

01. Februar 2019

---

## Rehabilitation nach Mammakarzinom: Was tun bei CIPN und kognitiver Dysfunktion?

Eine relevante Aufgabe für die Rehabilitation nach Brustkrebs stellen zwei häufige Langzeittoxizitäten dar, die Zytostatika-induzierte Polyneuropathie (CIPN) und die Kognitive Dysfunktion, eine Störung der Gedächtnis- und Konzentrationsfunktion.

Das Mammakarzinom ist mit 31% aller Tumorerkrankungen in Deutschland immer noch die häufigste bösartige Geschwulsterkrankung der Frau mit ca. 71.000 Neuerkrankungen pro Jahr. Zwar hat die Neuerkrankungsrate in den letzten 40 Jahren stetig zugenommen, ist jedoch seit Mitte der 90er Jahre die Sterblichkeit durch diese bedrohliche Erkrankung deutlich zurückgegangen. Gründe dafür sind neben einem zunehmenden Gesundheitsbewusstsein und der steigenden Akzeptanz von Mammographie und Früherkennung vor allem der konsequente Einsatz der therapeutischen Möglichkeiten wie Operation, Bestrahlung, antihormoneller Therapie, Antikörper- und Chemotherapie. Durch die sinnvolle Kombination dieser Möglichkeiten leben heute mehr als 80% der Patientinnen nach 10 Jahren ohne Erkrankung oder in einer stabilen Remission (1). Allerdings ist diese erfreuliche Entwicklung auch mit einer zunehmenden Rate an Nebenwirkungen erkauft, die nicht selten zu langanhaltenden körperlichen und psychischen Problemen und Folgeerkrankungen führen können (2). Da dennoch keine Abstriche an der multimodalen Brustkrebstherapie gemacht werden sollen, um den guten Heilungserfolg nicht zu gefährden, ist eine intensive Behandlung der Nebenwirkungen und Folgeerkrankungen im Rahmen einer stationären Anschlussheilbehandlung (AHB) dringend notwendig. Obwohl diese Möglichkeit nach akut-medizinischer Therapie grundsätzlich jeder Patientin offen steht, wird sie unterschiedlich häufig genutzt. Nach einer Tumorbehandlung ist die Akzeptanz eher niedrig, wobei Brustkrebs-Patientinnen mit einem Anteil von 30% die Möglichkeit einer AHB häufiger nutzen als Patienten mit anderen Tumorerkrankungen (3). Hier soll beispielhaft auf 2 Langzeittoxizitäten eingegangen werden, die insbesondere bei Patientinnen mit Brustkrebs häufig auftreten und eine relevante Aufgabe in der Rehabilitation darstellen:

### Zytostatika-induzierte Polyneuropathie (CIPN)

Die CIPN hat eine hohe klinische Relevanz, da sie nicht nur die Lebensqualität erheblich beeinträchtigt, sondern auch die Durchführbarkeit onkologischer Therapien deutlich erschwert. Nahezu 60-90% aller Patientinnen, die eine potenziell neurotoxische Therapie erhalten haben, klagen über Taubheitsgefühl in Händen und/oder Füßen, Dys- oder Parästhesien und bei Grad 2-Toxizitäten auch über Beeinträchtigungen in Alltag und Erwerbsleben (4).

### Ätiologie/Pathogenese

Neuere Daten aus der Grundlagenforschung lassen die Pathogenese differenziert erscheinen. Das Neuron kann auf dem gesamten Weg vom Zellkörper bis zur Endplatte geschädigt werden. Neben der bisherigen Unterscheidung zwischen Myelinscheiden- oder axonaler Schädigung werden aktuell vor allem Mitochondrien-Schädigung aber auch oxidativer Stress bzw. eine Schädigung der nerveneigenen Blutgefäße diskutiert (5). Konkrete Behandlungsoptionen ergeben sich daraus aktuell allerdings noch nicht.

### Diagnostik

Besonderes Augenmerk verdienen in der Diagnostik neben dem Ausmaß der Missempfindungen und der neuropathischen Schmerzen insbesondere die daraus resultierenden funktionellen Defizite mit Beeinträchtigungen im Sozial- oder Erwerbsleben (Grad 2 und 3) (6). Letztere lassen sich klinisch mit einfachen Funktionstests (Aufheben von Münzen, Büroklammern, Umblättern; Romberg'scher Stehversuch, Tandemstand bzw.

Tandemgang, Einbeinstand) feststellen. Frühwarnzeichen sind ein Ausfall der Muskeleigenreflexe und eine Verschlechterung des Vibrationsempfindens (Ausdruck der eingeschränkten Tiefensensibilität) (7). Die Ausdehnung der überwiegend sensiblen Defizite sollte immer durch Prüfung der Oberflächensensibilität und des Vibrationsempfindens untersucht werden, da die Defizite oft deutlich ausgedehnter sind, als die Patientin angibt. Der Goldstandard ist nach wie vor die Messung der Nervenleitgeschwindigkeit im Bereich der oberen Extremität am N. ulnaris und an der unteren Extremität am N. peroneus (8). Allerdings ist diese Untersuchung zeitaufwändig, muss von einem versierten Arzt durchgeführt werden und ist nur eingeschränkt verfügbar. Insbesondere im ambulanten wie auch rehabilitativen Bereich ergeben sich diesbezüglich Einschränkungen.

## **Therapie**

### *Medikamentös*

Weiterhin gibt es keine überzeugenden medikamentösen Behandlungsansätze, weder in der Primärprävention noch in der Therapie der CIPN. Insbesondere auf die Gabe von Vitamin B sollte verzichtet werden, da weder ein Cochrane-Review noch die Guideline der American Society of Clinical Oncology (ASCO) einen Nutzen benennen (9, 10).

Duloxetine, in Deutschland zur Behandlung der diabetischen Polyneuropathie zugelassen, hat eine mäßige Evidenzlage und kann im Einzelfall versucht und empfohlen werden (10).

Darüber hinaus sollte immer eine leitliniengerechte Therapie der neuropathischen Schmerzen mit Antiepileptika (Gabapentin, Pregabalin), Antidepressiva und Opioiden durchgeführt werden. Nicht-steroidale Antiphlogistika (NSAR) sind hier nicht wirksam (10).

### *Sportmedizinische Ansätze und physikalische Therapie*

Hingegen gibt es gute Daten zum präventiven und therapeutischen Effekt des Sensomotoriktrainings. Ein prophylaktisch während einer Chemotherapie durchgeführtes Sensomotoriktraining verbesserte Gleichgewicht und Stolperreflexe im Vergleich zu einer Kontroll-Gruppe (11). Auch nach Ausbildung einer CIPN können durch Sensomotoriktraining die Symptome therapiert und die Lebensqualität verbessert werden (12,13). Die derzeit einzige randomisierte Placebo-kontrollierte Studie unter Einsatz des physikalischen Verfahrens der Magnetfeldtherapie zeigte an einer kleinen Patienten-Gruppe nach 3 Monaten eine signifikante Verbesserung der Nervenleitgeschwindigkeit und eine subjektive Verbesserung des Schweregrades der Neurotoxizität (nach CTCAE) (14).

Ein weiterer vielversprechender Ansatz ist das Vibrationstraining auf Platten oder auch mit Hanteln (15). Allerdings ist die genaue Durchführung noch wenig erforscht. Oft werden niedrige, rein entspannende Frequenzen eingesetzt, von denen kein neuroregenerativer Effekt zu erwarten ist. Die Ergebnisse der laufenden Studien bleiben abzuwarten (VICE- und VANISH-Studie, Basel bzw. Köln).

In der Rehabilitation werden diese Daten bereits umgesetzt. Greifübungen für Hände und Zehen, Gleichgewichtsübungen in Kombination mit Gerätetraining, Krafttraining für die Hände mit Therapieknete und andere Verfahren finden bereits breite Anwendung. Evidenzbasierte Daten liegen allerdings nicht vor. Wichtig könnte es sein, dass jeweils an der individuellen Symptomschwelle trainiert wird. Insgesamt werden diese aktiven ergo- und physiotherapeutischen Angebote von den Patienten als subjektiv wirksam und wohltuend bewertet (16). Darüber hinaus beinhalten Qi-Gong, Tai-Chi und Yoga Übungen, die einen positiven Effekt vermuten lassen. Daten dazu liegen allerdings nicht vor.

## **Kognitive Dysfunktion (KD)**

In Abhängigkeit von der Tumorentität ist von einer Prävalenz der KD von 16-75% auszugehen (17). Nach einer Chemotherapie wird oft beobachtet, dass sich die kognitive Funktion verschlechtert und bei 15-45% der Patientinnen langfristig vermindert verbleibt (18-20).

## **Ätiologie/Pathogenese**

Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass die KD mit der Antitumorbehandlung in Zusammenhang steht. Zwischen 1995 und 2012 wurden 53 Studien publiziert, die einen Effekt der Chemotherapie auf die KD nahelegen (19). Allerdings scheint die KD bei Krebspatienten ein komplexes Problem zu sein. So konnte nachgewiesen werden, dass auch andere Faktoren wie Depression, Angst und Fatigue eine Rolle spielen (21). Darüber hinaus scheint sich auch eine subjektiv empfundene schlechte Lebensqualität negativ auf die kognitive Funktion auszuwirken (22, 23). In einer großen Studie verglichen Janelins et al. 581 Patienten mit nicht-metastasiertem Brustkrebs, die chemotherapeutisch behandelt wurden, mit 364 altersadaptierten gesunden Probanden. Die Brustkrebs-Patientinnen berichteten signifikant häufiger über eine KD im FACT-Cog-Score vor der Chemotherapie als auch 6 Monate danach im Vergleich zu der Kontroll-Gruppe. Außerdem waren die Symptome Angst und Niedergeschlagenheit bei den Krebspatientinnen signifikant mit der KD assoziiert. Im Gegensatz dazu hatte das Therapieregime, eine Hormon- oder Strahlentherapie, keinen Einfluss auf den Nachweis einer KD im FACT-Cog-Score (24). Eine weitere vergleichende Kohortenstudie mit 289 Patienten mit nicht-metastasierten kolorektalen Karzinomen fand ebenfalls unter Verwendung einer computergestützten neuropsychologischen Testbatterie eine Rate an KD von 46% ein Jahr nach Ende der Tumortherapie, ohne dass die Chemotherapie darauf einen negativen Einfluss gehabt hätte. Der Anteil der Patienten mit KD war statistisch signifikant höher in der Patientengruppe als in der Gruppe der gesunden Probanden mit nur 13% (25). Diese Daten unterstützen unsere Ergebnisse aus der deutschlandweiten NeuroCog-FX-Studie, die 477 Patientinnen mit frühem oder lokal fortgeschrittenem Brustkrebs einschloss. Die Studienpatientinnen befanden sich in der onkologischen Rehabilitation und führten dort den NeuroCog-FX-Test durch. Anhand dieses Testes fanden wir eine KD-Rate von 42%. Wir fanden allerdings keinen Hinweis auf eine Beeinflussung des kognitiven Leistungsniveaus durch die stattgehabte Chemotherapie, die Strahlentherapie, endokrine Therapie oder den Nodalstatus. Dem gegenüber korrelierte die KD signifikant mit der Stimmung, der Lebensqualität und den subjektiv erlebten kognitiven Leistungseinschränkungen der Patientinnen (26). Insbesondere die posttraumatische Stresssituation nach der Diagnose Krebs kann sich individuell unterschiedlich auf die psychische Konstellation niederschlagen und auch kognitive Leistungseinbußen verursachen (27). Darüber hinaus könnte eine eingehende Aufklärung der Patienten über eine mögliche Zytostatika-induzierte KD die Entwicklung subjektiv erlebter Einschränkungen begünstigen (28). Das Lebensalter scheint sich als Risikofaktor für Krebs und auch für neurodegenerative Erkrankungen herauszustellen (29). Bedingt ist dies durch:

- Zellalterung
- DNA-Schäden
- Oxidativer Stress
- Entzündliche Prozesse
- Verminderte Länge und Aktivität der Telomere (dadurch verminderte Stabilität der Chromosomen und verminderte Enzymaktivität)

Jüngere Patientinnen (< 65 Jahre) mit Brustkrebs entwickeln nach Chemotherapie auf Grund der noch geringeren Alterungsprozesse (längere Telomere) weniger häufig und erst im späteren Lebensalter eine KD. Bei älteren Frauen (> 65 Jahre) mit Brustkrebs wird signifikant früher (ab einem Monat nach Chemotherapie) eine KD beobachtet (29). In diesem Zusammenhang spielt auch die kognitive Reserve, beeinflusst durch den Bildungsstand, die berufliche Tätigkeit und die Lebensweise eine Rolle. Ist die kognitive Reserve hoch, bildet sich weniger häufig eine KD heraus als bei Patientinnen mit geringer kognitiver Reserve (30). Dies könnte einer Erklärung dafür sein, dass viele Studien keinen Effekt der Chemotherapie oder anderer Therapien auf die kognitive Funktion fanden. Dies ist dadurch zu erklären, dass oftmals junge Patientinnen (mittleres Alter: 40 Jahre) mit hoher kognitiver Reserve in diese Studien eingeschlossen wurden (31).

## Diagnostik

Bisher konnte die KD nur anhand von umfangreichen neuropsychologischen Testbatterien zuverlässig objektiviert werden (21, 32). Diese sehr zeitaufwändigen Verfahren eignen sich allerdings nicht für die klinische Routine und sind nur in Studien mit geringen Fallzahlen durchzuführen. Aus diesem Grund wurde in der o.g. Studie der computerisierte NeuroCog-FX-Test verwendet. Dieser ist ein rasch durchführbares, validiertes neuropsychologisches Screening-Instrument und setzt sich aus 8 Untertests zusammen. Der NeuroCog-FX-Test

untersucht insbesondere das Arbeitsgedächtnis, das verbale und figurale Gedächtnis, die Sprachfähigkeit sowie die Reaktionsfähigkeit (33).

In einer Studie aus dem Jahr 2012 konnte mittels MRT-Untersuchung des ZNS bei Patientinnen mit Brustkrebs gezeigt werden, dass die Intaktheit der weißen Substanz (Nervenbahnen) 3-4 Monate nach Ende der Chemotherapie abnimmt. Dieser Effekt war bei Patientinnen ohne Chemotherapie nicht zu beobachten. Auch eine Abnahme der grauen Substanz im Bereich des frontalen Kortex und Hippocampus, die für das Langzeit- und Kurzzeitgedächtnis zuständig ist, konnte beobachtet werden. Beide Effekte verringerten sich nach einem Jahr, waren aber anhaltend nachweisbar nach über 9 Jahren (34). Darüber hinaus konnten mehrere Arbeitsgruppen anhand von bildgebenden Funktionsuntersuchungen wie Funktions-(f)MRT und fPET bei verschiedenen Tumorpatienten mit Chemotherapie eine verminderte Aktivität der Hirnleistung im Rahmen kognitiver Aufgaben messen. Dies erfolgte im Vergleich zu Patienten ohne Chemotherapie und gesunden Probanden (35-37).

Ein systematisches Screening kognitiver Störungen ist bislang nicht etabliert, obgleich für die Frage der beruflichen Wiedereingliederung eine schnelle und einfach durchzuführende Untersuchungsmethode zur Objektivierung kognitiver Funktionsstörungen wünschenswert wäre. Standardtestungen haben bislang in der Praxis keine breite Anwendung gefunden, da sie mit einem hohen Personal- und Zeitaufwand verbunden sind (2-3 h pro Patient, Ausführung durch psychologische Psychotherapeuten, in der klinischen Praxis wegen Personalmangel häufig nicht möglich). Zur vereinfachten Diagnostik kognitiver Funktionsstörungen können der d2-Test, der CogPack<sup>®</sup> und der weiter oben bereits beschriebene NeuroCog-FX-Test herangezogen werden. Der Mini-Mental-Test eignet sich nicht, um eine KD bei Krebspatienten zu diagnostizieren, da dieser nur eine Demenz ausschließen oder diagnostizieren kann.

## **Therapie**

Die Behandlungsmöglichkeiten der KD sind insgesamt begrenzt und wurden kürzlich in einem Review zusammengestellt (38): Nach wie vor existiert kein medikamentöser Ansatz. Ausschließlich das Psychostimulans Donepezil zeigte bei bestrahlten Hirntumoren in einer Phase-III-Studie einen moderaten Effekt hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit. Aus diesem Grund können derzeit medikamentöse therapeutische Ansätze außerhalb von klinischen Studien nicht empfohlen werden.

Im Rahmen der Behandlung der KD haben sich insbesondere webbasierte bzw. computergestützte therapeutische Interventionen als vorteilhaft erwiesen. In einer großen Studie von 242 Patientinnen und Patienten mit KD konnte ein signifikanter Vorteil für die webbasierte kognitive Rehabilitation mit einem computergestützten Programm dokumentiert werden. Dieser positive Effekt war auch noch nach 6 Monaten nachweisbar im Vergleich zur Kontrollgruppe (39). Weitere web-basierte Trainingsprogramme erbrachten ebenfalls eine Verbesserung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe im Hinblick auf das verbale und das Arbeitsgedächtnis (40-42).

Für die Wirksamkeit einer psychoonkologischen oder verhaltenstherapeutisch orientierten Therapie konnten bisher keine überzeugenden Daten vorgelegt werden. In einem Review aus dem Jahr 2014 konnte eine geringe Wirksamkeit einer psychologischen Intervention gesehen werden. Aus diesem Grund kann hier keine Empfehlung hinsichtlich einer psychotherapeutischen Behandlung ausgesprochen werden (43). Dem gegenüber finden sich aber Hinweise für die Effektivität von Yoga (44), für meditative Ansätze (45), für Qi-Gong (46) und für die Durchführung von „Mindfulness Based Stress Reduction“ (MBSR) (47). Körperliche Aktivitäten scheinen in präklinischen Modellen die KD behandeln bzw. dieser vorbeugen zu können (48). Einzig und allein eine kleine Studie mit älteren Krebspatienten, die an KD litten, konnte mittels eines Ergometertrainings eine verbesserte kognitive Funktion im Hinblick auf eine beschleunigte Reaktionsfähigkeit aufweisen (49).

## **Fazit**

Die durch antineoplastische Substanzen induzierte Polyneuropathie stellt ein zunehmendes Problem dar, da nicht nur Zytostatika diese verursachen (CIPN), sondern auch zahlreiche neue Medikamente. Da diese Folgestörung i.d.R. nur verzögert und langsam nach Ende der medikamentösen Therapie besser wird, ist sie oftmals eine belastende Langzeitfolge. Sie kann nicht nur die Teilhabe am Erwerbsleben behindern, sondern auch das Sozialleben und die Eigenversorgung des Patienten maßgeblich nachteilig beeinflussen. Daher ist eine Diagnostik

und Erfassung der Schwere der Polyneuropathie erforderlich, um daran adaptiert einen Therapieversuch zu unternehmen. Die therapeutischen Optionen sind allerdings begrenzt. Gegen den neuropathischen Schmerz kann eine medikamentöse Therapie erfolversprechend sein und Linderung verschaffen. Die Sensibilitätsstörung wird dadurch nicht wesentlich beeinflusst und es stehen zur Zeit nur physikalische und bewegungstherapeutische Verfahren zur Verfügung.

Eine KD wird bei ca. zwei Drittel aller Patientinnen und Patienten mit Krebserkrankung beobachtet. Die Genese scheint multifaktoriell zu sein, wobei die therapeutischen Interventionen wie Chemotherapie, Strahlentherapie, endokrine Therapie oder Narkosen eine untergeordnete Bedeutung haben. Für die langfristige Funktion der Gedächtnis- und Konzentrationsfunktion scheint vielmehr die psychische Komponente die größere Rolle zu spielen. Therapeutische Interventionen dahingehend konnten allerdings bisher keinen überzeugenden Benefit nachweisen, sodass im Hinblick auf psychoonkologische oder verhaltenstherapeutische Verfahren derzeit eine niedrige Evidenz und ein hoher Forschungsbedarf besteht. Die besten Daten zur Behandlung der KD bei Krebspatienten existieren derzeit für die computergestützte Trainingsmethode mit entsprechenden Trainingsprogrammen. Diese sollten zwei- bis dreimal pro Woche vom Patienten eigenständig durchgeführt werden. Inwieweit ein therapeutengestütztes Trainingsprogramm oder weitere Interventionen eine Rolle spielen, bleibt unklar. Entspannungs- und Achtsamkeitsverfahren wie MBSR, Yoga, Qi-Gong und Meditation scheinen sich positiv auf die kognitive Funktion auszuwirken. Weiterer Forschungsbedarf besteht bei der körperlichen Aktivität und sporttherapeutischen Interventionen. Diesbezüglich können derzeit keine sicheren Empfehlungen ausgesprochen werden.

#### Prof. Dr. med. Oliver Rick



Dr. Ebel Fachkliniken GmbH & Co.  
Klinik Reinhardshöhe GmbH

Quellenstr. 8-12  
34537 Bad Wildungen

Tel: 05621/705-154

E-Mail: [sekretariat-ca@klinik-reinhardshoehe.de](mailto:sekretariat-ca@klinik-reinhardshoehe.de)

*Es besteht kein Interessenkonflikt.*

Prof. Dr. med. Oliver Rick, Bad Wildungen

#### *Literatur:*

- (1) Robert Koch Institut. Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland 2016; <https://www.krebsdaten.de>
- (2) Schmielau J, Rick O, Reuss-Borst M et al. Rehabilitation of Cancer Survivors with Long-Term Toxicities. *Oncol Res Treat* 2017;40(12):764-771.
- (3) Rick O, Dauelsberg T, Kalusche-Bontemps EM. Oncological Rehabilitation. *Oncol Res Treat* 2017;40(12):772-777.
- (4) Pachmann DR, Qin R, Seisler DK et al. Clinical Course of Oxaliplatin induced Neuropathy : Results From a Randomized Phase III Trial N08CB (Alliance). *J Clin Oncol* 2015;33(30) 3416-3422.
- (5) Park SB, Goldstein D, Krishnan AV et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity: A Critical Analysis. *CA Cancer J Clin* 2013;63(6):419-437.
- (6) Common Terminology Criteria for Adverse Effects (CTCAE) der sensorischen Neuropathie (v4.03) [http://evs.nci.nih.gov...CTCAE/CTCAE\\_4.03](http://evs.nci.nih.gov...CTCAE/CTCAE_4.03)
- (7) Cavaletti G, Comblath DR, Merkies IS et al. The chemotherapy-induced peripheral neuropathy outcome measures standardization study: from consensus to the first validity and reliability findings. *Ann Oncol* 2013;24(2):454-462.

- (8) Wiederholt WC. Threshold and conduction velocity in human median nerve sensory fibers. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;27(7):718.
- (9) Schloss JM, Colosimo M, Airey C et al. Nutraceuticals and chemotherapy induced peripheral neuropathy (CIPN): a systematic review. *Clin Nutr* 2013;32(6):888-93.
- (10) Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin R et al. Prevention and Management of CIPN in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2014;32(18):1941-67.
- (11) Streckmann F, Kleber M, Gollhofer A et al. Sensorimotor Training has a positive influence on Patients with Malignant Lymphoma Receiving Chemotherapy. *Onkologie* 2011;34:46-8.
- (12) Streckmann F, Zopf EM, Lehmann HC et al. Exercise Intervention Studies in Patients with Peripheral Neuropathy: A Systematic Review. *Sports Med* 2014;44(9):1289-304.
- (13) Streckmann F, Rittweger J, Bloch W et al. Bewegungsempfehlungen bei Chemotherapieinduzierter peripherer Polyneuropathie. *Bewegungstherapie und Gesundheitssport* 2014;30(04):179-182.
- (14) Rick O, von Hehn U, Mikus E et al. Magnetic Field Therapy in Patients With Cytostatics-Induced Polyneuropathy: A prospective Randomized Placebo-Controlled Phase III Study. *Bioelectromagnetics* 2017;38(2):85-94.
- (15) Schönsteiner S, Bauder Mißbach H, Benner A et al. A randomized exploratory phase 2 study in patients with chemotherapy-related peripheral neuropathy evaluating whole-body vibration training as adjunct to an integrated program including massage, passive mobilization and physical exercises. *Exp Hematol Oncol* 2017;6:5.
- (16) Steimann M. Chemotherapieinduzierte Polyneuropathie: Grundlagen, Diagnostik und Prävention. *GMS Onkol Rehabil Sozialmed* 2014;3:Doc05.
- (17) Cheung YT, Chui WK, Chan A. Neuro-cognitive impairment in breast cancer patients: pharmacological considerations. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;83(1):99-111.
- (18) Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W et al. Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006;98(23):1742-5.
- (19) Wefel JS, Schagen SB. Chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12(3):267-75.
- (20) Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2455-63.
- (21) Bender CM, Thelen BD. Cancer and cognitive changes: the complexity of the problem. *Semin Oncol Nurs* 2013;29(4):232-7.
- (22) Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L et al. The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns* 2007;66(1):108-18.
- (23) Myers JS. Cancer- and chemotherapy-related cognitive changes: the patient experience. *Semin Oncol Nurs* 2013;29(4):300-7.
- (24) Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ 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.
- (25) Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR et al. Cognitive Function in Patients With Colorectal Cancer Who Do and Do Not Receive Chemotherapy: A Prospective, Longitudinal, Controlled Study. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4085-92.
- (26) Rick O, Reuß-Borst M, Dauelsberg T et al. NeuroCog-FX Study: A Multicenter Cohort Study on Cognitive Dysfunction in Patients with Early Breast Cancer. *Psycho-Oncology* 2018, submitted.
- (27) Hermelink K, Voigt V, Kaste J et al. Elucidating pretreatment cognitive impairment in breast cancer patients: the impact of cancer-related post-traumatic stress. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(7). pii:djv099.
- (28) Schagen SB, Das E, Vermeulen I. Information about chemotherapy-associated cognitive problems contributes to cognitive problems in cancer patients. *Psychooncology* 2012;21(10):1132-5.
- (29) 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(1):48-54.
- (30) Ahles TA. Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology* 2012;21(11):1141-8.
- (31) Mehlsen M, Pedersen AD, Jensen AB et al. No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psychooncology* 2009;18(3):248-57.
- (32) Scherwath A, Poppelreuter M, Weis J et al. Psychometric evaluation of a neuropsychological test battery measuring cognitive dysfunction in cancer patients--recommendations for a screening tool. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2008;76(10):583-93.
- (33) Hoppe C, Fliessbach K, Schlegel U et al. NeuroCog FX: computerized screening of cognitive functions in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009;16(2):298-310.
- (34) 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(3):274-81.
- (35) Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin A et al. Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007;25(25):3866-70.
- (36) Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol* 2011;68(11):1447-53.

- (37) de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W et al. Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Hum Brain Mapp* 2011;32(8):1206-19.
- (38) Chan RJ, Mc Carthy AL, Devenish J et al. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer* 2015;51(4):437-50.
- (39) 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(2):217-225.
- (40) Damholdt MF, Mehlsen M, O'Toole MS et al. Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints-a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2016;25(11):1293-1300.
- (41) Kesler S, Hadi Hosseini SM, Heckler C et al. Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2013;13(4):299-306.
- (42) Conklin HM, Ogg RJ, Ashford JM et al. Computerized Cognitive Training for Amelioration of Cognitive Late Effects Among Childhood Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(33):3894-902.
- (43) Hines S, Ramis MA, Pike S et al. The effectiveness of psychosocial interventions for cognitive dysfunction in cancer patients who have received chemotherapy: a systematic review. *Worldviews Evid Based Nurs* 2014;11(3):187-93.
- (44) Vadiraja SH, Rao MR, Nagendra RH et al. Effects of yoga on symptom management in breast cancer patients: A randomized controlled trial. *Int J Yoga* 2009;2(2):73-9.
- (45) Milbury K, Chaoul A, Biegler K et al. Tibetan sound meditation for cognitive dysfunction: results of a randomized controlled pilot trial. *Psychooncology* 2013;22(10):2354-63.
- (46) Oh B, Butow PN, Mullan BA et al. Effect of medical Qigong on cognitive function, quality of life, and a biomarker of inflammation in cancer patients: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer* 2012;20(6):1235-42.
- (47) Johns SA, Von Ah D, Brown LF et al. Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction for breast and colorectal cancer survivors: effects on cancer-related cognitive impairment. *J Cancer Surviv* 2016;10(3):437-48.
- (48) Fardell JE, Vardy J, Shah JD et al. Cognitive impairments caused by oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy are ameliorated by physical activity. *Psychopharmacology* 2012;220(1):183-93.
- (49) Miki E, Kataoka T, Okamura H. Feasibility and efficacy of speed-feedback therapy with a bicycle ergometer on cognitive function in elderly cancer patients in Japan. *Psychooncology* 2014;23(8):906-13.