

# Deterioro cognitivo asociado al cáncer: estado del arte-“chemobrain”

A. PERTEJO FERNÁNDEZ, Á. PINTO MARÍN

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ. Madrid*

## RESUMEN

A pesar de los grandes avances en la oncología en los últimos años, el deterioro cognitivo asociado al cáncer sigue siendo una queja frecuente en los pacientes oncológicos, sobre todo durante y después de los tratamientos, algo que se convierte en un problema de gran relevancia. El deterioro cognitivo no se limita a la quimioterapia, también se asocia a las terapias diana y la inmunoterapia. Se caracteriza por un deterioro de las funciones cognitivas como la concentración, la atención, la memoria y las funciones ejecutivas, lo que puede afectar negativamente a la calidad y a las decisiones terapéuticas. Puede estar presente antes del inicio de la quimioterapia en hasta el 30 % de los pacientes y persistir años después de finalizado el tratamiento en  $\geq 50$  % de ellos. Además de las quejas subjetivas referidas por los pacientes, el deterioro cognitivo ha podido objetivarse mediante test neuropsicológicos objetivos y técnicas de neuroimagen, aunque los mecanismos patogénicos subyacentes no son claramente conocidos.

**PALABRAS CLAVE:** Deterioro cognitivo. *Chemobrain*. Tratamientos oncológicos.

## INTRODUCCIÓN

Los avances en la oncología en las últimas décadas y el desarrollo de nuevos fármacos han conseguido mejorar la supervivencia de muchos pacientes y disminuir las tasas de recidiva y progresión. Estas mejoras en la supervivencia han convertido en muchos casos el manejo del paciente oncológico en un escenario

## ABSTRACT

*The last few years have seen major advances in diagnostic and therapeutic strategies in oncology. Nevertheless, cancer-related cognitive impairment (CRCI) is still frequently reported in cancer patients, particularly during and after oncological treatment, and has become an increasing concern. CRCI is not limited to chemotherapy; it can also be related to targeted therapies and immunotherapy. CRCI is characterized as deficits in areas of cognition including memory, concentration, attention and executive function. It can negatively affect patients' quality of life and impact treatment decisions. CRCI can be detected in up to 30 % of patients prior to chemotherapy and it is reported by  $\geq 50$  % of cancer patients after oncological treatments. CRCI has been verified by subjective reports and objective neuropsychological tests and neuroimages, although underlying mechanisms remain unclear. Cognitive rehabilitation is a promising strategy to help patients cope with cognitive difficulties and improve quality of life during and after cancer.*

**KEYWORDS:** *Cancer-related cognitive impairment. Chemobrain. Cancer treatments.*

a más largo plazo, incluso aquellos casos de pacientes metastásicos.

Las cifras de supervivientes al cáncer en España se estiman en más de 1 600 000 personas, con más de 30 millones en todo el mundo. Cifras que, de acuerdo a las estimaciones de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), continuarán aumentando, con una media de unos 100 000 nuevos largos supervivientes

al año y una prevalencia estimada en torno al millón de personas (1). Sin embargo, a pesar de todas las mejoras experimentadas en los últimos años, tanto los pacientes que se encuentran en tratamiento oncológico como aquellos que han superado la enfermedad se enfrentan también a una serie de aspectos físicos, cognitivos, psicológicos y emocionales relacionados no solo con la propia enfermedad, sino con los tratamientos utilizados para combatirla. Entre ellos, se encuentra el conocido como *chemobrain*, término que engloba un conjunto de efectos secundarios cognitivos asociados al tratamiento, independientes del tipo de cáncer, que pueden afectar tanto a la concentración como a la atención y a la memoria (2) y que pueden persistir en algunos pacientes incluso años después de haber finalizado el tratamiento. Los pacientes aquejados de estos síntomas cognitivos refieren, entre otros, problemas de concentración, dificultad para el aprendizaje, para recordar nombres, números y realizar varias tareas de forma simultánea, así como alteraciones en la memoria reciente y la memoria de trabajo. Estos síntomas pueden ser manifestados por los pacientes como quejas cognitivas o ser objetivados por el propio profesional mediante técnicas de neuroimagen o exámenes neuropsicológicos.

Era sabido que los tratamientos oncológicos dirigidos a tumores del sistema nervioso central tenían un impacto a nivel cognitivo. Sin embargo, a lo largo de los años, se ha ido incrementando la evidencia sobre cómo también en el resto de tumores los tratamientos antineoplásicos pueden tener efectos secundarios cognitivos, tanto agudos como a largo plazo, y que tienen un impacto en la esfera funcional, social, ocupacional, la capacidad para el trabajo y aprendizaje y la calidad de vida de los pacientes (3-6). Por ello, es tan importante poder comprender estos cambios cognitivos y su impacto en la vida de los pacientes, ya que un volumen muy importante de ellos se somete cada año a tratamientos oncológicos en todo el mundo y cada vez son más los pacientes y supervivientes al cáncer que tienen que lidiar con estas secuelas cognitivas (7).

De hecho, la demanda cada vez mayor de avances en el conocimiento y en el manejo de estos déficits por parte de los pacientes y supervivientes al cáncer ha conseguido finalmente que se centre la atención en ellos y, que progresivamente, a lo largo de los años, se haya creado un creciente cuerpo de investigación interesado en investigar la naturaleza y el alcance del daño cognitivo de los tratamientos oncológicos (8). En esta misma línea de atención a la calidad de vida del paciente oncológico, organizaciones como la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) y la Comisión para el Cáncer del Colegio Americano de Cirujanos, promueven un plan de cuidados para los

supervivientes al cáncer en el que se tenga en cuenta la calidad de vida y el bienestar del paciente tras los tratamientos oncológicos, incluidos los aspectos cognitivos (9).

La mayoría de los estudios realizados históricamente se han centrado en las pacientes con cáncer de mama que han recibido tratamiento adyuvante de quimioterapia; sin embargo, por la naturaleza de los tratamientos que se emplean, estos efectos suelen aparecer con mayor frecuencia en las neoplasias hematológicas, de colon o de pulmón (8). Además de las quejas subjetivas referidas por los pacientes, también puede detectarse de manera objetiva este deterioro cognitivo en forma de déficits de memoria, atención, alteración en las funciones ejecutivas y disminución en la velocidad de procesamiento de la información, entre otros. De hecho, este deterioro cognitivo es referido por hasta el 50-75 % de las pacientes con cáncer de mama que finalizan el tratamiento con quimioterapia; sin embargo, es detectado de manera objetiva solo en el 15-25 % de las mujeres (7,10-14). Aunque estas alteraciones son en su mayoría leves y transitorias para la mayoría de las pacientes y van disminuyendo progresivamente a lo largo de los 6 a 12 meses después del tratamiento, en algunas mujeres este deterioro puede perdurar entre 10 y 20 años tras haber finalizado la quimioterapia (15-17).

Si bien el término utilizado inicialmente para describir este conjunto de síntomas fue *chemobrain*, es cierto que el deterioro cognitivo puede darse con fármacos diferentes a la quimioterapia (hormonoterapia, terapias dirigidas, inmunoterapia...) e incluso estar presente antes de haber iniciado el tratamiento (18-21). Por ello, este conjunto de síntomas también es reconocido hoy en día como “deterioro cognitivo asociado al cáncer”, un término más actualizado, teniendo en cuenta los avances en el arsenal terapéutico oncológico y en el conocimiento de esta patología. Está descrito un déficit cognitivo antes de empezar la quimioterapia de en torno al 20-30 % de las mujeres diagnosticadas de cáncer de mama (15).

El hecho de que estos déficits puedan estar presentes incluso antes de empezar el tratamiento, no se relaciona solo con factores psicológicos, sino también con mecanismos biológicos. A día de hoy sigue sin conocerse con exactitud si el deterioro cognitivo resulta del tratamiento del cáncer en sí o de factores psicológicos. Hay muchos mecanismos complejos potencialmente involucrados en la neurotoxicidad, tanto el originado de manera directa por la quimioterapia u otros tratamientos oncológicos como indirectamente por el aumento de los niveles de citoquinas, diferentes comorbilidades, factores genéticos y la edad. Se llevará a cabo una revisión de todo ello en este capítulo (15) (Fig. 1).

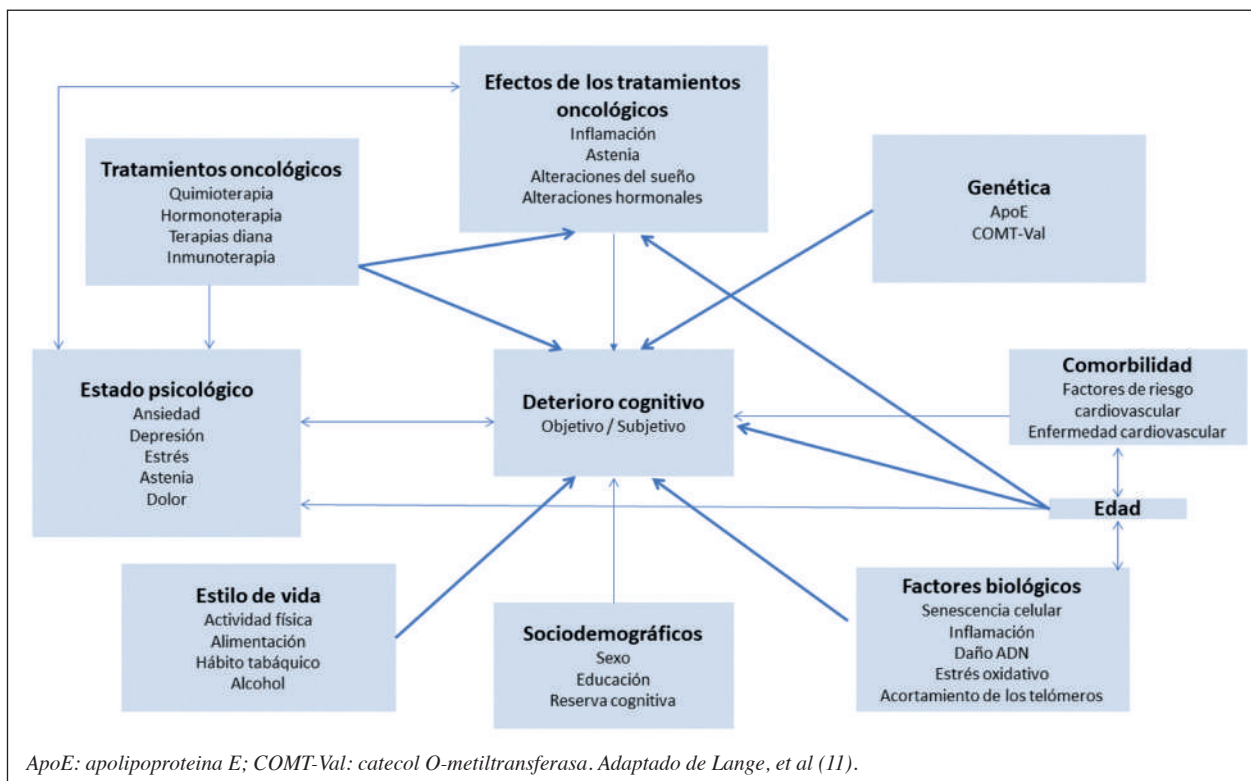


Fig. 1. Factores que contribuyen al deterioro cognitivo asociado al cáncer.

#### POTENCIALES FACTORES DE RIESGO. FACTORES PSICOLÓGICOS, SOCIODEMOGRÁFICOS Y FACTORES GENÉTICOS INVOLUCRADOS

El hecho de que un subgrupo de pacientes tenga un deterioro cognitivo persistente incluso tiempo después de haber finalizado el tratamiento oncológico obliga a pensar en la importancia de poder detectar los factores de riesgo que puedan estar implicados en este deterioro neurológico. Son muchos los factores potencialmente involucrados en el desarrollo del deterioro cognitivo, incluyendo factores psicológicos, variables sociodemográficas y factores genéticos que pudieran facilitar una cierta predisposición.

Se ha hipotetizado que entre los mecanismos por los QUE la quimioterapia puede inducir neurotoxicidad y trastornos cognitivos se encuentra la liberación de mediadores proinflamatorios tales como las citoquinas, las quimiocinas, radicales libres de oxígeno, la activación de la microglía, astrogliosis, degeneración de la mielina y la potencial alteración de la barrera hematoencefálica (14).

#### ASTENIA, FACTORES PSICOLÓGICOS Y SOCIODEMOGRÁFICOS

La ansiedad, la depresión y la astenia son síntomas frecuentes en los pacientes oncológicos y deben tenerse en

consideración a la hora de evaluar el posible deterioro cognitivo. Son muchos los estudios que han mostrado la asociación entre las quejas cognitivas y la ansiedad, la depresión, los síntomas de estrés postraumático y los cambios en el humor. De igual modo, la astenia y el insomnio son síntomas con una frecuente asociación con el deterioro cognitivo. Entre los factores de riesgo que podrían predisponer a estos síntomas se encuentra el nivel educativo, el nivel de inteligencia premórbida y la reserva cognitiva (11).

#### ENVEJECIMIENTO

Aunque la edad es un factor de riesgo tanto para el cáncer como para el deterioro cognitivo, y a pesar de la potencial repercusión de estos en la autonomía del paciente, pocos estudios se han centrado en evaluar el deterioro cognitivo asociado al cáncer en pacientes mayores de 60-65 años. Aunque muchos estudios han mostrado el impacto de la edad en el deterioro cognitivo asociado al cáncer, hay resultados contradictorios con otros trabajos que no apoyan la edad como un posible factor de riesgo.

Por el momento, no hay evidencia de que el cáncer ni sus tratamientos induzcan o favorezcan el desarrollo de Alzheimer; sin embargo, sí parece haber evidencia de que incrementa el riesgo de demencia (22). A día de hoy sigue siendo un problema el poder identificar y discernir

precozmente los signos y los síntomas asociados de la demencia asociada a la edad frente al deterioro cognitivo asociado al tratamiento oncológico (11).

En las pacientes con cáncer de mama mayores de 65 años se vio que hasta un 49 % presentaba un deterioro cognitivo objetivo al finalizar el tratamiento adyuvante, una proporción mayor de la reportada en mujeres más jóvenes. De hecho, las pacientes de mayor edad eran más propensas a presentar un deterioro cognitivo asociado a la quimioterapia, sobre todo con docetaxel (23). Una alta reserva cognitiva se ha asociado con una mayor resiliencia a la hora de resistir el potencial daño neurológico de la quimioterapia, mientras que reservas cognitivas bajas hacen a los pacientes más vulnerables a estos daños (7,15).

#### BIOMARCADORES Y PREDISPOSICIÓN GENÉTICA

Los estudios realizados para detectar posibles factores de riesgo o cierta predisposición genética han mostrado una correlación de los niveles de citoquinas o inflamación con el estado neurobiológico. Los biomarcadores más fiables del deterioro cognitivo parecen ser las citoquinas (IL-6, TNF- $\alpha$ , etc.), los receptores de citoquinas y los componentes de la inflamación, mientras que la detección de ADN mitocondrial en la sangre periférica parece relacionarse específicamente con la astenia durante la quimioterapia (11). Dentro de los marcadores neuronales, durante los tratamientos oncológicos se ha detectado una disminución del ratio N-acetil aspartato (NAA)/colina (Cho) y NAA/ mio-Inositol (myo-I) (24).

Se han explorado también los polimorfismos de nucleótido único (SNP) en otros estudios. De acuerdo a la teoría del deterioro cognitivo asociado a la inflamación, se estableció una relación protectora entre el SNP IL1R1 rs2287047 y las quejas cognitivas en las pacientes supervivientes al cáncer de mama. Las variantes alélicas de APOE-4 podrían contribuir a un peor rendimiento cognitivo tras la quimioterapia o la hormonoterapia en el cáncer de mama. Se han visto reducciones en el volumen del lóbulo prefrontal de forma específica en pacientes tratados con quimioterapia con un peor rendimiento cognitivo asociado a un incremento en los niveles de TNF- $\alpha$  y en los portadores de APOE-4, proporcionando una fuerte correlación entre la inflamación, la función cerebral y el deterioro cognitivo posquimioterapia (25). El SNP Rs165599 encontrado en el gen *COMT* (catecol O-metiltransferasa) se asoció con alteraciones en la memoria retrospectiva en los pacientes que recibían quimioterapia, lo que sugiere que la vía metabólica de *COMT* tiene un papel determinante en el deterioro cognitivo asociado al cáncer (26). Revisiones recientes avalan también estos hallazgos (27) al encontrar nuevamente asociados al deterioro cognitivo los polimorfismos *COMT*-Val, APOE-4, niveles eleva-

dos de citoquinas proinflamatorias en el plasma, niveles elevados de interleuquina 6 y las cifras de hemoglobina durante el tratamiento con quimioterapia. Aunque se han encontrado varios potenciales biomarcadores predictivos, como factores biológicos en sangre periférica y polimorfismos genéticos, que pueden predisponer al desarrollo de trastornos cognitivos, estos hallazgos requieren todavía de validación en series más largas (27).

#### EFFECTOS DEL TRATAMIENTO ONCOLÓGICO SOBRE LAS FUNCIONES COGNITIVAS

##### QUIMIOTERAPIA

A día de hoy se encuentra ampliamente aceptado que la quimioterapia puede inducir cambios neurocognitivos, sobre todo en los dominios de la memoria, la concentración, la velocidad de procesamiento de la información y las funciones ejecutivas (13). Las primeras revisiones sistemáticas que se llevaron a cabo al respecto datan de los años 1990 y 2000, pero sin evaluar el estado cognitivo pretratamiento de las pacientes. El primero en hacerlo fue Wefel, *et al.*, en 2004, que demostraron la importancia de evaluar a lo largo del tiempo, ya que de no haberlo hecho así, se hubiera considerado como sin deterioro a un 46 % de mujeres que sí sufrieron una disminución de sus habilidades cognitivas a lo largo del curso del tratamiento. Aunque la puntuación en el test final estuviera dentro del rango de la normalidad, fue inferior a la puntuación de los test iniciados pretratamiento. Este hallazgo fue muy importante, ya que el deterioro cognitivo puede ser muy sutil (28).

A lo largo de las últimas décadas, se han llevado a cabo más de 20 estudios prospectivos longitudinales que han evaluado el estado cognitivo basal y postratamiento con quimioterapia, en su mayoría en mujeres con cáncer de mama. En estos estudios se objetivó que los dominios mayormente afectados eran los correspondientes a las funciones ejecutivas, la memoria, la velocidad psicomotora y la atención, que se veían disminuidas o alteradas hasta en un 12-82 % de pacientes (11).

No todos los estudios encontraron las mismas variaciones en los mismos dominios, pero es cierto que muchos de ellos tenían tamaños muestrales pequeños y que se utilizaron diferentes herramientas de evaluación cognitiva (28). Junto con el deterioro valorable de manera objetiva, las quejas cognitivas subjetivas también son uno de los mayores efectos secundarios neurológicos reportado por los pacientes (sobre todo las de cáncer de mama) y sugieren un efecto negativo temporal de la quimioterapia sobre la cognición. Las pacientes con cáncer de mama son las que más quejas de este tipo presentan, sobre todo a nivel de memoria y funciones ejecutivas (una de cada cinco pacientes) (29), quienes llegan a re-

portar más limitaciones cognitivas que antes del inicio del tratamiento (45,2 % frente a 10,4 %) (30).

Los pacientes con cáncer de colon también presentan más quejas cognitivas, sobre todo dentro de los seis primeros meses de tratamiento frente a aquellos sin quimioterapia (32 % frente a 16 %). En un pequeño grupo de pacientes con cáncer colorrectal, el deterioro cognitivo asociado al cáncer supuso un detrimento en su calidad de vida, aunque no pareció afectar a la capacidad de desempeñar sus funciones habituales ni a sus relaciones (11).

#### *HORMONOTERAPIA*

El deterioro neurológico de las pacientes con cáncer de mama tras la quimioterapia ha sido ampliamente estudiado, pero la mayoría de los estudios para evaluar el impacto de las terapias endocrinas a nivel cognitivo no tenía poder estadístico suficiente como para poder examinar la neurotoxicidad de forma independiente a la potencialmente provocada por la quimioterapia previa. Aunque los resultados de los ensayos clínicos por lo general no son concluyentes, los inhibidores de la aromatasa han sido finalmente asociados con el deterioro cognitivo asociado al cáncer (13).

Las pacientes con cáncer de mama tratadas con inhibidores de la aromatasa (anastrozol) presentaron peores puntuaciones en los test que evaluaban las funciones ejecutivas hasta 18 meses después de haber empezado el tratamiento, empeorando también la memoria de trabajo y la concentración. Se ha visto que también la supresión ovárica puede incrementar las quejas cognitivas subjetivas, pero sin tener un impacto significativo a nivel objetivo.

En el cáncer de próstata, el impacto de la privación androgénica a nivel cognitivo es en general menos marcado, y las funciones oculomotoras son las más afectadas. Se ha visto que hasta un 20 % de los pacientes en tratamiento con análogos de la LH-RH presentan un deterioro cognitivo a los seis meses de su inicio. Resultados recientes del estudio AQUARIUS muestran cómo aquellos pacientes en tratamiento con enzalutamida presentaban mayor astenia y deterioro cognitivo (con pérdida de memoria y disminución de habilidades cognitivas) que aquellos pacientes en tratamiento con abiraterona-prednisona. Estos efectos se veían en los primeros meses del tratamiento (31).

#### *INMUNOTERAPIA*

Aunque los efectos de la quimioterapia a nivel cognitivo son conocidos desde hace tiempo, los efectos de la inmunoterapia, ya sea mediante los inhibidores

de puntos de control inmune o las terapias de células T con receptores quiméricos de antígenos (CAR-T), son muy poco conocidos. La inmunoterapia se ha establecido como una nueva herramienta terapéutica que, a pesar de los importantes beneficios que ha conseguido para ciertos tipos de tumores, también puede provocar cierto grado de inflamación sistémica y repercutir, por tanto, en cambios neurobiológicos. Su asociación con la quimioterapia y la radioterapia ha mostrado resultados prometedores en varios tipos tumorales, pero puede potenciar la neurotoxicidad, con un impacto negativo en las funciones cognitivas (14,32).

Sin embargo, en los grandes ensayos pivotaes de inmunoterapia no se ha evaluado de forma específica el deterioro cognitivo asociado al tratamiento, por lo que este potencial efecto secundario puede haber sido infraestimado. De forma global, la incidencia de neurotoxicidad reportada con estos tratamientos ha sido del 3,8 % al 6,1 % en monoterapia y hasta del 12 % con las combinaciones. La mayoría fueron de grado leve, con una incidencia de eventos de alto grado inferior al 1 % para todos los tipos de tratamiento (14,33). El espectro clínico de esta neurotoxicidad inmunomediada es muy amplio. La cefalea, la encefalopatía y la meningitis son los más frecuentes; sin embargo, el deterioro cognitivo puede presentarse de muy diversas y sutiles formas, que puedan llegar a pasar desapercibidas y, por tanto, no reportadas en los ensayos clínicos.

La hipofisitis también ha sido descrita, lo que sugiere que la inmunoterapia, a través de la disregulación de la hipófisis y con los consecuentes cambios hormonales del sistema neuroendocrino, también puede producir astenia y fallos cognitivos sin llegar a causar daño cerebral de manera directa. La astenia puede ser una de esas formas de presentación, con una influencia directa en el rendimiento y en la capacidad cognitiva de los pacientes, como ha quedado establecido con la quimioterapia. La astenia es uno de los eventos adversos inmunomediados más reportados (34,35), con una incidencia superior al 20 % con los inhibidores de PD-1 y CTLA-4. Cabe pensar, por lo tanto, que los pacientes tratados con inmunoterapia podrán tener también cierto grado de deterioro cognitivo que no está siendo adecuadamente reportado a día de hoy. En el ámbito de los inhibidores de puntos de control inmune, solo ha habido un ensayo clínico que expresamente haya evaluado el deterioro cognitivo. Se trataba de un estudio con un reducido tamaño muestral (15 pacientes adultos oncológicos) que se encontraban en tratamiento con nivolumab, pembrolizumab o ipilimumab. Basándose en los resultados de diferentes test cognitivos, los autores concluyeron que el deterioro neurológico estaba relacionado con la quimioterapia recibida previamente y no con la inmunoterapia en sí. Sin embargo, el estudio presentaba numerosas limitaciones, entre ellas, la reducida



muestra y el hecho de no haber dividido a los pacientes en dos cohortes en función de la exposición previa o no a la quimioterapia, lo que hace muy difícil poder extraer conclusiones definitivas (36).

Un ensayo preclínico llevado a cabo en modelos animales nos permite profundizar un poco más en este terreno. El estudio evaluaba el efecto de la radioterapia administrada fuera del sistema nervioso central en combinación con inmunoterapia. Por sus resultados sabemos que, aunque esta combinación es efectiva a la hora de controlar el crecimiento tumoral, provoca neurotoxicidad cognitiva en forma de ansiedad, cambios en el comportamiento y alteración de las funciones ejecutivas (14,32). Los mecanismos por los que los inhibidores de puntos de control inmune alteran las funciones cognitivas no se conocen bien. En este estudio se vio que, a nivel celular, los ratones que recibían inmunoterapia tanto en monoterapia como combinada con radioterapia presentaban niveles más altos de citoquinas proinflamatorias en sangre. Algunos estudios clínicos sugieren que estas citoquinas podrían constituir un potencial biomarcador para el deterioro cognitivo al tener cierto papel causal al poder cruzar la barrera hematoencefálica y ser las responsables de llevar este estado proinflamatorio al cerebro (37). Recientemente se ha visto cómo en aquellos pacientes con neurotoxicidad inmunomediada severa en etapas iniciales del tratamiento con inhibidores de PD-1 en monoterapia o en combinación con anti-CTLA4 la expresión de ciertas citoquinas está aumentada de forma significativa (38).

La cuestión del deterioro cognitivo asociada mediada por la inmunoterapia es aún más relevante al hablar de la terapia CAR-T, puesto que uno de sus eventos adversos más importantes está relacionado con el síndrome de liberación de citoquinas (SLC), en forma de “tormenta de citoquinas” al ser liberadas de forma masiva, y que puede afectar a múltiples órganos, entre ellos el cerebro, en forma de la encefalopatía, debilidad muscular, cefaleas o convulsiones (39). Todas las terapias de CAR-T tienen cierto grado de SLC en alguna forma, y hasta el 27 % de ellas llega a presentarlo de forma grave y a requerir apoyo en una unidad de cuidados intensivos (40).

La encefalopatía asociada a las terapias CAR-T es el segundo evento adverso más frecuente y representa una importante causa de potencial morbimortalidad. Estos síntomas neurológicos no son infrecuentes: hasta el 40 % de los pacientes puede llegar a presentarlos en formas graves y, a veces, fatales (40). Aunque la encefalopatía puede ocurrir sin SLC, generalmente ocurre de forma simultánea (91 %). Estos eventos precisan de vigilancia neurológica estrecha, y debería prestarse especial atención a las funciones cognitivas, puesto que esta liberación masiva de citoquinas puede tener un impacto en ellas (41).

## TERAPIAS DIANA

Aunque, al igual que con la inmunoterapia, son menos conocidos, resultados iniciales de estudios con terapias diana sugieren también la existencia de un impacto cognitivo asociado al tratamiento en ciertos subgrupos de pacientes. Se ha descrito cierto grado de deterioro cognitivo a largo plazo en relación a los tratamientos con antiangiogénicos; en concreto, el anticuerpo monoclonal anti-VEGF bevacizumab (35). La etiopatogenia subyacente se cree que está relacionada con la reducción de la plasticidad sináptica del hipocampo, sobre todo después de tratamientos prolongados con bevacizumab. Las neuronas piramidales CA1 expresan VEGF y su reducción dificulta el aprendizaje y la memoria. Las terapias cognitivas de soporte no han mostrado beneficio alguno en mejorar el deterioro neurológico, por lo que en estos casos debería hacerse un seguimiento neurológico-cognitivo estrecho a los pacientes para poder detectar los principios del deterioro y valorar con el paciente el potencial riesgo-beneficio de mantener la terapia. Aún no está esclarecido si el deterioro es reversible al finalizar el tratamiento con bevacizumab (35). También se ha observado un deterioro cognitivo en hasta un 31 % de los pacientes con cáncer renal metastásico que se encontraban en tratamiento con antiangiogénicos de manera independiente de la astenia asociada al tratamiento (42). En esta misma línea, un estudio en animales mostró cómo, aunque los cerebros de ratones tratados con everolimus no presentaban un deterioro en el rendimiento cognitivo ni modificaciones en la proliferación celular a nivel del hipocampo, sí presentaban pérdida de peso y alteraciones en la actividad de las áreas neuronales correspondientes a los ciclos de vigilia y sueño. (32,42) (Tabla I).

## DIAGNÓSTICO

### NEUROIMAGEN

Muchos estudios transversales han documentado mediante imágenes de resonancia magnética disminuciones en la sustancia gris, sobre todo frontal y del hipocampo, y de la integridad de la sustancia blanca en los supervivientes al cáncer tratados con quimioterapia, aunque también ha habido estudios en los que no se han encontrado dichas reducciones. Estudios longitudinales han mostrado resultados similares, con una disminución inicial en la densidad de la materia gris frontal bilateral, temporal y cerebelosa en el primer mes posquimioterapia, con una recuperación parcial al año de haber finalizado el tratamiento frente a aquellos sujetos sanos o aquellos pacientes que no recibieron quimioterapia.

En un segundo tiempo, mostraban también una disminución de la integridad de la sustancia blanca frontal, parietal y occipital en aquellos que habían estado ex-

TABLA I  
MECANISMOS INVOLUCRADOS EN EL DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO  
A LOS TRATAMIENTOS ONCOLÓGICOS. ADAPTADO DE LANGE, ET AL. (11)

<i>Tratamientos oncológicos (principales fármacos estudiados)</i>	<i>Funciones cognitivas afectadas</i>	<i>Potenciales mecanismos implicados</i>
Quimioterapia • Doxorrubicina • Taxol • Metotrexato • Fluorouracilo	Memoria, velocidad de procesamiento atención, funciones ejecutivas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminución de la neuragénesis</li> <li>• Disrupción de la mielina y de los precusores de oligodendrocitos</li> <li>• Disfunción mitocondrial</li> <li>• Aumento de la producción periférica y cerebral de citoquinas</li> </ul>
Hormonoterapia • Inhibidores de aromatasa • Antiestrógenos • Terapia de deprivación androgénica	Funciones ejecutivas, memoria de trabajo, concentración, funciones oculomotoras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteraciones en el eje hipotálamo- hipofisario-adrenal</li> </ul>
Terapias diana • Antiangiogénicos	Astenia, memoria de trabajo	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Elevación del factor de crecimiento endotelial vascular en plasma (astenia)</li> <li>• Leucoencefalopatía</li> <li>• Inhibición de la potenciación a largo plazo</li> </ul>
Inmunoterapia • Anti-CTLA-4 • Anti PD-L1	Cefalea, encefalopatía, astenia, meningitis, hipofisitis y trastornos endocrinos secundarios,	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Activación de la microglía</li> <li>• Aumento de las citoquinas proinflamatorias con potencial capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica</li> <li>• Tormenta de citoquinas</li> </ul>

puestos a la quimioterapia, mientras que no se objetivaban cambios en el grupo de pacientes sin exposición a quimioterapia o en los controles sanos (43,44). Estudios que utilizaron técnicas de neuroimagen funcional, como la tomografía de emisión de positrones (PET) y la resonancia magnética funcional (RMF), mostraron también áreas cerebrales con una menor activación durante el desarrollo de tareas cognitivas en aquellos supervivientes que habían recibido quimioterapia frente a los que no (7). Todos estos cambios expuestos en los estudios se correlacionan con los déficits cognitivos presentados por los pacientes tras recibir los tratamientos oncológicos. De hecho, se han descrito igualmente mecanismos compensatorios de hiperactivación cerebral para ayudar a mantener la función cognitiva a pesar del daño cerebral originado por los tratamientos antineoplásicos (11).

#### EVALUACIÓN NEUROPSICOLÓGICA

No es una práctica común realizar una evaluación cognitiva rutinaria a los pacientes durante el tratamiento

y generalmente suele reservarse solo para aquellos pacientes en los que el deterioro cognitivo está teniendo un impacto negativo en su calidad de vida o funcionalidad. Las escasas evaluaciones realizadas se hacen generalmente en el contexto de un ensayo clínico y no en la práctica habitual. Sin embargo, estamos viendo la alta prevalencia de estos déficits y la considerable repercusión en la calidad de vida que tiene para muchos pacientes, incluso sin llegar a causar un deterioro objetivable, así como la importancia de tener herramientas para su detección de cara a poder llevar posteriormente un manejo adecuado.

Los test neuropsicológicos más utilizados comprenden aquellos que evalúan los dominios cognitivos y las funciones intelectuales antes del inicio del tratamiento y durante el seguimiento (45). Los test neuropsicológicos deben ser adecuadamente seleccionados atendiendo a su fiabilidad y a su validez, así como por su adecuación a las características de la población a la que van destinados (8). Un inconveniente de los estudios clásicos sobre deterioro cognitivo asociado al cáncer era la disparidad de test neuropsicológicos que se utilizaban

para su evaluación (lo que dificultaba las comparaciones entre poblaciones y la extrapolación de resultados), el excesivo tiempo requerido para la realización de algunas baterías neuropsicológicas, la escasa validez ecológica de ciertas pruebas y la escasa sensibilidad al deterioro sutil (8). Las recomendaciones del International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) para futuros ensayos clínicos que evalúen el deterioro cognitivo destacan la importancia de realizar una evaluación inicial antes de empezar el tratamiento de cara a poder evaluar el impacto de cada terapia en la cognición. Destacan la preferencia por los estudios longitudinales y por aquellos que incorporen un grupo control, así como la adopción de criterios comunes para definir el deterioro cognitivo y el uso una batería de pruebas neuropsicológicas validadas (13,46).

#### TRATAMIENTO

En 2016 se publicaron las guías americanas sobre el manejo de los efectos secundarios a largo plazo de las supervivientes al cáncer de mama (47). En ellas se recomendaba que los médicos de atención primaria preguntaran a las pacientes si estaban experimentando algún tipo de deterioro cognitivo. Recomendaban también que aquellas pacientes en las que se detectara un deterioro cognitivo fueran referidas al especialista para un examen más completo, su tratamiento y rehabilitación. De hecho, en una encuesta realizada a unos 1600 supervivientes de cáncer, unos tres años después de haber finalizado el tratamiento oncológico, encontraron que aproximadamente el 75 % de los encuestados refería síntomas cognitivos relacionados con los tratamientos y que estos tuvieron un impacto en su calidad de vida y a la hora de volver a su trabajo. La mayoría de los participantes quería recibir tratamiento (76 %), fundamentalmente algún tipo de entrenamiento cognitivo. Resultados que muestran una vez más la importancia de monitorizar el deterioro cognitivo de nuestros pacientes (11). Aunque a día de hoy no hay todavía ninguna medida preventiva disponible, están estudiándose diferentes métodos para abordar el deterioro cognitivo asociado al cáncer a través de diferentes intervenciones terapéuticas, físicas y cognitivo-conductuales. Estudios preliminares han mostrado resultados beneficiosos, pero aún es pronto para poder extraer conclusiones (15).

#### ACTIVIDAD FÍSICA

Escasos estudios han evaluado el impacto del ejercicio físico como tratamiento para mejorar el deterioro cognitivo. Los pocos existentes han visto que los síntomas subjetivos referidos pueden llegar a mejorarse,

aunque no han logrado demostrar mejoras cognitivas a nivel objetivo. Otros estudios que aleatorizaban a las pacientes a realizar una serie de ejercicios frente al sedentarismo mostraron cómo aquellos que realizaban cierta actividad física presentaban mejorías en los síntomas cognitivos (48,49).

#### TERAPIAS COGNITIVO-CONDUCTUALES

Las intervenciones conductuales se centran por lo general en la educación, en terapias cognitivo-conductuales, terapias ocupacionales y de rehabilitación cognitiva y en educar en estrategias compensatorias o de entrenamiento cognitivo (15-50). Tanto la rehabilitación cognitiva como la terapia cognitivo conductual muestran sistemáticamente mejoras en las quejas subjetivas sintomáticas de los supervivientes al cáncer, aunque esto no siempre puede verse reflejado en los test objetivos (51).

El estudio prospectivo con mayor número de participantes realizado en este ámbito fue con 242 supervivientes al cáncer a través de un programa de rehabilitación a través de internet. Se vieron resultados significativos en cuanto a reducción de síntomas neurológicos subjetivos, ansiedad, depresión y astenia, pero sin encontrarse diferencias en los resultados de los test objetivos (52), por lo que, aunque es una herramienta prometedora, aún son necesarios más estudios para avalar su eficacia (15,52).

#### TERAPIA FARMACOLÓGICA

El tratamiento farmacológico podría ser útil para el tratamiento del deterioro neurológico asociado al cáncer en determinados casos de cara a intentar mejorar el rendimiento cognitivo, pero la evidencia es limitada y no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados. El donepezilo, un inhibidor de la acetilcolinesterasa utilizado en el tratamiento del alzhéimer y de la demencia vascular, ha conseguido mejorar la memoria verbal en aquellas pacientes supervivientes al cáncer de mama que continuaban presentando déficits cognitivos años después de la quimioterapia (53). Mientras que se han obtenido resultados prometedores con el donepezilo para el tratamiento de pacientes con tumores cerebrales, pocos cambios significativos se han observado con las pacientes de cáncer de mama. Otros medicamentos, como los psicoestimulantes modafinilo o metilfenidato, también han sido evaluados en pacientes con deterioro cognitivo tras recibir tratamiento oncológico. La escasa evidencia disponible sugiere que podrían mejorar la función cognitiva, aunque no han sido evaluados mediante ensayos clínicos.



## CONCLUSIONES

El deterioro cognitivo asociado al cáncer es un problema frecuente en los pacientes oncológicos, tanto de los supervivientes al cáncer como de los que se encuentran en tratamiento activo, ya que puede persistir varios años después de haber finalizado el tratamiento y puede afectar negativamente a la calidad de vida de los pacientes. Los estudios más recientes muestran cómo la quimioterapia, la hormonoterapia, las terapias diana y la inmunoterapia pueden afectar a la memoria, a la concentración, a la atención y a las funciones ejecutivas. Aunque los mecanismos subyacentes no son completamente conocidos aún, se sabe que tanto factores psicológicos como sociodemográficos, genéticos y biológicos juegan un papel importante en la predisposición y en la perpetuación del deterioro cognitivo. Están estudiándose diferentes métodos para abordar el deterioro cognitivo asociado al cáncer a través de diferentes intervenciones terapéuticas, físicas y cognitivo-conductuales. Estas últimas han mostrado resultados beneficiosos en estudios preliminares, pero aún es necesaria más investigación.

## CORRESPONDENCIA:

Álvaro Pinto Marín  
Servicio de Oncología Médica  
Hospital Universitario La Paz. IdiPAZ  
Paseo de la Castellana, 261  
28046 Madrid  
e-mail: alvaro.pinto@salud.madrid.org

## BIBLIOGRAFÍA

- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. SEOM; 2019. Disponible en: [www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-am](http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-am)
- JS Myers. Cancer- and chemotherapy related cognitive changes: the patient experience. *Semin Oncol Nurs* 2013;29(4):300-7. DOI: 10.1016/j.soncn.2013.08.010
- Dwek MR, Rixon L, Hurt C, et al. Is there a relationship between objectively measured cognitive changes in patients with solid tumours undergoing chemotherapy treatment and their health-related quality of life outcomes? A systematic review. *Psychooncology* 2017;26:1422-32.
- Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: An in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* 2009;3:223-32.
- Duijts SF, van der Beek AJ, Boelhouwer IG, et al. Cancer-related cognitive impairment and patients' ability to work: A current perspective. *Curr Opin Support Palliat Care* 2017;11:19-23.
- Nieuwenhuijsen K, de Boer A, Spelten E, et al. The role of neuropsychological functioning in cancer survivors' return to work one year after diagnosis. *Psychooncology* 2009;18:589-97.
- Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science. *J Clin Oncol* 2012;30(30):3675-86. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.0116
- López-Santiago S, Cruzado JA, Feliú J. Chemobrain: revisión de estudios que evalúan el deterioro cognitivo de supervivientes de cáncer tratados con quimioterapia. *Psicooncología* 2011;8(2-3):265-80. DOI: 10.5209/rev\_PSIC.2011.v8.n2-3.37881
- Baer W. Chemobrain: An opportunity in cancer survivorship to enhance patient wellness. *J Oncol Pract* 2017;13(12):794-6. DOI: 10.1200/JOP.2017.027987
- Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology* 2012;21:1141-8.
- Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol* 2019;30(12):1925-40. DOI: 10.1093/annonc/mdz410
- Lange M, Licaj I, Clarisse B, et al. Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey. *Cancer Med* 2019;8(5):2654-63. DOI: 10.1002/cam4.2069
- Joly F, Giffard B, Rigal O, et al. Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function : Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *J Pain Symptom Manag* 2015;50(6):830-41. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2015.06.019
- Joly F, Castel H, Tron L, et al. Potential Effect of Immunotherapy Agents on Cognitive Function in Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* 2020;112(2):123-7. DOI: 10.1093/jnci/djz168
- Lange M, Joly F. How to identify and manage cognitive dysfunction after breast cancer treatment. *J Oncol Pract* 2017;13(12):784-90. DOI: 10.1200/JOP.2017.026286
- Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W, et al. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:1080-6.
- Yamada TH, Denburg NL, Beglinger LJ, et al. Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: Cognitive features ten or more years after chemotherapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010;22:48-54.
- Lange M, Giffard B, Noal S, et al. Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *Eur J Cancer* 2014;50:2181-9.
- Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:143-52.
- Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, et al. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 2010;116:3348-56.
- Jansen CE, Dodd MJ, Miaskowski CA, et al. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psychooncology* 2008;17:1189-95.
- Cherrier MM, Higano CS. Impact of androgen deprivation therapy on mood, cognition, and risk for AD. *Urol Oncol Semin Orig Investig* 2020;38:53-61. DOI: 10.1016/j.urolonc.2019.01.021
- Lange M, Heutte N, Rigal O, et al. Decline in cognitive function in older adults with early-stage breast cancer after adjuvant treatment. *Oncologist* 2016;21(11):1337-48.
- Kesler SR, Watson C, Koovakkattu D, et al. Elevated prefrontal myoinositol and choline following breast cancer chemotherapy. *Brain Imaging Behav* 2013;7(4):501-10.
- Amidi A, Agerbæk M, Wu LM, et al. Changes in cognitive functions and cerebral grey matter and their associations with inflammatory markers, endocrine markers, and APOE genotypes in testicular cancer patients undergoing treatment. *Brain Imaging Behav* 2017;11(3):769-83.
- Cheng H, Li W, Gan C, et al. The COMT (rs165599) gene polymorphism contributes to chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients. *Am J Transl Res* 2016;8(11):5087-97.
- Castel H, Denouel A, Lange M, et al. Biomarkers associated with cognitive impairment in treated cancer patients: Potential predisposition and risk factors. *Front Pharmacol* 2017;8(138):1-19. DOI: 10.3389/fphar.2017.00138
- Janelins MC, Kesler SR, Ahles TA, et al. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014;26(1):102-13. DOI: 10.3109/09540261.2013.864260

29. Ganz PA, Kwan L, Castellon CS, et al. Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):791-801.
30. Janelins MC, Heckler CE, Peppone PL, et al. 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* 2017;35(5):506-14.
31. Thiery-vuillemin A, Hvid M, Lagneau E, et al. Impact of Abiraterone Acetate plus Prednisone or Enzalutamide on Patient-reported Outcomes in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Final 12-mo Analysis from the Observational AQUARiUS Study. *Eur Urol* 2020;77(3):380-7. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.09.019
32. McGinnis GJ, Friedman D, Young KH, et al. Neuroinflammatory and cognitive consequences of combined radiation and immunotherapy in a novel preclinical model. *Oncotarget* 2017;8(6):9155-73.
33. Cuzzubbo S, Javeri F, Tissier M, et al. Neurological adverse events associated with immune checkpoint inhibitors: Review of the literature. *Eur J Cancer* 2017;73(2017):1-8. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.001
34. Touat M, Talmasov D, Ricard D, et al. Neurological toxicities associated with immune-checkpoint inhibitors. *Curr Opin Neurol* 2017;30(6):659-68. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000503
35. Wick W, Hertenstein A, Platten M. Neurological sequelae of cancer immunotherapies and targeted therapies. *Lancet Oncol* 2016;17(12):e529-41. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30571-X
36. Cuzzubbo S, Belin C, Chouahnia K, et al. Assessing cognitive function in patients treated with immune checkpoint inhibitors: A feasibility study. *Psychooncology* 2018;27(7):1861-4. DOI: 10.1002/pon.4725
37. 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):1446-51.
38. Lim SY, Lee JH, Gide TN, et al. Circulating cytokines predict immune-related toxicity in melanoma patients receiving anti-PD-1-based immunotherapy. *Clin Cancer Res* 2019;25(5):1557-63.
39. Lee DW, Gardner R, Porter DL, et al. Current concepts in the diagnosis and management of cytokine release syndrome. *Blood* 2014;124(2):188-95.
40. Weber JS, Yang JC, Atkins MB, et al. Toxicities of immunotherapy for the practitioner. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2092-9.
41. Santomaso BD, Park JH, Salloum D, et al. Clinical and biologic correlates of neurotoxicity associated with CAR T cell therapy in patients with B-cell acute lymphoblastic leukemia (B-ALL). *Cancer Discov* 2018;8(8):958-71.
42. Joly F, Heutte N, Duclos B, et al. Prospective Evaluation of the Impact of Antiangiogenic Treatment on Cognitive Functions in Metastatic Renal Cancer. *Eur Urol Focus* 2016;2(6):642-9. DOI: 10.1016/j.euf.2016.04.009
43. 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;123:819-28.
44. Deprez S, Amant F, Smeets A, et al. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning. *J Clin Oncol* 2012;30:274-81.
45. Ruff RM CJ. Neuropsychological test instruments in clinical trials. In: Mohr E, Brouwers P (editors). *Handbook of clinical trials: The neurobehavioral approach*. New York: Swets & Zeitlinger; 1991.
46. 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):703-8.
47. Runowicz CD, Leach CR, Henry NL, et al. American Cancer Society / American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J Clin Med Res* 2016;34(6):611-35. DOI: 10.1200/JCO.2015.64.3809
48. Janelins MC, Peppone LJ, Heckler CE, et al. YOCAS(c)(R) yoga reduces self-reported memory difficulty in cancer survivors in a nationwide randomized clinical trial: investigating relationships between memory and sleep. *Integr Cancer Ther* 2016;15(3):263-71.
49. Hartman SJ, Nelson SH, Myers E, et al. Randomized controlled trial of increasing physical activity on objectively measured and self-reported cognitive functioning among breast cancer survivors: the memory & motion study. *Cancer* 2018;124:192-202.
50. 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;1820954.
51. King S, Joy Green H. Psychological intervention for improving cognitive function in cancer survivors: a literature review and randomized controlled trial. *Front Oncol* 2015;5:72.
52. Bray VJ, Dhillon HM, Bell ML, et al. Evaluation of a Web-based cognitive rehabilitation program in cancer survivors reporting cognitive symptoms after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2017;35:217-25.
53. 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;10:176-84.