



**HAL**  
open science

# Troubles cognitifs en oncologie : population à risque, impact, évolution sous traitement anticancéreux et prise en charge

Mélanie dos Santos

► **To cite this version:**

Mélanie dos Santos. Troubles cognitifs en oncologie : population à risque, impact, évolution sous traitement anticancéreux et prise en charge. Médecine humaine et pathologie. Normandie Université, 2021. Français. NNT : 2021NORMC420 . tel-03509188

**HAL Id: tel-03509188**

**<https://theses.hal.science/tel-03509188v1>**

Submitted on 4 Jan 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Normandie Université

## THÈSE

**Pour obtenir le diplôme de doctorat**

**Spécialité RECHERCHE CLINIQUE, INNOVATION TECHNOLOGIQUE, SANTE PUBLIQUE**

**Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie**

**Troubles cognitifs en oncologie : population à risque, impact, évolution sous traitement anticancéreux et prise en charge.**

**Présentée et soutenue par  
MELANIE DOS SANTOS**

**Thèse soutenue le 25/11/2021  
devant le jury composé de**

M. ETIENNE BRAIN	Chargé de recherche HDR, Institut Curie Paris	Rapporteur du jury
MME SANDRINE DABAKUYO	Chargé de recherche HDR, Centre Georges François Leclerc	Rapporteur du jury
M. PIERRE SOUBEYRAN	Professeur des universités PraticienHosp, Unicancer de Bordeaux	Membre du jury
MME INES MARIA VAZ DUARTE LUIS	Praticien hospitalier, Institut Gustave Roussy	Membre du jury
MME BENEDICTE GIFFARD	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Président du jury
MME FLORENCE JOLY	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Directeur de thèse

**Thèse dirigée par FLORENCE JOLY, Unité de recherche interdisciplinaire pour la prévention et le traitement des cancers**



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



Normande de Biologie Intégrative,  
Santé, Environnement







## REMERCIEMENTS :

Je tiens à remercier :

Florence Joly, ma directrice de thèse, sans qui sans nul doute je ne me serais jamais lancé dans cette aventure. Merci pour ta confiance et tes conseils.

Mesdames Sandrine Dabakuyo, Bénédicte Giffard et messieurs Etienne Brain et Pierre Soubeyran d'avoir gentiment accepté de faire partie de ce jury de thèse.

L'ensemble de l'unité ANTICIPE et plus particulièrement le directeur Guy Launoy pour son accueil au sein de son équipe.

L'ensemble des membres de l'équipe de recherche clinique, et plus particulièrement Aurélie Capel, Idir Licaj, Marie Lange, Bénédicte Clarisse et Jean Michel Grellard qui ont contribué à la mise en place et à la valorisation de ces études.

L'ensemble des ARC, pour leur bonne humeur et leur gentillesse. C'est toujours un plaisir de venir vous voir.

L'équipe du centre de Traitement des données du Cancéropôle Nord-Ouest.

L'ensemble des patients pour leur participation dans les études.

Mes précieux collègues, Marie-Pierre, Stéphane et Aurélie qui m'ont vu plus d'une fois douter sur l'avancée de mon travail, mais qui ont toujours été là pour me motiver et m'encourager. Vive la gastro team !!!

Pierre Emmanuel qui m'a entendu à plusieurs reprises bougonner dans notre bureau !

Toute ma famille et particulièrement mes parents et ma sœur Débora qui m'ont toujours apporté leur soutien.

Mon grand amour, sans qui sûrement je n'aurais pas pu finir ce travail. Merci pour ton aide au quotidien. Je ne sais pas comment je ferais sans toi.

PS : même si la thèse est finie je veux bien quand même continuer à profiter de ton nouveau talent de pâtissier !! ;)

Et mes 2 petits amours, Louisa & Arthur, qui sont ma plus grande fierté et mon plus grand bonheur.



## TABLE DES MATIERES

<b>LISTE DES FIGURES.....</b>	<b>7</b>
<b>ABREVIATIONS .....</b>	<b>8</b>
<b>PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>11</b>
<b>I. INTRODUCTION.....</b>	<b>13</b>
<b>II. CONTEXTE.....</b>	<b>14</b>
<b>1. Les troubles cognitifs .....</b>	<b>15</b>
1.1. Troubles cognitifs et cancer.....	15
1.2. Plainte fonctionnelle.....	16
1.3. Troubles cognitifs objectifs .....	17
<b>2. Physiopathologie des troubles cognitifs .....</b>	<b>19</b>
2.1. Rôle des traitements anticancéreux .....	20
2.1.1. Rôle direct.....	20
2.1.2. Dommages à l'ADN et Stress oxydatif.....	32
2.1.3. Diminution des télomères .....	33
2.1.4. Cytokines et Inflammation .....	35
2.2. Principaux co-facteurs de risque .....	36
2.2.1. Facteurs psychologiques .....	38
2.2.2. Fatigue.....	39
2.2.3. Rôle du vieillissement.....	41
2.2.4. Prédisposition génétique .....	43
2.3. Autres co-facteurs.....	45
<b>3. Retentissement des troubles cognitifs.....</b>	<b>47</b>
3.1. Impact sur la qualité de vie .....	47
3.2. Impact sur l'observance.....	48
3.3. Impact sur la reprise du travail.....	50
<b>4. Evaluation des troubles cognitifs .....</b>	<b>51</b>
4.1. Plainte fonctionnelle.....	51
4.2. Troubles cognitifs objectifs .....	54
4.3. Recommandations actuelles.....	58
<b>5. Particularité du patient âgé.....</b>	<b>59</b>
5.1. Fragilité du patient âgé .....	59
5.2. Evaluation oncogériatrique .....	61

5.3. Recommandations actuelles.....	62
<b>6. Prise en charge des troubles cognitifs.....</b>	<b>66</b>
6.1. Interventions pharmacologiques.....	67
6.1.1. Psychostimulants.....	67
6.1.2. Médicaments anti-Alzheimer.....	69
6.1.3. L'érythropoïétine.....	71
6.1.4. Le Ginkgo biloba.....	72
6.2. Interventions non-pharmacologiques.....	74
6.2.1. Activité physique.....	74
6.2.2. Programmes de relaxation.....	76
6.2.3. Stimulation cognitive.....	78
<b>III. PROBLEMATIQUE GENERALE ET OBJECTIFS.....</b>	<b>85</b>
<b>IV. RESULTATS.....</b>	<b>87</b>
1. Impact des troubles anxio-dépressifs et cognitifs sur l'observance des thérapies orales en oncologie.....	87
2. Troubles cognitifs chez les personnes âgées traitées par chimiothérapie de première ligne pour un cancer.....	98
3. Programme de stimulation cognitive informatisé pour améliorer les troubles cognitifs chimio-induits des patients atteints de cancer: un essai contrôlé randomisé.....	114
<b>V. DISCUSSION.....</b>	<b>125</b>
1. Troubles cognitifs et observance.....	125
2. Troubles cognitifs et personnes âgées.....	126
3. Programme de stimulation cognitive informatisé.....	127
4. Perspectives.....	129
<b>VI. CONCLUSION.....</b>	<b>133</b>
<b>VII. REFERENCES.....</b>	<b>135</b>
<b>VIII. ANNEXES.....</b>	<b>155</b>
Annexe 1 : FACT-Cog (version 3).....	155
Annexe 2 : EORTC QLQ-C30 (version 3).....	158
Annexe 3 : MMSE.....	160
Annexe 4 : MoCA.....	162
Annexe 5 : Questionnaire G8.....	163
Annexe 6 : Autres articles publiés.....	164



## LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX

<b>Figure 1.</b> Facteurs et mécanismes potentiellement impliqués dans les troubles cognitifs liés au cancer et à ses traitements .....	19
<b>Figure 2.</b> Illustration du raccourcissement des télomères .....	33
<b>Figure 3.</b> Illustration du parcours d'un patient atteint de cancer .....	37
<b>Figure 4.</b> Origine multifactorielle et aspects multidimensionnels de la fatigue.....	39
<b>Figure 5.</b> Trajectoires du fonctionnement cognitif chez les patients âgés atteints d'un cancer .....	42
<b>Tableau 1.</b> Principaux domaines cognitifs impactés par les traitements anticancéreux .....	18
<b>Tableau 2.</b> Mécanismes d'action directs des traitements anticancéreux .....	31
<b>Tableau 3.</b> Principaux tests de dépistage des troubles cognitifs .....	54
<b>Tableau 4.</b> Principaux tests spécifiques des troubles cognitifs .....	55
<b>Tableau 5.</b> Tests oncogériatriques recommandés par l'ASCO .....	64
<b>Tableau 6.</b> Etudes randomisées évaluant un programme de stimulation cognitive.....	82

## ABREVIATIONS

ADL	Activities of Daily Living
ADN	Acide DésoxyriboNucléique
APA	Activité physique adaptée
ApoE	Apolipoprotéine E
ASAT	Aspartame aminotransférase
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
CAR-T	Chimeric Antigenic Receptor -T
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
COMT	Catechol-O-Methyltransferase
COWA	Controlled Oral Word Association Test
CRASH	Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients
CRP	Protéine C Réactive
CTLA-4	Cytolytic T-Lymphocyte-Associated Protein 4
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
EGb	Extrait de Gingko biloba
EORTC	European Organisation for Research and Treatment of Cancer
GIST	Gastro-Intestinal Stroma Tumour
HUI	Health Utilities Index
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICCTF	International Cognition and Cancer Task Force
EORTC QLQ-C30	EORTC Quality of Life questionnaire
EPO	Erythropoïétine
IL	Interleukine
INCa	Institut National du Cancer
iPAAC	Innovative Partnership for Action Against Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
FACT-Cog	Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function
FACT-F	Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue
FACT-G	Functional Assessment of Cancer Therapy-General
FEC	Fluorouracile Epidoxorubicine Cyclophosphamide
GDS 15	Geriatric Depression Scale
HVLT-R	Hopkins Verbal Learning Test-Revised
IGF-1	Insulin-like Growth Factor One
LDH	Lactate déshydrogénase
LH-RH	Hormone de libération de la lutéinostimuline
MDR1	Multi-Drug Resistance
MMSE	Mini Mental State Examination
MNA	Mini Nutritional Assessment
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
NMDA	N-méthyl-D-aspartate

NS	Non significatif
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
PAOFI	Patient's Assessment of Own Functioning Inventory
PASAT	Paced Auditory Serial Addition Test
PD-1	Programmed cell Death 1
PD-L1	Programmed Death-Ligand 1
QdV	Quality de vie
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RL/RI	Rappels Libres / Rappels Indicés
SF-36	36-Item Short Form Health Survey
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec Hyperactivité
TMT	Trail Making Test
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale-III



## PRODUCTIONS SCIENTIFIQUES

### Publications

**Dos Santos M**, Licaj I, Bellera C et al. Cognitive impairment in older cancer patients treated with first-line chemotherapy. Soumis

Binarelli G, Lange M, **Dos Santos M** et al. Multimodal Web-Based Intervention for Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: Cog-Stim Feasibility Study Protocol. *Cancers*. 2021 Sep 28;13(19):4868. doi: 10.3390/cancers13194868.

**Dos Santos M**, Léger I, Rigal O et al. Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: A three-arm randomized trial. *Cancer*. 2020. doi:10.1002/cncr.33186

Joly F, Lange M, **Dos Santos M** et al. A. Long-Term Fatigue and Cognitive Disorders in Breast Cancer Survivors. *Cancers*. 2019 Nov 28;11(12). pii: E1896. doi: 10.3390/cancers11121896.

**Dos Santos M**, Lange M, Gervais R et al. Impact of anxio-depressive symptoms and cognitive function on oral anticancer therapies adherence. *Support Care Cancer*. 2019. doi: 10.1007/s00520-019-4644-4.

### Communications dans des congrès internationaux

**Dos Santos M**, Léger I, Rigal O et al. Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: A three-arm randomized trial. **Poster discussion session, ASCO annual meeting 2019 (Abstract #11521)**  
**Poster ICCTF Conference 2020 (Abstract #4)**

**Dos Santos M**, Lange M, Gervais R et al. Impact of cognitive impairment on adherence to oral anticancer therapies: a prospective study. **Poster ESMO 2016 (Abstract #1497P)**

### Projet de recherche

Coordination d'une étude de faisabilité interventionnelle bi-centrique (Caen / Rouen) sur l'utilisation d'un logiciel de stimulation cognitive auprès de patientes âgées de plus de 70 ans suivies pour un cancer du sein. Appel à projet inter-centres 2018  
Objectifs : Apporter des données en vue d'une étude randomisée de réhabilitation avec logiciel de stimulation à domicile incluant des personnes âgées

→ **Inclusions en cours (35 inclusions / 55 attendues)**



## I. INTRODUCTION

De nombreuses études ont montré l'impact des traitements anticancéreux sur la cognition. Les patients se plaignent principalement de difficultés à se souvenir, penser, se concentrer ou encore trouver les mots pour s'exprimer (*plainte cognitive*). Lorsque cette plainte est corrélée à une altération des fonctions cognitives (objectivée par un bilan neuropsychologique), les fonctions cognitives les plus impactées sont généralement la mémoire, l'attention, les fonctions exécutives et la vitesse de traitement (*troubles cognitifs objectifs*). Ces symptômes, particulièrement étudiés chez les femmes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein, sont regroupés sous le terme de *chemobrain* ou *chemofog*.<sup>1</sup> Ils sont généralement faibles à modérés et transitoires, bien que certaines études révèlent une persistance des troubles après plusieurs années impactant significativement la qualité de vie des patients.<sup>2</sup>

Les patients âgés semblent par ailleurs plus à risque de développer des troubles cognitifs.<sup>3</sup> Ces troubles peuvent avoir un impact négatif particulièrement dans cette population, en ayant notamment des répercussions sur l'observance aux traitements oraux voire sur l'autonomie. Toutefois, nous disposons encore de peu de données concernant la prise en charge des troubles cognitifs induits par les traitements en oncologie et ce particulièrement chez le patient âgé. L'augmentation générale de l'espérance de vie et l'amélioration de la prise en charge thérapeutique des personnes âgées atteintes d'un cancer permettent aux patients de vivre de plus en plus longtemps dans de meilleures conditions. Néanmoins, les effets secondaires des traitements anticancéreux sont nombreux et le patient âgé est un sujet plus à même d'être concerné par ces effets de par sa fragilité.

Par ailleurs, avec l'augmentation actuelle de la prescription des traitements oncologiques par voie orale (hormonothérapies, thérapies ciblées...), la cognition apparaît également comme un paramètre important, en raison de son éventuel retentissement sur l'observance.

Si les causes des altérations cognitives observées chez les patients atteints d'un cancer ne sont pas encore clairement établies, leur présence constitue une problématique croissante dans le contexte d'une espérance de vie accrue qui

implique désormais de considérer « l'après-cancer ». Or, la présence d'altérations cognitives susceptibles d'altérer la qualité de vie, l'autonomie ou l'observance, peut constituer une réelle entrave au projet ultérieur de réinsertion.

Bien qu'il n'existe pas encore de mesures préventives, la prise en charge des troubles cognitifs liés aux traitements anticancéreux commence à se développer. Trois types d'approche sont actuellement à l'étude : les prises en charge pharmacologiques, physiques et cognitives. Ces approches semblent avoir des effets bénéfiques, tout particulièrement les prises en charge non pharmacologiques, mais il reste difficile de tirer des conclusions définitives concernant l'efficacité de ces prises en charge compte tenu du nombre limité d'études et des biais méthodologiques existants.

L'objectif de ce travail, est d'évaluer au travers de 3 articles originaux

- 1) le lien entre les fonctions cognitives à l'initiation d'un traitement oral anticancéreux et l'observance,
- 2) l'évolution des fonctions cognitives en cours de chimiothérapie et la recherche de facteurs prédictifs d'un déclin cognitif chez des patients âgés ( $\geq 70$ ans), et
- 3) l'intérêt d'un programme de stimulation cognitive, sur la plainte cognitive et la qualité de vie, auprès de patients traités pour un cancer et exprimant une plainte cognitive.

Ce manuscrit est composé en plusieurs parties.

La première partie est une introduction générale avec un état de l'art sur la thématique étudiée.

La seconde partie reprendra les objectifs des différentes études réalisées ainsi que la présentation des résultats observés.

Et enfin, la dernière partie comportera une discussion avec l'interprétation et la mise en perspective de ces résultats.



## II. CONTEXTE

### 1. Les troubles cognitifs

#### 1.1. Troubles cognitifs et cancer

Les troubles des fonctions cognitives sont de plus en plus fréquemment rapportés par les patients en cours de traitement pour un cancer. Ce phénomène est décrit sous le terme de “brouillard cognitif” (chemobrain ou chemofog) dans la littérature.<sup>4</sup> Ces troubles sont particulièrement décrits au décours de la radiothérapie ou en cours de chimiothérapie. Les hormones de nouvelle génération, les thérapies ciblées et l’immunothérapie sont également susceptibles d’induire des troubles cognitifs.<sup>5-7</sup>

Cette problématique émergente s’inscrit pleinement dans les objectifs du Plan Cancer 2014-2019 à travers l’amélioration de la qualité de vie par l’accès aux soins de support et la prise en charge des séquelles du cancer (Objectif 8). « Les traitements des cancers s’accompagnent, pour nombre de malades, de séquelles physiques ou psychologiques. [...] Les troubles sont divers et d’intensité variable : [...] troubles de la mémoire et de l’attention [...]. Réduire les effets secondaires des traitements constitue donc un enjeu majeur du Plan cancer pour une meilleure qualité de vie des personnes touchées et doit être un objectif de la recherche clinique».

Ces troubles cognitifs peuvent survenir en cours de traitement ou peu de temps après la chimiothérapie. La durée de ces troubles est assez variable. Plusieurs études suggèrent une réversibilité de ces troubles, souvent incomplète, avec une amélioration constatée au cours du temps.<sup>8,9</sup> Cependant, certains symptômes peuvent perdurer dans le temps, et cela jusqu’à 20 ans après la fin du traitement.<sup>10,11</sup> Cela pose un réel problème devant l’augmentation de l’espérance de vie des patients traités pour un cancer.<sup>12</sup> En effet, cela peut impacter négativement la réinsertion professionnelle, les relations sociales et les loisirs de ces patients.<sup>13,14</sup>

La distinction entre fonctionnement cognitif subjectif et fonctionnement cognitif objectif est importante, puisqu’elle permet de rendre compte de deux réalités distinctes, en apportant des informations différentes mais complémentaires. En effet, les patients présentant une plainte cognitive n’ont pas nécessairement de troubles cognitifs objectivés par les tests neuropsychologiques.<sup>15,16</sup>

En effet, le plus souvent la perception du trouble est plus importante que la diminution des performances aux tests. Il est cependant important de ne pas minimiser cette plainte subjective même si les résultats aux tests n'objectivent pas de déficit significatif, puisque cette plainte peut être invalidante et avoir un effet néfaste sur la qualité de vie de ces personnes.<sup>17</sup>

L'une des hypothèses pour cette dissociation est la relation étroite entre plainte cognitive et les facteurs psychologiques tels que l'anxiété, la dépression, la fatigue ou encore les troubles du sommeil.<sup>18,19</sup> D'autre part, des études d'imagerie suggèrent une activation compensatoire de régions cérébrales supplémentaires pour maintenir les performances de ces patients aux tests neuropsychologiques.<sup>20</sup>

## **1.2. Plainte fonctionnelle**

La plainte cognitive correspond au dysfonctionnement cognitif perçu par les patients. Il s'agit en effet d'une diminution subjective d'une ou de plusieurs capacités cognitives dans la vie quotidienne. Cette plainte est évaluée subjectivement à partir d'auto-questionnaires qui permettent de documenter les difficultés cognitives ressenties au quotidien.

Généralement, les patients se plaignent principalement de difficultés à se souvenir, penser, se concentrer et trouver les mots pour s'exprimer, se traduisant notamment par un manque du mot, des difficultés de lecture ou une perte d'objets.<sup>21</sup> Il peut s'agir aussi d'un sentiment d'avoir plus de difficulté à s'organiser, à travailler vite, voire un sentiment diffus d'avoir la tête dans le brouillard.

Les plaintes cognitives subjectives sont particulièrement fréquentes. Les résultats d'une large enquête nationale française (n=1610) menée en collaboration avec l'association les Seintinelles, ont montré que 75 % (n= 1214) des participants (pour la grande majorité des femmes ayant été traitées pour un cancer du sein) avaient une plainte cognitive liée aux traitements du cancer.<sup>22</sup>

Dans cette enquête, les plaintes cognitives liées au cancer avaient commencé principalement en cours de chimiothérapie (35 %, n = 419), après chimiothérapie (30

%, n = 360) et pendant l'hormonothérapie (15 %, n = 186). La durée médiane de ces troubles était de 2 ans. Parmi ces patients ayant une plainte, 75 % étaient demandeurs d'une prise en charge spécifique de ces troubles.

Dans une revue systématique ayant analysé 27 études s'intéressant aux plaintes cognitives chez des patientes traitées pour un cancer du sein, 21 à 90% des patientes ont rapporté une plainte cognitive.<sup>23</sup> Dans cette revue, la plainte cognitive n'était pas associée à des troubles cognitifs objectifs. Cependant, il existait un lien entre la plainte ressentie et la détresse psychologique, la fatigue et l'état de santé des patientes.

### **1.3. Troubles cognitifs objectifs**

Les troubles cognitifs objectifs sont évalués à l'aide de batteries de tests neuropsychologiques normés. Ils permettent de quantifier les modifications des fonctions cognitives.

Les études longitudinales mettent en évidence un déclin cognitif basé sur les résultats des tests neuropsychologiques induit par la chimiothérapie chez 15 à 25 % des patients.<sup>24</sup>

Les domaines les plus souvent concernés sont :

- la mémoire : avec principalement des troubles de la mémoire épisodique et de la mémoire de travail,
- l'attention : avec la concentration et la vitesse de traitement de l'information,
- les fonctions exécutives : avec difficultés de planification et de flexibilité, et
- le langage.<sup>3</sup>

Ci-dessous un tableau reprenant ces différents domaines cognitifs.

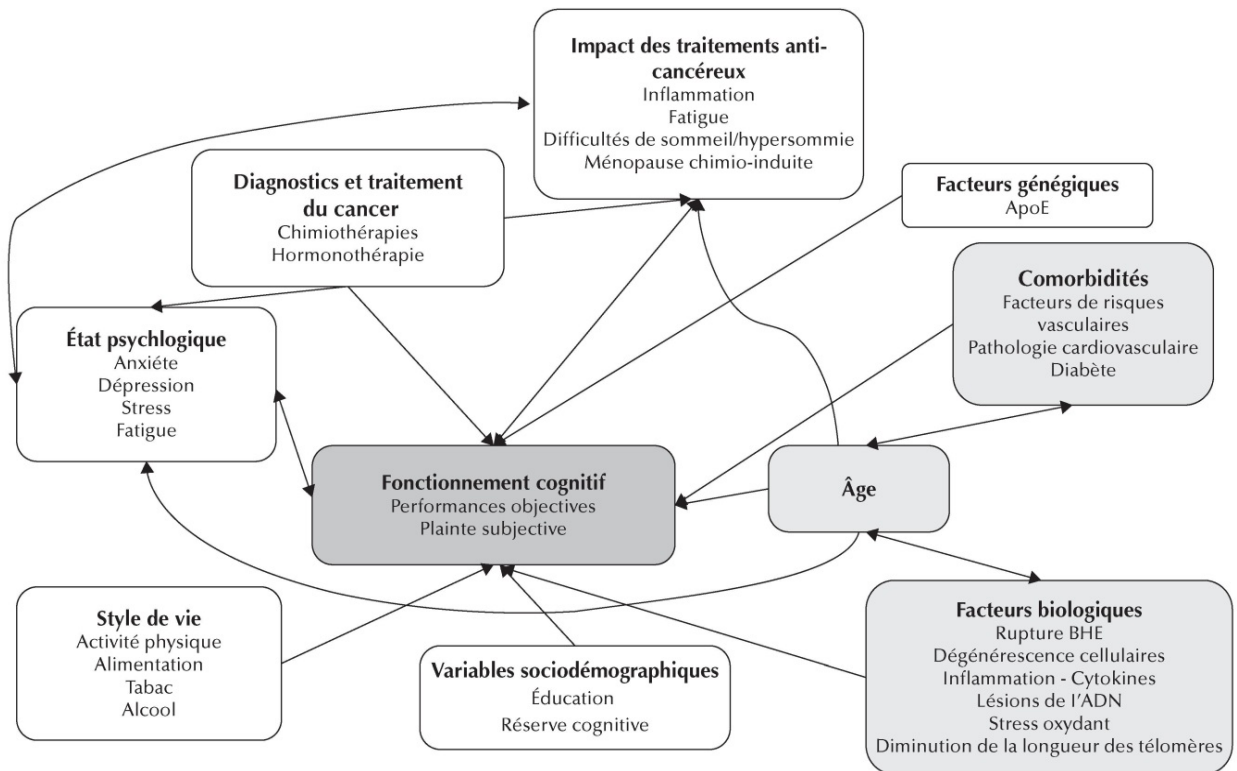
**Tableau 1.** Principaux domaines cognitifs impactés par les traitements anticancéreux

<b>Domaine de cognition</b>	<b>Définition</b>
<b>La mémoire épisodique</b>	La capacité à se souvenir d'événements personnellement vécus dans un contexte spatio-temporel particulier
<b>La mémoire du travail</b>	La capacité à stocker et manipuler temporairement des informations
<b>L'attention</b>	La capacité de se concentrer sur certaines informations ou stimuli tout en ignorant d'autres informations ou stimuli
<b>La vitesse de traitement</b>	La rapidité et l'efficacité avec lesquelles les informations sont utilisées pour accomplir une tâche
<b>Les fonctions exécutives</b>	Le système de contrôle qui gère la planification, l'organisation et la synchronisation d'actions complexes
<b>La mémoire verbale</b>	La capacité à stocker des mots et du matériel narratif présenté verbalement ou par écrit

Une méta-analyse a regroupé 16 études réalisées chez des adultes en cours de chimiothérapie ou précédemment traités par chimiothérapie pour un cancer, où la fonction cognitive était mesurée à l'aide de tests neuropsychologiques.<sup>25</sup> L'échantillon total était composé de 996 participants, dont 653 étaient des patients en chimiothérapie (425 déjà traités pour un cancer et 228 en cours de chimiothérapie) tandis que les 343 participants restants formaient les groupes témoins. La majorité des études concernaient des patientes avec cancer du sein (58 %), mais il y avait également des études portant sur des cancers hématologiques (23 %), des cancers variés (10 %) et des cancers pulmonaires (9 %). Cette méta-analyse a mis en évidence un impact significatif de la chimiothérapie sur 4 domaines de cognition : les fonctions exécutives, la vitesse de traitement de l'information, la mémoire visuelle et la mémoire verbale.

## 2. Physiopathologie des troubles cognitifs

L'étiologie exacte des troubles des fonctions cognitives liés au cancer n'est pas connue et est d'origine multifactorielle, avec plusieurs facteurs confondants. (Figure 1)



**Figure 1.** Facteurs et mécanismes potentiellement impliqués dans les troubles cognitifs liés au cancer et à ses traitements (Lange et al. Cancer Treatment Reviews 2014).

Les principaux mécanismes vont ainsi être développés.

## 2.1. Rôle des traitements anticancéreux

### 2.1.1. Rôle direct

- **La chimiothérapie**

Il existe indéniablement un effet direct des traitements anticancéreux sur le cerveau.<sup>24,26</sup> La toxicité cérébrale induite par ces traitements peut résulter de dégâts directs au tissu cérébral par des lésions induites aux vaisseaux sanguins ou à la matière blanche.

Des recherches en neuro-imagerie avec notamment des imageries par résonance magnétique (IRM) ont montré des réductions du volume de matière blanche et grise pour les zones cérébrales importantes pour le fonctionnement exécutif (gyrus para-hippocampique, aire préfrontale, gyrus cingulaire et lobe pariétal supérieur) après une chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein à court et long terme.<sup>27,28</sup>

**McDonald et al.** ont mis en évidence une altération de l'activation de l'IRM fonctionnelle liée à la mémoire de travail en rapport avec des changements structurels de matière grise dans les régions frontales chez des patientes traitées pour un cancer du sein, en faveur d'un impact fonctionnel potentiel pour ces altérations structurelles chimio-induites.<sup>29,30</sup> Le traitement de chimiothérapie reposait sur de la Doxorubicine, Cyclophosphamide, Paclitaxel ou Docetaxel.

**Deprez et al.** ont également pu observer que l'intégrité de la matière blanche évaluée par IRM était significativement moins bonne chez des patients traités par chimiothérapie dans le cadre d'un cancer du sein, par rapport aux contrôles sains et aux patients avec cancer du sein non traités par chimiothérapie.<sup>31</sup> La chimiothérapie reposait sur le protocole FEC (Fluorouracile, Epidoxorubicine et Cyclophosphamide) et du Paclitaxel. Cela a également été confirmé dans une autre de leur étude.<sup>32</sup> Les changements observés dans la microstructure de la matière blanche pourraient être liés à la démyélinisation des axones.<sup>33</sup>

De plus, la barrière hémato-encéphalique permet le passage non-sélectif de petites quantités de chimiothérapie capables d'induire des lésions neuronales et gliales.<sup>34</sup> Il semble en effet exister un effet dose-dépendant de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives.

**Dietrich et al.** ont étudié in vitro et in vivo chez la souris l'impact des agents de chimiothérapie (Cisplatine et Cytarabine) par voie systémique.<sup>35</sup> Ces molécules de chimiothérapie étaient associées à une augmentation de la mort cellulaire et à une diminution de la division cellulaire dans la zone sous-ventriculaire, le gyrus denté de l'hippocampe et le corps calleux (zones importantes pour le fonctionnement cognitif normal) chez les souris ayant reçu les traitements. Les cellules progénitrices neuronales et les oligodendrocytes étaient particulièrement vulnérables. Ces effets ont été observés avec des doses qui n'étaient pas efficaces pour provoquer la mort des cellules tumorales.

Par ailleurs, dans certains cas, ces manifestations ont persisté pendant plusieurs semaines après l'arrêt de l'exposition aux agents de chimiothérapie.

**Van Dam et al.** ont évalué l'impact de la dose de chimiothérapie sur les fonctions cognitives chez 70 patientes atteintes d'un cancer du sein.<sup>36</sup> Ces patientes ont été randomisées pour recevoir une chimiothérapie adjuvante à haute dose versus dose standard en association à une hormonothérapie par Tamoxifène avec présence d'un groupe contrôle. La chimiothérapie reposait dans le bras standard sur 4 à 5 cycles de FEC et dans le bras haute dose sur 4 FEC + 1 cycle de chimiothérapie haute dose (Cyclophosphamide, Thiotépa et Carboplatine).

Des troubles cognitifs ont été retrouvés chez 32 % des patientes traitées par chimiothérapie à haute dose versus 17 % des patients traités par chimiothérapie à dose standard et 9 % dans le groupe contrôle. Les patients traités par chimiothérapie à haute dose avaient un risque de développer des troubles cognitifs 8,2 fois plus élevé en comparaison au groupe contrôle et 3,5 fois plus élevé en comparaison au groupe avec chimiothérapie à dose standard.

Par ailleurs, bien que la majorité des chimiothérapies administrées par voie systémique ne traversent pas la barrière hémato-encéphalique à des doses importantes ; la quantité qui pénètre dans le cerveau pourrait être modifiée par la variabilité génétique des transporteurs de la barrière hémato-encéphalique, et notamment la Glycoprotéine P qui est codée par le gène Multi-Drug Resistance (MDR1) et dont le rôle est de protéger les cellules des substances toxiques en les transportant hors de la cellule.<sup>34</sup> Il existe en effet de nombreux polymorphismes du gène MDR1 qui pourraient influencer la fonction de la Glycoprotéine P et ainsi potentiellement majorer les effets neurotoxiques des chimiothérapies par augmentation de leur concentration dans les tissus cérébraux.

Enfin, la toxicité semble varier en fonction de l'agent de chimiothérapie auquel les patients sont exposés.

Certains protocoles de chimiothérapie semblent en effet engendrer des troubles cognitifs plus fréquemment que d'autres, en sachant que la majorité des études évaluant l'impact de la chimiothérapie sur la cognition ont été menées sur des patientes traitées pour un cancer du sein, ce qui limite cependant les résultats.

- ❖ **Le protocole FEC (Fluorouracile, Epidoxorubicine et Cyclophosphamide)** est le plus évalué. Il est utilisé en traitement néo-adjuvant ou en adjuvant du cancer du sein localisé. Il a été rapporté dans plusieurs études un impact statistiquement significatif de ce protocole sur la survenue de troubles cognitifs.<sup>37</sup>
  
- ❖ **Les Taxanes (Paclitaxel ou Docetaxel)** ont également un effet néfaste sur les fonctions cognitives.  
**Cerulla et al.** ont évalué l'impact de la chimiothérapie par FEC avec ou sans taxanes chez 51 patientes avec cancer du sein.<sup>38</sup> Il a été mis en évidence une atteinte plus importante des performances cognitives avec l'ajout d'une taxane.



- ❖ **Le FOLFOX (5-Fluorouracile et Oxaliplatine)** est utilisé principalement dans les cancers colorectaux en situation adjuvante ou métastatique et a également été un peu étudié. Cependant, il n'a pas été mis en évidence d'impact franc de ce protocole sur les fonctions cognitives.

**Vardi et al.** ont mené une étude évaluant 289 patients atteints de cancer colorectal localisé (dont 173 ayant reçu chirurgie + chimiothérapie par FOLFOX et 116 uniquement chirurgie) avec un groupe contrôle de 72 sujets sains.<sup>39</sup> Les troubles cognitifs étaient plus fréquents chez les patients atteints de cancer colorectal que chez les sujets sains mais sans effet significatif de la chimiothérapie par FOLFOX.

**Andreis et al.** ont également évalué 57 patients consécutifs atteints de cancer colorectal ayant reçu une chimiothérapie adjuvante par FOLFOX.<sup>40</sup> Il n'a pas été démontré d'effet négatif de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives en dehors de quelques perturbations sur les performances émotionnelles en cours de traitement.

- **L'hormonothérapie**

Bien que la majorité des études chez les patients traités pour un cancer attribuent les troubles cognitifs liés aux traitements à la chimiothérapie, de plus en plus de preuves suggèrent que l'hormonothérapie aurait également un impact sur les fonctions cognitives, avec quelques résultats controversés néanmoins.

Bien que le mécanisme d'action exacte des hormones dans le cerveau et sur le fonctionnement cognitif ne soit pas encore bien précis, des données précliniques montrent que les hormones ont des propriétés neurotrophiques et neuroprotectrices dans le cerveau.<sup>41,42</sup>

Les œstrogènes en effet semblent favoriser la différenciation et la survie neuronales en agissant par l'intermédiaire des récepteurs aux œstrogènes.<sup>43</sup> Or, les récepteurs aux œstrogènes sont présents dans l'hippocampe et dans le lobe frontal, qui sont tous deux des structures importantes pour le fonctionnement cognitif, ce qui pourrait expliquer leur l'impact sur la cognition.<sup>44</sup>

**Liu et al.** ont mis en évidence via une étude animale l'impact de l'œstradiol via les récepteurs  $\beta$  des œstrogènes sur la plasticité synaptique des neurones de l'hippocampe et du cortex préfrontal.<sup>45</sup>

Or, l'hormonothérapie dans le traitement des cancers du sein a comme but la privation d'œstrogènes. En effet, les anti-œstrogènes (Exemple : Tamoxifène, Fulvestrant) bloquent l'effet des œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase (Exemple : Létrozole, Anastrozole, Exémestane) entrent en compétition avec l'aromatase qui synthétise les œstrogènes.<sup>46</sup>

Au vu de ces données, il apparaît tout à fait plausible que les traitements hormonaux puissent également influencer le fonctionnement cérébral et la cognition. Cependant, peu d'études ont été réalisées et avec souvent de faibles effectifs.

**Schilder et al.** ont mené une large étude prospective évaluant l'impact du Tamoxifène et de l'Exémestane sur le fonctionnement cognitif chez 179 patientes

ménopausées atteintes d'un cancer du sein avec présence d'un groupe contrôle de sujets sains.<sup>47</sup> Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur les différents domaines cognitifs testés pour les patientes sous Exémestane en comparaison au groupe contrôle. En revanche, les patientes sous Tamoxifène ont obtenu des résultats statistiquement significativement moins bons que ceux des témoins sains sur la mémoire verbale et le fonctionnement exécutif. Leurs résultats sur la vitesse de traitement de l'information étaient également significativement moins bons que ceux des patientes sous Exémestane. Une des hypothèses pour expliquer les résultats observés avec l'Exémestane pourrait être ses propriétés pharmacologiques. En effet, l'Exémestane et ses métabolites ont de légères propriétés androgènes.<sup>48</sup> Étant donné que les androgènes semblent avoir un effet bénéfique pour les performances cognitives, les effets néfastes de la privation d'œstrogènes de l'Exémestane pourraient être contre balancés par ses propriétés androgènes, ce qui limiterait ainsi l'impact négatif sur les fonctions cognitives.<sup>49</sup>

**Jenkins et al.** ont étudié l'impact de l'Anastrozole sur les fonctions cognitives en comparaison à un placebo chez 227 femmes ménopausées à haut risque de développer un cancer du sein dans le cadre d'une sous-étude d'un essai randomisé en double aveugle.<sup>50</sup> Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative sur les performances cognitives dans le groupe sous Anastrozole par rapport au groupe sous placebo.

**Bender et al.** ont réalisé une large étude chez 237 patientes ménopausées atteintes d'un cancer du sein localisé recevant soit une chimiothérapie + Anastrozole (n = 114) soit de l'Anastrozole seul (n = 173) avec un groupe contrôle (n = 110).<sup>51</sup> Les fonctions cognitives ont été évaluées avant le traitement et à 6, 12 et 18 mois. Les 2 groupes d'hormonothérapie avec ou sans chimiothérapie avaient une fonction exécutive statistiquement moins bonne que le groupe contrôle. Une détérioration de la mémoire de travail et de la concentration a été observée au cours des 6 premiers mois de traitement par Anastrozole pour les 2 groupes expérimentaux et le groupe Anastrozole seul a connu une deuxième phase détérioration de la mémoire de travail et de la concentration de 12 à 18 mois après le début du traitement.

Concernant, l'impact des traitements hormonaux sur les fonctions cognitives dans le cancer de la prostate, certaines études ont également montré des résultats intéressants avec les traitements de privation androgénique.

La testostérone semble pouvoir avoir un impact direct sur les performances cognitives en modulant les neurotransmetteurs et en stimulant la connectivité neuronale notamment.<sup>52</sup>

Plusieurs études animales chez le rat ont suggéré que la testostérone pouvait avoir un impact direct au niveau de l'hippocampe. La castration semble en effet diminuer la densité des synapses de la région de l'hippocampe, ce qui peut être inversé par l'administration de testostérone.<sup>53,54</sup>

Cela se retrouve en clinique avec un impact des traitements de privation androgénique sur les fonctions cognitives.

En effet, dans une revue systématique de la littérature reprenant 9 études, il a été mis en évidence un impact de la privation androgénique sur les fonctions cognitives.<sup>55</sup> Entre 47 % et 69 % des hommes sous privation androgénique ont eu un impact significatif sur au moins un domaine cognitif, et le plus souvent dans les fonctions visuospatiales et exécutives.

Cependant, les résultats restent encore un peu controversés selon les études.

**Morote et al.** ont évalué plus récemment dans une large étude prospective, multicentrique, l'impact sur les performances cognitives d'un traitement d'au moins 6 mois par analogues de la LHRH chez 308 patients avec un cancer de la prostate.<sup>56</sup> Or, 245 patients (79,6 %) n'ont eu aucune modification statistiquement significative sur l'ensemble de leurs 4 tests (mémoire de travail, mémoire visuelle, capacité visuospatiale et raisonnement analytique non-verbal), ne permettant donc pas de conclure à un impact néfaste du traitement sur les fonctions cognitives évaluées.

- **Les thérapies ciblées**

Les thérapies ciblées occupent maintenant une place importante dans l'arsenal thérapeutique en oncologie.<sup>57</sup>

On distingue principalement 2 types de thérapie ciblée :

- Les thérapies qui ciblent directement des anomalies intrinsèques des cellules cancéreuses et qui nécessitent donc la recherche préalable d'anomalies génétiques propres à chaque tumeur,

et

- Les thérapies qui ciblent les mécanismes à l'origine du développement ou de la dissémination des cellules cancéreuses, tels que l'angiogenèse.

Il existe très peu de données sur l'impact des thérapies ciblées sur la cognition en dehors de quelques études portant principalement sur les traitements anti-angiogéniques en faveur d'un effet négatif sur certains domaines cognitifs.

Parmi les anti-angiogéniques, on retrouve principalement :

- Les inhibiteurs du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) (Exemple : Bevacizumab), et
- Les inhibiteurs tyrosines kinases (TKI) du VEGF (Exemple : Sorafenib, Sunitinib)

Ces molécules sont principalement utilisées dans le traitement du cancer du rein et des tumeurs stromales (GIST) métastatiques.

Or, le facteur de croissance endothélial vasculaire joue un rôle important dans la biologie du système nerveux central. En effet, les facteurs angiogéniques, et en particulier le VEGF, sont impliqués dans la neurogenèse, la neuroprotection et la pathogenèse des accidents vasculaires cérébraux et de la maladie d'Alzheimer.<sup>58</sup>

Le VEGF exercerait son action neuroprotectrice directement par l'inhibition de la mort cellulaire programmée ou de l'apoptose et la stimulation de la neurogenèse.<sup>59</sup>

Il empêcherait la mort des neurones dans des conditions critiques telles que l'hypoxie.

**Han et al.** ont mis en évidence dans un modèle animal que le VEGF augmentait la prolifération des cellules souches neurales et favorisait la migration des cellules nouvellement générées via la voie de signalisation du récepteur VEGF2.<sup>60</sup> Le VEGF inhibait également la perte cellulaire et permettait une récupération des déficits cognitifs observés chez les rats après un état de mal épileptique.

**Joly et al.** ont mené une étude multicentrique observationnelle descriptive chez 75 patients traités par un traitement anti-angiogénique pour un cancer du rein métastatique.<sup>5</sup> Cette étude avait pour objectif d'évaluer l'impact des anti-angiogéniques (principalement Sunitinib, Sorafenif et Bevacizumab) sur les fonctions cognitives, ainsi que le lien entre les troubles cognitifs et la fatigue. Un déclin cognitif a été observé, notamment sur la vitesse de traitement de l'information ou la mémoire de travail, chez 31 % des patients, dont la majorité n'avait pas de troubles cognitifs avant l'initiation du traitement. Ce déclin cognitif était observé indépendamment de la fatigue.

**Mulder et al.** ont mené une étude sur 30 patients atteints d'un cancer du rein métastatique ou d'une GIST traités par TKI du VEGF (Sunitinib ou Sorafenib) comparés à un groupe de 20 patients atteints de cancer du rein et à un second groupe contrôle de 20 témoins sains.<sup>61</sup> Une batterie de tests neuropsychologiques était réalisée par un neuropsychologue. Les 2 groupes de patients atteints de cancer ont obtenu des résultats significativement moins bons dans les domaines cognitifs de la mémoire et des fonctions exécutives par rapport aux témoins sains. Cependant, seuls les patients sous TKI ont montré un déficit significatif sur la génération de réponses du sous-domaine exécutif. Par ailleurs, la taille de l'effet du dysfonctionnement cognitif chez les patients sous TKI était plus importante par rapport aux patients témoins avec cancer. Enfin, une durée de traitement plus longue sous TKI était associée à un plus mauvais score de la mémoire de travail.

- **L'immunothérapie**

Les agents d'immunothérapie permettent de stimuler les défenses immunitaires de l'organisme contre les cellules cancéreuses.<sup>62</sup> Ils sont désormais utilisés comme traitement standard dans plusieurs types de cancer tels que le mélanome, le cancer broncho-pulmonaire non à petites cellules et le cancer du rein. Ils peuvent être utilisés en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie ou une radiothérapie.

On distingue grossièrement 3 différentes approches d'immunothérapie :

- L'immunothérapie non-spécifique : qui stimule l'activité globale du système immunitaire via les cytokines, sans cibler spécifiquement la tumeur (Exemple : l'interleukine 2 et l'interféron alpha 2b).
- Les immunomodulateurs ou inhibiteurs de point de contrôle : qui tentent de rétablir l'action du système immunitaire en levant certains mécanismes d'inhibition mis en place par les tumeurs (exemple : anti-PD-1, anti-PD-L1, anti-CTLA-4).
- La thérapie cellulaire : il s'agit de cellules immunitaires qui ont été préalablement prélevées et modifiées pour agir contre les cellules cancéreuses, on parle de cellules CAR-T.

Ces nouvelles thérapies sont souvent bien tolérées, mais peuvent induire certains effets secondaires liés au système immunitaire pouvant toucher presque tous les organes.<sup>63</sup>

Concernant la toxicité neurologique, il a été rapporté des céphalées, encéphalopathies, méningites, mais également des hypophysites qui peuvent induire des troubles endocriniens à l'origine de troubles cognitifs sans dommages directs au cerveau.<sup>6</sup>

Des données sont également en faveur d'une potentielle action directe.

**McGinnis et al.** ont exploré en modèle préclinique les effets des immunomodulateurs, seuls ou en association avec la radiothérapie non-cérébrale, sur le comportement et les performances cognitives de souris porteuses de tumeurs comparées à des souris saines.<sup>64</sup> Il a été mis en évidence que le traitement combiné obtenait un meilleur contrôle tumoral mais s'accompagnait de changements comportementaux (anxiété), cognitifs et neuro-inflammatoires. Les déficiences cognitives et notamment les troubles des fonctions exécutives étaient accompagnés d'une activation microgiale accrue chez les souris recevant une immunothérapie seule ou en association. Enfin, les cytokines pro-inflammatoires et les facteurs de croissance étaient statistiquement significativement plus élevés chez les souris porteuses de tumeurs recevant une immunothérapie ou un traitement combiné par rapport aux souris ne recevant aucun traitement.

Il existe pour le moment peu de données dans la littérature sur l'impact de ces nouvelles thérapies sur les fonctions cognitives. Il est cependant très important d'évaluer de plus près ce potentiel effet secondaire lors de nouvelles études et ce d'autant plus qu'on observe des réponses durables avec les agents d'immunothérapie, avec une exposition au long cours à ces traitements, et donc de potentiels effets secondaires séquellaires.



Ci-dessous un tableau récapitulatif des différents traitements listés précédemment.

**Tableau 2.** Mécanismes d'action directs des traitements anticancéreux

Traitement anticancéreux	Fonctions cognitives impactées	Mécanismes d'action suspectés
<b>Chimiothérapie</b>		
Doxorubicine	• Mémoire	• Diminution de la neurogenèse
Cyclophosphamide	• Attention / Concentration	• Demyélinisation des axones et réduction de la matière blanche
Taxanes	• Fonctions exécutives	• Dommages directs à l'ADN
Fluorouracile	• Vitesse de traitement	
Cisplatine		
<b>Hormonothérapie</b>		
Anti-œstrogènes	• Mémoire du travail	• Diminution de la plasticité synaptique des neurones de l'hippocampe et du cortex préfrontal
Inhibiteurs de l'aromatase	• Concentration	
Privation androgénique	• Fonctions exécutives • Fonctions visuospatiales	
<b>Thérapies ciblées</b>		
Anti-angiogéniques (Sunitinib, Sorafenib, Bevacizumab)	• Mémoire du travail • Vitesse de traitement • Fonctions exécutives	• Diminution de la neurogenèse
<b>Immunothérapie</b>		
Immunomodulateurs	• Fonctions exécutives	• Activation microgliale

Les autres mécanismes d'action indirects possibles qui suivent se rapportent principalement aux agents de chimiothérapie, pour lesquels nous disposons le plus de données dans la littérature actuellement.

### **2.1.2. Dommages à l'ADN et Stress oxydatif**

On parle de stress oxydatif lorsque les radicaux libres toxiques dépassent la capacité de neutralisation du système antioxydant.<sup>65</sup> Les radicaux libres sont produits en permanence par l'organisme, à partir d'oxygène dans la cellule, notamment au niveau de la mitochondrie, dans la chaîne respiratoire. Il s'agit de substances réactives pouvant être très toxiques et lorsqu'elles ne sont plus assez neutralisées cela conduit à une oxydation accrue des composants cellulaires essentiels. Les radicaux libres peuvent alors endommager les tissus, la membrane lipidique, les protéines et engendrer des dommages à l'ADN. Ils peuvent également attaquer les neurones adultes matures qui n'ont aucune capacité de régénération, pouvant ainsi provoquer des dommages cognitifs.<sup>66</sup>

Les traitements anticancéreux et notamment les agents de chimiothérapie peuvent provoquer indirectement des dommages à l'ADN par une augmentation du stress oxydatif.<sup>67</sup> La variabilité génétique des gènes de réparation de l'ADN pourrait également influencer sur l'étendue des dommages à l'ADN associés à la chimiothérapie et sur leur récupération.

**Torre et al** ont réalisé une étude s'intéressant aux marqueurs de stress oxydatif et dommages à l'ADN sur des fragments de tissu du lobe frontal provenant de l'autopsie de 15 patients atteints de cancer traités par chimiothérapie comparés à 10 patients atteints de cancer non traités par chimiothérapie et 10 patients sans antécédent de cancer.<sup>68</sup> Il a été mis en évidence que les patients atteints de cancer traités par chimiothérapie présentaient une coloration accrue des marqueurs du stress oxydatif et des dommages à l'ADN dans les neurones corticaux du lobe frontal par rapport aux 2 groupes témoins.

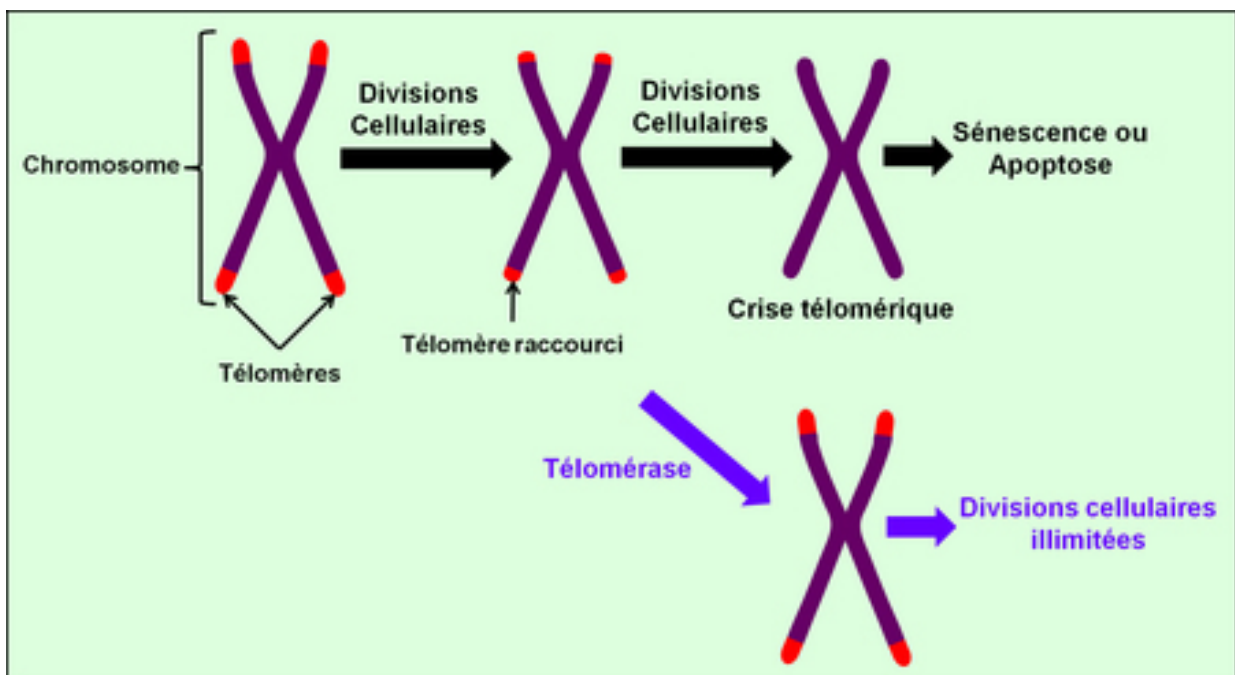
Ces résultats sont donc en faveur d'un rôle potentiel du stress oxydatif et des dommages à l'ADN dans la physiopathologie des troubles cognitifs chimio induits.

### 2.1.3. Diminution des télomères

Les télomères sont des structures répétitives d'ADN qui sont situées aux deux extrémités des chromosomes et qui assurent l'intégrité du génome au cours de la division cellulaire.<sup>69</sup> Ils ont donc un rôle protecteur contre la dégradation de l'ADN. Cependant, à chaque division, les télomères vont raccourcir jusqu'à devenir trop courts pour remplir leur fonction de protection : la cellule ne peut alors plus continuer à se diviser et entre alors en sénescence, puis en apoptose.

Le raccourcissement des télomères est contrebalancé par l'action de la télomérase, une enzyme qui allonge les télomères lors de chaque réplication de l'ADN.<sup>70</sup>

Ci-dessous un schéma illustrant ce phénomène (**Figure 2**).



**Figure 2.** Illustration du raccourcissement des télomères

La longueur des télomères a été retrouvée dans plusieurs travaux comme biomarqueur possible du vieillissement et des maladies associées à l'âge, notamment la maladie d'Alzheimer avec une altération des fonctions cognitives.<sup>71,72</sup>

**Martin-Ruiz et al.** ont en effet étudié prospectivement la relation entre la longueur des télomères dans les cellules mononuclées du sang périphérique sur la cognition et le diagnostic de démence au sein d'une cohorte de 195 patients victimes d'un AVC non-déments.<sup>73</sup> Il a été mis en évidence que des télomères plus longs à 3 mois post AVC étaient associés à un risque significativement réduit de démence et de déclin cognitif (meilleur score du Mini-Mental State Examination).

De nombreux agents de chimiothérapie provoquent un raccourcissement des télomères, accélérant ainsi le vieillissement cellulaire.<sup>74</sup> Le mécanisme exact n'est pas encore très clair, mais il semble exister un effet direct des agents de chimiothérapie altérant l'ADN de ces régions chromosomiques.<sup>75</sup>

Les télomères sont connus pour être particulièrement sensibles au stress oxydant et la réparation des lésions à l'ADN est peu efficace à ces endroits.<sup>76,77</sup>

**Alhareeri et al.** ont mené récemment une étude longitudinale s'intéressant au lien entre la taille des télomères et la survenue de troubles cognitifs chez 70 patients traités par chimiothérapie pour un cancer du sein localisé.<sup>78</sup> Il a été mis en évidence une association négative statistiquement significative entre la longueur des télomères et plusieurs domaines de cognition, notamment la mémoire, la vitesse de traitement, les fonctions exécutives et la mémoire verbale.

**Carroll et al.** se sont également intéressés dans une étude récente au lien entre des indicateurs du vieillissement biologique (niveaux de dommages à l'ADN, activité enzymatique de la télomérase et longueur des télomères) et les fonctions cognitives dans une cohorte de 94 patientes précédemment traitées pour un cancer du sein à un stade localisé.<sup>79</sup> Il a été démontré qu'une activité diminuée de la télomérase était statistiquement significativement liée à des scores plus faibles de la fonction exécutive, de l'attention ainsi que de la vitesse de traitement. Par contre, la longueur des télomères n'était associée significativement à aucun des domaines cognitifs.

#### 2.1.4. Cytokines et Inflammation

Les cytokines sont des médiateurs de la réponse immunitaire et de la réaction inflammatoire. Elles jouent également un rôle important dans le fonctionnement normal du système nerveux central y compris la modulation du fonctionnement des cellules neuronales et gliales et la réparation neuronale.<sup>80</sup> Des concentrations anormales de cytokines et de chimiokines sont impliquées dans l'intégrité neuronale, dans des maladies neurodégénératives.<sup>81,82</sup>

Des études mettent en évidence un lien entre la sécrétion de cytokines et les troubles cognitifs, notamment la mémoire.<sup>83,84</sup> Or, il a été mis en évidence une association entre certaines chimiothérapies (notamment les taxanes) et une augmentation des taux de cytokines.<sup>85,86</sup> Le traitement de chimiothérapie serait à l'origine d'un relargage de cytokines qui pourraient agir directement sur le cerveau en traversant la barrière hémato-encéphalique et altérer sa structure et son fonctionnement.

**Janelsins et al.** ont étudié les relations entre les niveaux de cytokines (IL-6, d'IL-8 et de MCP-1) et le type de chimiothérapie chez 54 patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade précoce recevant soit un traitement à base de Doxorubicine (avec Cyclophosphamide, ou Cyclophosphamide + Fluorouracile ; AC/CAF) ou Cyclophosphamide, Méthotrexate et Fluorouracile (CMF).<sup>87</sup> Les taux de cytokines étaient évalués avant et après chimiothérapie. Il a été mis en évidence une élévation du taux de cytokines dans le groupe AC/CAF et une diminution du taux dans le groupe CMF. Il semble donc exister des réponses différentes dans les niveaux de cytokines et chimiokines selon les agents de chimiothérapies utilisés.

**Kesler et al.** ont mesuré les volumes hippocampiques bilatéraux à partir d'IRM cérébrales chez 42 patientes précédemment traitées pour un cancer du sein par chimiothérapie et 35 témoins sains avec dosage également des niveaux de cytokines sériques. Or, les volumes de l'hippocampe gauche et les performances de la mémoire verbale étaient significativement réduits alors que les concentrations d'interleukine-6 étaient significativement élevées dans le groupe du cancer du sein par rapport aux témoins.

## 2.2. Principaux co-facteurs de risque

Des données suggèrent que des manifestations cliniques de troubles cognitifs peuvent survenir chez les patients atteints d'un cancer avant même le début du traitement par chimiothérapie ou chez ceux non traités par des thérapies anticancéreuses.<sup>88,89</sup>

Ces déficits cognitifs rapportés à l'issue de l'annonce du diagnostic sont en faveur d'un impact du stress post-traumatique lié au cancer sur les fonctions cognitives.<sup>89</sup>

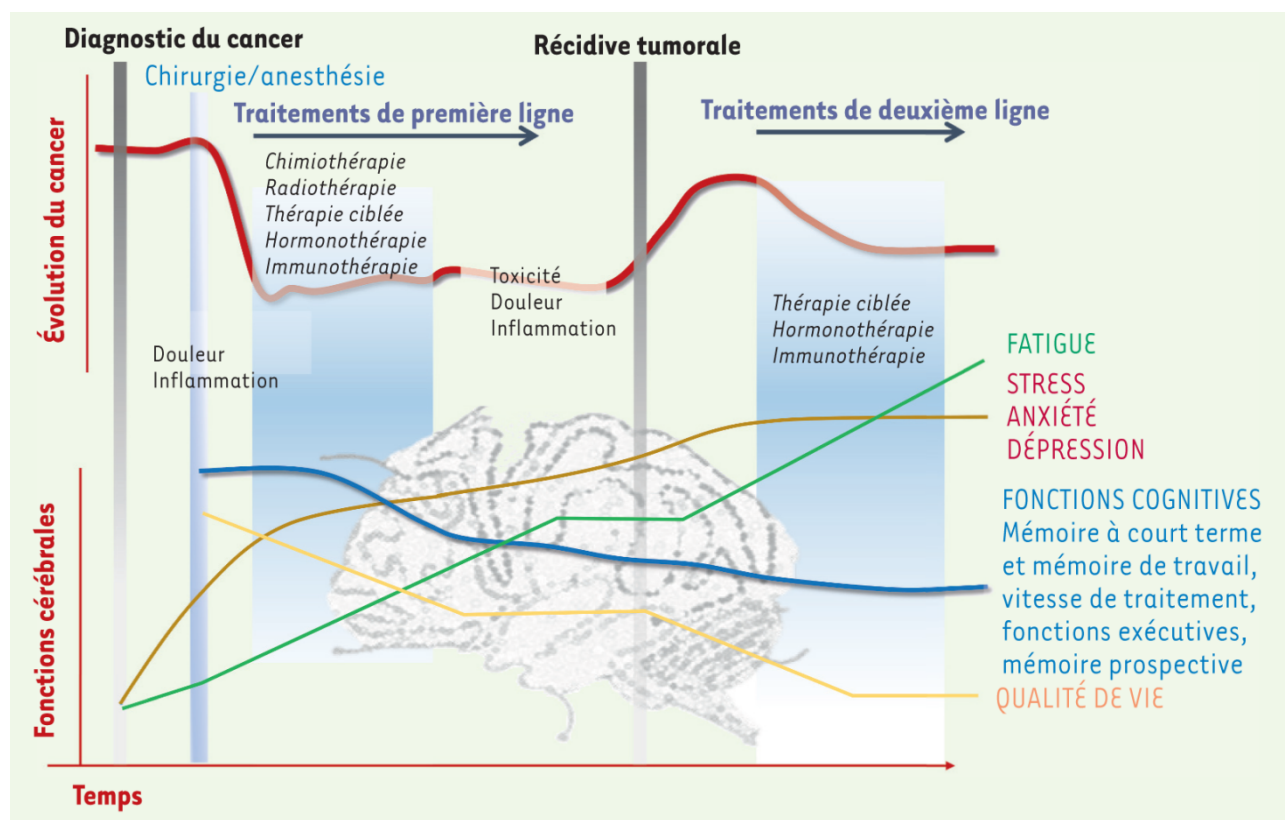
Dans une revue systématique reprenant 17 études concernant des femmes avec un cancer du sein, des troubles cognitifs avant tout traitement étaient retrouvés chez 25 % d'entre elles.<sup>90</sup>

**Lange et al.** ont très récemment mené une étude via la cohorte française cancer et toxicités (CANTO) sur un sous-groupe de 264 femmes atteintes d'un cancer du sein nouvellement diagnostiqué pour décrire la fonction cognitive de ces patientes avant tout traitement en comparaison avec un groupe de 132 témoins sains.<sup>91</sup> Une atteinte cognitive globale objective a été observée chez 28 % des patientes atteintes d'un cancer du sein et 8 % des témoins sains avec une différence statistiquement significative. Deux fois plus de plaintes cognitives ont été signalées chez les patientes atteintes d'un cancer du sein (24 %) que chez les témoins sains (12 %). Les patientes atteintes d'un cancer du sein ont également rapporté significativement plus d'anxiété et de fatigue émotionnelle et cognitive que les témoins.

Après ajustement, il était retrouvé que significativement plus de patientes atteintes d'un cancer du sein présentaient une déficience cognitive objective globale en comparaison au groupe témoin, sans différence significative par contre pour les plaintes cognitives. Les plaintes cognitives étaient positivement associées à la fatigue. Les patientes atteintes d'un cancer du sein présentaient donc significativement plus de troubles cognitifs objectifs avant tout traitement, avec des plaintes cognitives principalement liées à la fatigue.

Des facteurs, autres que les traitements anticancéreux, semblent donc être également impliqués dans la survenue des dysfonctionnements cognitifs, notamment des facteurs psychologiques, sociodémographiques ainsi qu'une prédisposition génétique. Il semble d'ailleurs plus approprié dans cette situation d'utiliser le terme de dysfonctionnement cognitif lié au cancer connu dans la littérature sous le terme de « Cancer-Related Cognitive Dysfunction » ; faisant référence aux troubles cognitifs pendant et après le diagnostic et le traitement du cancer.<sup>92</sup>

Le parcours d'un patient atteint de cancer est complexe et peut faire appel à différentes prises en charge (anesthésie et chirurgie, chimiothérapie, radiothérapie, voire nouvelles thérapies telles que l'immunothérapie). Le tout pouvant en effet s'accompagner de troubles anxio-dépressifs, de stress, de douleurs et de fatigue tout au long de la prise en charge. (**Figure 3**)



**Figure 3.** Illustration du parcours d'un patient atteint de cancer. (Castel et al. Medecine Sciences 2020).

### 2.2.1. Facteurs psychologiques

Un diagnostic de cancer peut avoir un impact considérable sur la santé mentale et le bien-être des patients. En effet, le **stress, l'anxiété et la dépression** sont des symptômes très fréquents chez les patients atteints de cancer.

Ces symptômes peuvent être secondaires à l'anticipation ou l'annonce du diagnostic et/ou du pronostic, à une hospitalisation, à l'appréhension d'un traitement ou des effets secondaires, etc.

Dans une revue systématique et méta-analyse, avec un échantillon poolé de plus de 50 000 patients précédemment traités pour un cancer avec un délai moyen de 7 ans depuis le diagnostic, il a été mis en évidence une prévalence de 12 % de la dépression et de 18 % de l'anxiété.<sup>93</sup>

Une large étude épidémiologique plus récente a mis en évidence dans une population de 4020 patients atteint d'un cancer un taux de prévalence de la dépression de 24 %, avec un délai moyen depuis le diagnostic de 14 mois.<sup>94</sup> La probabilité d'être déprimé chez ces patients atteints d'un cancer était plus de 5 fois plus élevée que dans la population générale.

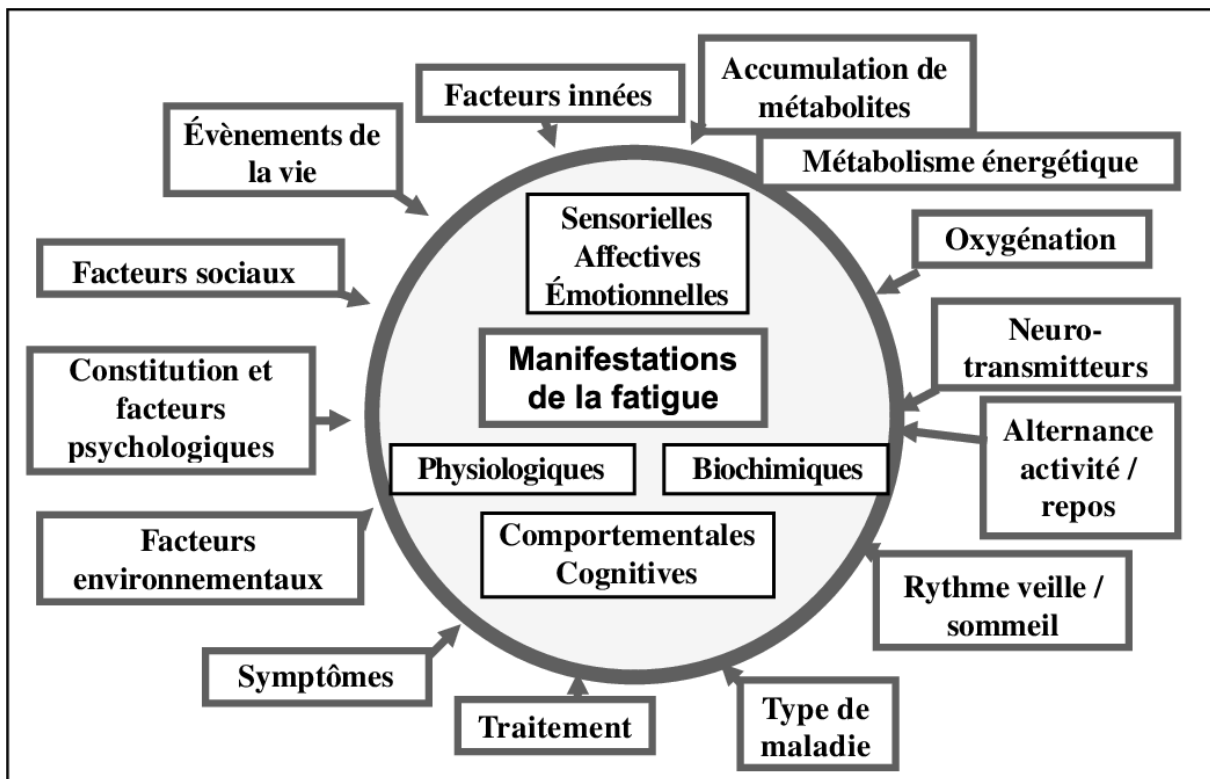
Ces symptômes peuvent perdurer plusieurs années après la prise en charge du cancer.<sup>95</sup> Or, plusieurs études ont mis en évidence un lien entre ces facteurs psychologiques, notamment la dépression, et la survenue de troubles cognitifs.<sup>96,97</sup>

Une vaste étude prospective, longitudinale, a étudié les fonctions cognitives chez des patientes atteintes d'un cancer du sein et des témoins non-malades de même âge en pré-chimiothérapie, post-chimiothérapie et à 6 mois de suivi.<sup>98</sup> Un total de 581 patientes atteintes d'un cancer du sein et 364 témoins (âge moyen, 53 ans) ont pu être évalués. Les patientes ont rapporté des difficultés cognitives significativement plus importantes de la pré-chimiothérapie à la post-chimiothérapie, ainsi que de la pré-chimiothérapie au suivi à 6 mois, par rapport aux témoins. Par ailleurs, des niveaux d'anxiété et de dépression plus élevés avant traitement étaient significativement associés à des scores de cognition plus bas.



## 2.2.2. Fatigue

La fatigue liée au cancer est un phénomène subjectif complexe et multifactoriel. (Figure 4)



**Figure 4.** Origine multifactorielle et aspects multidimensionnels de la fatigue. (Adapté de Piper, 1987)

Il s'agit d'un effet secondaire pénible à long terme chez les patients précédemment traités pour un cancer.<sup>99</sup> Ce symptôme s'améliore généralement après la fin du traitement, bien que de nombreux patients signalent une fatigue sévère plusieurs années après le traitement.

Dans une étude longitudinale s'intéressant à 763 patientes précédemment traitées pour un cancer du sein, près de 34 % des patientes ont rapporté une fatigue importante 5 à 10 ans après le diagnostic du cancer.<sup>100</sup>

Or, plusieurs études ont mis en évidence un impact de la fatigue sur les déficiences cognitives perçues chez des patients en cours de chimiothérapie pour un cancer.<sup>101,102</sup> L'association entre la fatigue et les scores neuropsychologiques objectifs est quant à elle beaucoup moins évidente et reste controversée.<sup>103,104</sup>

**Gullett et al.** ont mené récemment une étude s'intéressant au lien entre la fatigue et les troubles cognitifs sur 2 ans chez 75 patientes diagnostiquées avec un cancer du sein localisé débutant une chimiothérapie.<sup>105</sup> Il a été mis en évidence une forte association entre la fatigue et les performances cognitives objectives. En effet, bien que la sévérité de la fatigue variait en fonction de la phase de traitement (modérée au départ, puis majorée en cours de chimiothérapie pour revenir ensuite à des niveaux proches de la baseline après 2 ans), elle était associée de façon significative aux performances de vitesse de traitement et d'attention, et cela à chaque temps d'évaluation.

**Rodriguez et al.** ont également évalué le lien entre la prévalence des troubles cognitifs et la fatigue mais également l'insomnie et l'humeur au cours de la première année de traitement chez 98 patientes traitées pour un cancer du sein.<sup>106</sup> La prévalence des troubles cognitifs objectifs variait de 3,1 % à 8,2 % tout au long de l'année, tandis que 36,7 % des patientes ont démontré une baisse cliniquement significative de la déficience cognitive perçue. Une déficience cognitive perçue plus élevée était associée à plus de fatigue et à des symptômes d'insomnie de façon statistiquement significative.

**Li et al.** ont étudié l'association entre les facteurs psychologiques et la déficience cognitive perçue chez 202 femmes chinoises atteintes d'un cancer du sein.<sup>107</sup> Il a été mis en évidence que la fatigue était significativement liée aux déficiences cognitives perçues et cela indépendamment de l'âge, du niveau d'éducation, de la chimiothérapie et de la radiothérapie.

### 2.2.3. Rôle du vieillissement

Le vieillissement normal est la résultante des effets intriqués de facteurs génétiques et de facteurs environnementaux auxquels est soumis l'organisme tout au long de sa vie.

L'âge est un facteur de risque bien établi de déclin cognitif. En effet, certaines fonctions cognitives tendent à décliner avec l'âge. Les fonctions exécutives et la mémoire sont les domaines cognitifs les plus souvent touchés par le vieillissement.<sup>108</sup>

L'hypothèse exécutive/frontale, suppose un déficit des fonctions exécutives secondaire à un dysfonctionnement frontal comme caractéristique principale du vieillissement cognitif normal. Cela serait en rapport avec des modifications structurales et fonctionnelles du cortex préfrontal particulièrement sensible au vieillissement.<sup>109</sup>

Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence chez des personnes âgées un lien entre des troubles de la mémoire (épisodique et mémoire du travail) et le déficit exécutif en rapport avec le vieillissement, cela pouvant entraîner des répercussions importantes sur leur quotidien.<sup>110,111</sup>

L'âge et le cancer sont donc susceptibles tout deux d'avoir un impact sur la cognition, et les cibles de certains traitements contre le cancer pourraient affecter négativement les marqueurs biologiques du vieillissement.

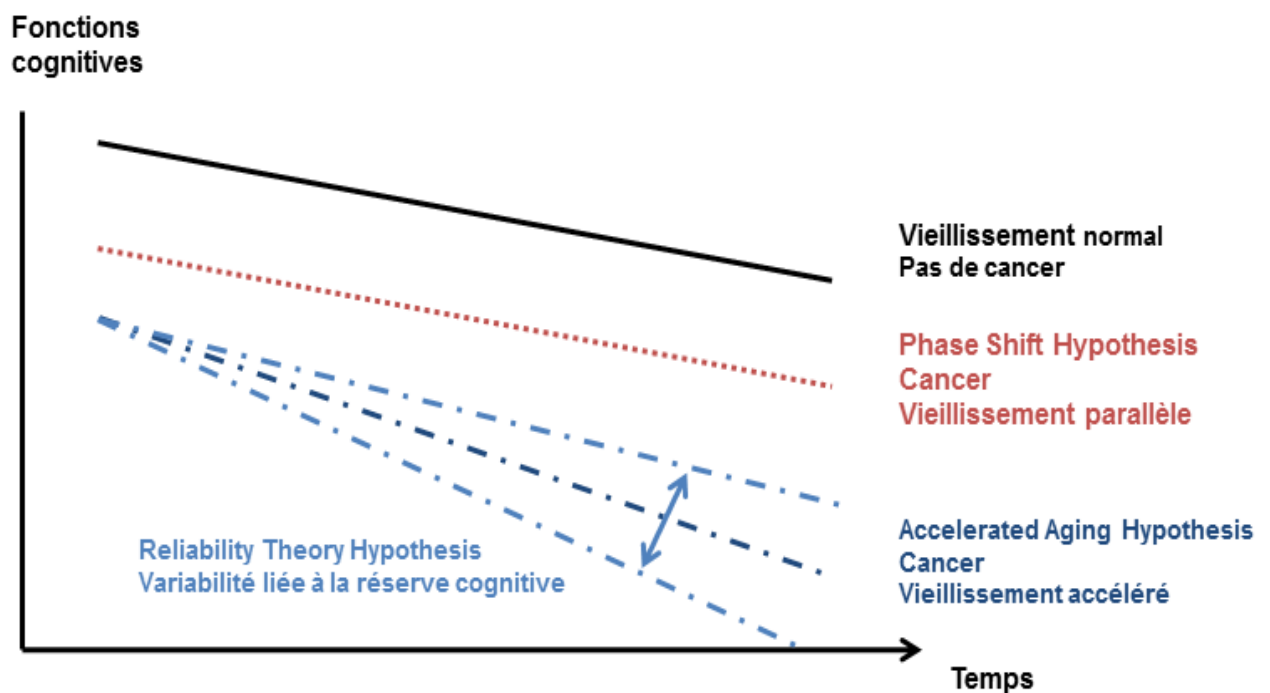
Il existe plusieurs hypothèses complémentaires permettant d'expliquer cette interaction cancer/vieillessement dans la survenue des troubles cognitifs.<sup>3,112,113</sup>

#### (Figure 5)

- « **Phase Shift Hypothesis** » : hypothèse selon laquelle le déclin cognitif lié à l'âge chez les patients atteints de cancer serait parallèle mais plus important par rapport à celui des personnes âgées non atteints d'une pathologie cancéreuse.

- « **Accelerated Aging Hypothesis** » : hypothèse selon laquelle les traitements du cancer pourraient induire un vieillissement cognitif accéléré chez les patients âgés en comparaison au vieillissement « normal ».

- « **Reliability Theory Hypothesis** » : hypothèse selon laquelle chaque individu possède une réserve cognitive qui définirait ainsi les capacités cérébrales à amortir ou compenser les effets du vieillissement. L'importance de cette réserve cognitive serait en rapport avec la présence de facteurs protecteurs (niveau d'études, activités physiques et cognitives ...) et de facteurs de risque (facteurs psychologiques, antécédents médicaux ...).



**Figure 5.** Trajectoires du fonctionnement cognitif chez les patients âgés atteints d'un cancer. (Adapté de Mandelblatt et al. 2013)

Les patients âgés traités pour un cancer semblent donc particulièrement à risque de développer des troubles cognitifs. Or, malgré l'augmentation de l'incidence des cancers chez des personnes âgées de par l'augmentation de l'espérance de vie et l'amélioration de la prise en charge, on dispose cependant de peu de données sur l'impact du cancer et des traitements associés dans cette population, qui est bien souvent peu représentée dans les essais cliniques.<sup>114,115</sup>

**Lange et al.** ont mené une étude évaluant les fonctions cognitives chez 123 femmes âgées d'au moins 65 ans avec un cancer du sein localisé naïves de traitement systémique et appariée avec des contrôles sains.<sup>116</sup> Une évaluation des fonctions cognitives était réalisée à 2 temps : avant le début du traitement adjuvant et après la fin de la chimiothérapie ou radiothérapie (en l'absence de chimiothérapie) et au même intervalle pour les sujets sains.

Il a été mis en évidence un déclin cognitif objectif chez la moitié d'entre elles après leur traitement adjuvant (chimiothérapie ou radiothérapie). Le domaine cognitif avec le plus grand déclin objectif était la mémoire de travail (chez 25 % des patientes). De plus, parmi ces patientes, 64 % ont développé des troubles cognitifs objectifs selon les données normatives, et les patientes les plus âgées étaient plus susceptibles d'avoir un déclin cognitif objectif.

#### **2.2.4. Prédisposition génétique**

Il semble exister une association entre le polymorphisme de certains gènes et le niveau de sensibilité aux troubles cognitifs induits par la chimiothérapie.<sup>34</sup> On parle alors de vulnérabilité génétique.

- **L'apolipoprotéine E (ApoE)**

Cela est notamment le cas de l'ApoE. Il s'agit d'une glycoprotéine ayant un rôle dans l'absorption, le transport et la distribution des lipides. Elle a également un rôle dans la réparation et la plasticité neuronale.<sup>117</sup>

Cette apolipoprotéine existe sous trois isoformes fréquentes (ApoE2, ApoE3 et ApoE4), chacune étant codée par un allèle différent du gène ApoE (allèle E2, E3 et E4).

L'allèle E4 semble être associé à des dysfonctionnements cognitifs notamment chez des patients traités par chimiothérapie, mais également dans le déclin cognitif lié à

l'âge, dans la maladie d'Alzheimer et en cas d'accident vasculaire cérébral ou de lésions cérébrales traumatiques.<sup>118,119</sup>

Une étude s'est intéressée au rôle du polymorphisme de l'ApoE sur les performances cognitives chez 80 patients précédemment traités par chimiothérapie pour un lymphome ou un cancer du sein.<sup>120</sup>

Les résultats ont montré que les patients avec au moins un allèle E4 présentaient des scores significativement plus bas dans plusieurs domaines cognitifs, notamment la mémoire visuelle et la capacité spatiale, en comparaison aux patients sans allèle E4.

Le mécanisme exact de cette neurotoxicité accrue n'est pas clairement établi. L'une des hypothèses serait une moins bonne qualité de réparation des cellules nerveuses avec cette isoforme ApoE4, alors que l'APoE3 aurait une plutôt une action neuroprotectrice.<sup>121,122</sup>

- **La Catechol-O-Methyltransferase (COMT)**

Le polymorphisme de la COMT semble également être un facteur génétique associé à la survenue de troubles cognitifs.<sup>34</sup>

La COMT est une enzyme qui décompose la dopamine dans les fentes synaptiques et qui joue un rôle central dans la régulation du niveau de dopamine dans le cortex préfrontal.<sup>123</sup> Elle est en effet responsable d'environ 60 % de la dégradation métabolique de la dopamine au niveau du cortex préfrontal. Or, la dopamine est un neurotransmetteur important pour les performances exécutives ainsi que les capacités de mémoire.

Il a été mis en évidence qu'un niveau faible de dopamine en rapport avec le polymorphisme Val<sup>158</sup>Met du gène COMT était associé à de moins bonnes performances cognitives, notamment en terme de capacités de mémoire de travail.<sup>124,125</sup>

## **2.3. Autres co-facteurs**

- **Le statut hormonal**

Des dysrégulations hormonales et notamment de faibles niveaux d'œstrogène et de testostérone semblent pouvoir impacter le fonctionnement cognitif.<sup>34</sup> Il existe des données sur le rôle neuroprotecteur et antioxydant des œstrogènes et de la testostérone.<sup>126,127</sup> De plus, de par leurs propriétés anti-oxydantes, les œstrogènes semblent pouvoir influencer sur la longueur des télomères.<sup>128</sup>

Or, il est bien connu que les traitements de chimiothérapie peuvent induire une ménopause précoce et brutale chez la femme.

Par ailleurs, les traitements d'hormonothérapie sont à l'origine d'un blocage de production ou de l'activité des hormones.

En effet, dans le cancer du sein, les anti-œstrogènes bloquent l'effet des œstrogènes et les inhibiteurs de l'aromatase entrent en compétition avec l'aromatase qui synthétise les œstrogènes.<sup>46</sup>

Dans le cancer de la prostate, les analogues de la LH-RH empêchent la fabrication de la testostérone et les anti-androgènes remplacent la testostérone sur les récepteurs hormonaux des cellules.<sup>129</sup>

Une réduction du taux de ces hormones (œstrogènes ou testostérone) pourrait donc avoir un impact sur leur capacité anti-oxydante et sur la longueur des télomères et jouer ainsi un rôle sur les fonctions cognitives.

- **Le sommeil**

Il est reconnu que les troubles du sommeil peuvent impacter les performances cognitives dans la population générale.<sup>130</sup>

Or, les troubles du sommeil sont un symptôme fréquemment rapporté par les patients atteint d'un cancer.

En effet l'insomnie pourrait toucher jusqu'à 60 % des patients, avec une plainte semblant plus importante chez les patientes atteintes d'un cancer du sein.<sup>131</sup>

Il a été mis en évidence une association entre les troubles du sommeil et les troubles cognitifs chez des patientes atteintes d'un cancer du sein.

**Liou et al.** ont mené une étude évaluant l'association entre l'insomnie et les fonctions cognitives au sein d'une cohorte de 1072 femmes ménopausées précédemment traitées pour un cancer du sein.<sup>132</sup> Parmi ces patientes, 556 (51,9 %) ont rapporté une insomnie et 847 (79 %) une plainte cognitive. Or, une plus grande déficience cognitive était perçue de façon statistiquement significative par les patientes souffrant d'insomnie qu'elle soit légère, modérée ou sévère par rapport à celles sans insomnie ( $P < 0,001$ ). Par ailleurs, la déficience cognitive perçue augmentait avec la sévérité de l'insomnie.

- **La douleur**

La douleur peut être associée à la survenue de troubles cognitifs.<sup>133</sup>

Les troubles cognitifs liés à la douleur pourraient alors être une conséquence de la concurrence des ressources neuronales limitées ou d'une dysrégulation de la neurochimie cérébrale.<sup>134</sup>

Certaines recherches suggèrent que les émotions négatives et le stress liés à la douleur pourraient également avoir un potentiel impact sur le fonctionnement cognitif.<sup>135</sup>

Par ailleurs, l'utilisation d'antalgiques et en particulier d'opioïdes, peut également avoir un impact négatif sur les performances cognitives.<sup>136</sup>



### 3. Retentissement des troubles cognitifs

#### 3.1. Impact sur la qualité de vie

Les troubles cognitifs peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie. Les personnes présentant des troubles cognitifs au décours du traitement peuvent avoir en effet le sentiment de ne plus être soi-même, avec la frustration de ne plus pouvoir faire les choses comme avant. Cela peut alors être à l'origine d'une perte de la confiance en soi et d'une dévalorisation.

Ces constatations ont été soulignées par plusieurs études dans lesquelles des entretiens qualitatifs étaient réalisés avec des patientes précédemment traitées pour un cancer du sein.

**Von Ah et al** ont interviewé 22 patientes précédemment traitées pour un cancer du sein présentant une plainte cognitive plus d'un an après un traitement de chimiothérapie.<sup>137</sup> Ces patientes décrivaient toutes clairement un impact négatif des changements cognitifs ressentis, à la fois personnel et dans leurs relations avec leur famille et leurs amis. La plupart d'entre elles trouvaient que la déficience cognitive les avait « modifiées » et leur avait laissé le sentiment qu'elles n'étaient plus la même personne. Presque toutes les femmes ont utilisé le mot « frustration » pour décrire leur ressenti. Environ 60 % des femmes ont décrit un impact significatif sur leurs relations sociales, en se sentant par exemple embarrassées de ne pas se souvenir des noms, des dates, des événements, etc. Cela peut alors amener certains patients à s'isoler par crainte d'être jugés, ou de se sentir en difficulté.

**Boykoff et al** ont également interrogé 74 patientes précédemment traitées pour un cancer du sein qui rapportaient une déficience cognitive comme effet secondaire plus d'un an après leur traitement.<sup>14</sup> Ces changements cognitifs avaient également un impact négatif sur la qualité de vie et la capacité de travail. Ils étaient définis comme « frustrants » et « bouleversants ». Certaines femmes décrivaient leur difficulté à retenir certaines informations, à lire certains livres plus intellectuels.

Il était également rapporté une perte d'indépendance avec des difficultés à gérer certaines responsabilités.

Les troubles cognitifs peuvent également avoir un impact sur l'autonomie des patients, notamment des personnes âgées.<sup>138,139</sup>

En effet, même si certaines déficiences cognitives peuvent être subtiles, elles peuvent néanmoins être associées à des déclin fonctionnels chez les personnes âgées, notamment des déficits de vitesse de traitement.<sup>140</sup> Ainsi, l'impact de la chimiothérapie sur les fonctions cognitives chez les patients plus âgés atteints d'un cancer peut être un facteur important de déficience fonctionnelle et de diminution de la qualité de vie.

### **3.2. Impact sur l'observance**

On note une émergence des traitements anticancéreux oraux dans l'arsenal thérapeutique en oncologie (hormonothérapies de nouvelle génération, thérapies ciblées). La voie orale est perçue comme plus pratique que la voie intraveineuse par les patients, car elle améliore leur l'autonomie.<sup>141</sup>

Cependant, se pose le problème de l'observance à ces traitements anticancéreux oraux.

Il existe de multiples facteurs pouvant influencer l'observance aux traitements oraux (schéma d'administration, nombre de co-médications, âge, effets secondaires, etc..) et impacter ainsi l'efficacité du traitement. Cela peut par ailleurs conduire à des erreurs de posologie, au recours à des thérapies alternatives inutiles ou même aboutir à une impasse thérapeutique.<sup>142,143</sup> Il y a également un impact sur les dépenses de santé.<sup>144</sup>

Les troubles cognitifs sont un facteur de risque de non-observance. Il y a très peu de données sur les facteurs de risque de non-observance en oncologie.

Cependant, les troubles cognitifs ont déjà été reconnus comme un facteur de risque important de non-observance dans d'autres pathologies. En effet, il a été mis en évidence que les troubles de la mémoire de travail, mais aussi de l'attention étaient impliqués dans la non-observance chez les patients recevant un traitement oral pour le diabète, la dyslipidémie ou la ménopause.<sup>145</sup>

**Insel et al.** se sont intéressés à l'observance des médicaments chez les personnes âgées.<sup>146</sup> Les troubles de la mémoire de travail ainsi que des fonctions exécutives étaient des facteurs prédictifs de non-observance.

**Smith et al.** ont évalué via une revue de la littérature la non-observance à un traitement médicamenteux oral chez des personnes avec des troubles cognitifs ou une démence.<sup>147</sup> Des meilleures capacités d'apprentissage, de mémoire et de fonctionnement exécutif étaient associées à une meilleure observance dans la plupart des études.

En oncologie, **Kleping et al** ont évalué l'observance à un traitement adjuvant oral par hormonothérapie chez 1331 patientes atteintes d'un cancer du sein âgées de 65 ans ou plus.<sup>148</sup> Dans cette étude, 14 % des patientes ont été considérées comme non-observantes. La probabilité de non-observance était plus importante pour les personnes ayant des troubles de la mémoire verbale.

L'ensemble de ces données soulignent l'impact des troubles cognitifs et particulièrement les troubles de la mémoire de travail ainsi que des fonctions exécutives dans la non-observance aux thérapies orales. Ainsi, les troubles cognitifs avant l'initiation du traitement ou induits en cours de traitement peuvent avoir un effet délétère sur l'observance.

Par ailleurs, l'observance peut être d'autant plus difficile pour les personnes âgées ayant souvent plusieurs co-médications et étant plus susceptibles d'avoir des troubles cognitifs.<sup>149</sup>

Des études complémentaires sont donc nécessaires dans la population oncologique pour confirmer ces données, et particulièrement chez les personnes âgées plus à risque de non observance.

### 3.3. Impact sur la reprise du travail

En raison de l'amélioration des diagnostics, des traitements et du pronostic, le nombre de survivants du cancer augmente. L'après-cancer, et notamment la question d'une reprise du travail est donc une situation de plus en plus fréquente avec des enjeux sociétaux.

En effet, le retour au travail pour les patients traités pour un cancer est une étape importante, tant d'un point de vue économique, que social et personnel.<sup>150</sup>

Les troubles cognitifs et plaintes cognitives peuvent être associés à des difficultés de retour au travail. Les patients peuvent en effet être confrontés à une altération ressentie de leurs performances de travail pouvant être à l'origine d'un sentiment de dévalorisation de soi-même.

Cela a notamment été évalué chez les patientes traitées pour un cancer du sein.

**Von ah et al.** se sont intéressés à 68 femmes traitées pour un cancer du sein qui étaient en moyenne à 5 ans de la fin de leur traitement et ayant repris une activité professionnelle avec une majorité d'entre elles travaillant à temps plein.<sup>151</sup> Il a été mis en évidence que la plainte cognitive était associée à des scores plus faibles de capacité de travail, de performance et de productivité au travail.

**Todd et al.** ont évalué 133 femmes traitées pour un cancer du sein 3 ans après leur traitement, avec présence d'un groupe contrôle de femmes non traitées pour un cancer.<sup>152</sup> Il a également été retrouvé chez ces patientes traitées, un niveau statistiquement plus élevé de limitations cognitives liées au travail en comparaison au groupe contrôle.

**Schmidt et al.** se sont récemment intéressés à 135 patientes traitées pour un cancer du sein en activité avant leur diagnostic de cancer.<sup>153</sup> Il a été mis en évidence qu'à 5 ans post-diagnostic, en plus de la fatigue et des problèmes psychologiques, les troubles cognitifs étaient également associés à des difficultés de retour au travail.

## 4. Evaluation des troubles cognitifs

### 4.1. Plainte fonctionnelle

L'évaluation de la plainte cognitive repose sur des auto-questionnaires. Il en existe de plusieurs types, mais quasiment tous sont en anglais et peu ont été validés en oncologie.

**Le Functional Assessment of Cancer Therapy - Cognitive Function (FACT-Cog)** est le seul outil validé en oncologie pour évaluer la plainte cognitive.<sup>154</sup> Il a été développé à partir d'entretiens avec des cliniciens experts et des groupes de patients en oncologie.

Il s'agit d'un auto-questionnaire comportant 37 items permettant d'évaluer les capacités de mémoire, d'attention, de concentration, de langage et de raisonnement en tenant compte des implications fonctionnelles, des déficits observés par l'entourage et des modifications des fonctions cognitives avec le temps. Il a également la particularité d'évaluer l'impact des troubles cognitifs ressentis sur la qualité de vie, avec une sous-échelle dédiée.

La durée du questionnaire est d'environ 5 minutes.

La version 3 de cet outil a été traduite en français par l'équipe du Professeur Joly.<sup>155</sup>  
**(Annexe 1)**

Il se compose de 4 sous-échelles :

- Déficiences cognitives perçues par le patient (score de 0 à 72),
- Commentaires d'autres personnes (scores de 0 à 16)
- Aptitudes cognitives perçues (score de 0 à 28), et
- Impact sur la qualité de vie (score de 0 à 16).

Les items peuvent être formulés de manière négative ou positive. Les participants évaluent sur une échelle de 5 points la fréquence à laquelle chaque déclaration s'est produite au cours des 7 derniers jours.

Tous les éléments déclarés négativement dans les différentes échelles du questionnaire doivent être inversés à la cotation, pour obtenir les scores totaux des sous-échelles. Ainsi, les scores les plus élevés reflètent moins de problèmes cognitifs et une meilleure qualité de vie.

Par ailleurs, des données normatives en population générale existent pour ce questionnaire, permettant de savoir si la plainte est significative compte tenu de l'âge du sujet.<sup>156</sup>

Le FACT-Cog version 3 est l'auto-questionnaire le plus utilisé dans les dernières études portant sur les plaintes fonctionnelles des patients en cours de traitement ou traités pour un cancer.<sup>98,157</sup> Il a également été utilisé dans plusieurs études récentes pour apprécier l'amélioration ressentie après une intervention de rééducation cognitive.<sup>158,159</sup>

Il est recommandé de prendre le score de déficiences cognitives perçues par le patient comme principale mesure du fonctionnement cognitif subjectif.<sup>154</sup>

Il est important d'avoir une valeur de référence pour pouvoir juger de l'évolution du score au cours du temps, pour ainsi avoir une idée de l'impact soit d'un traitement anticancéreux sur les fonctions cognitives ou bien d'une intervention de prise en charge des troubles cognitifs sur le ressenti du patient par exemple.

Pour aider l'interprétation des résultats, il a été défini un seuil de différence minimale cliniquement importante. Il s'agit d'un seuil de pertinence clinique, correspondant à la plus petite différence de score qui serait considérée comme intéressante pour le patient.<sup>160</sup> Ce principe permet ainsi de ne pas se fier à une différence considérée statistiquement significative mais qui cliniquement ne serait pas pertinente.

Il existe d'autres questionnaires disponibles en français, mais non utilisés en pratique car peu sensibles et non validés en population oncologique.

À noter néanmoins le questionnaire **EORTC QLQ-C30** qui est un questionnaire de qualité de vie spécifique de la maladie cancéreuse et traduit en français.<sup>161</sup>

**(Annexe 2)**

Il a été mis au point par l'Organisation Européenne de Recherche et de Traitement du Cancer et est largement utilisé dans l'évaluation de la qualité de vie au sein des essais cliniques en oncologie.

Il se compose de 30 items et permet d'évaluer 15 dimensions de qualité de vie :

- 5 échelles fonctionnelles : physique, cognitive, sociale, émotionnelle ou psychologique et limitations dans les activités quotidiennes
- 1 échelle de santé globale et qualité de vie globale, et
- 9 échelles de symptômes : fatigue, nausée et vomissement, douleur, dyspnée, insomnie, perte d'appétit, constipation et diarrhée, problèmes financiers en lien avec la maladie.

Un score standardisé de 0 à 100 est généré pour chaque échelle.<sup>162</sup> Un score élevé de qualité de vie globale indique une qualité de vie proche de la parfaite santé. De même, un score élevé pour une échelle fonctionnelle représente un niveau proche de la parfaite capacité. En revanche, un score élevé pour une échelle de symptômes représente un niveau élevé de problèmes ou de symptômes.

Cependant, parmi les 30 items de ce questionnaire, seulement 2 questions portent sur la cognition :

- Question 20 : Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses, par exemple, pour lire le journal ou regarder la télévision ?
- Question 25 : Avez-vous eu des difficultés à vous souvenir de certaines choses ?

Il reste donc en pratique plutôt utilisé comme un questionnaire général de qualité de vie.

## 4.2. Troubles cognitifs objectifs

L'évaluation des troubles cognitifs objectifs se fait via une batterie de tests neuropsychologiques normés.

Il existe de nombreux tests.

Les tableaux suivants réfèrent les principaux tests utilisés dans l'évaluation objective des domaines cognitifs les plus souvent impactés en cancérologie en distinguant les tests de dépistage, plus généraux, des tests spécifiques à chaque domaine de cognition.

### ❖ Tests de dépistage

**Tableau 3.** Principaux tests de dépistage des troubles cognitifs

Domaine de cognition	Tests de dépistage
Fonctionnement cognitif global	MMSE MoCA

- **Le Mini Mental State Examination (MMSE)** est un test de dépistage internationalement validé, initialement développé pour la détection des démences.<sup>163</sup> Cependant du fait de sa simplicité et rapidité d'exécution (entre 10 à 15 minutes), il est fréquemment utilisé en dépistage des troubles cognitifs notamment en médecine générale dans la population gériatrique.

Il comprend 20 exercices mesurant l'orientation, la capacité de rappel d'informations acquises et de mémorisation, l'attention, la capacité de calcul et enfin la capacité de dénomination et d'identification.

Il est coté sur 30 et un score < 24/30 est communément considéré comme pathologique. Cependant, il convient de prendre en compte l'âge et le niveau socioculturel des patients dans l'interprétation de ce score.<sup>164</sup> (**Annexe 3**)



- **La Montreal Cognitive Assessment (MoCA)** est un test de dépistage des troubles cognitifs légers.<sup>165</sup> Il se compose de plusieurs exercices permettant d'évaluer différents domaines de cognition (mémoire à court terme, habiletés visuospatiales, fonctions exécutives, attention, concentration, mémoire de travail, langage et orientation dans le temps et l'espace).

Il existe une version française validée. (**Annexe 4**)

Le score maximal est de 30 points et le seuil pathologique est un score < 26/30.

Le temps de passation de la MoCA est approximativement de 10 à 15 minutes.

Ce test est considéré comme plus sensible pour la détection des troubles légers que le MMSE, notamment chez les personnes âgées.<sup>166</sup>

#### ❖ Principaux test spécifiques des différents domaines de cognition

**Tableau 4.** Principaux tests spécifiques des troubles cognitifs

<b>Domaine de cognition</b>	<b>Tests cognitifs spécifiques</b>
<b>Mémoire épisodique</b>	HVLT-R (patients < 65 ans) RL/RI-16 (patients ≥ 65 ans)
<b>Mémoire de travail</b>	Mémoire de chiffres envers (WAIS-IV) Séquence lettre-chiffre (WAIS-IV)
<b>Attention / Vitesse de traitement</b>	Test de D2 TMT partie A
<b>Fonctions exécutives</b>	TMT partie B Fluences verbales « P et Animaux »

- **Le Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R)** est un test d'apprentissage verbal évaluant la mémoire épisodique.<sup>167</sup> Il est peu utilisé en pratique courante puisque non normé et non validé en français (version originale anglo-saxonne). Cependant, il existe une adaptation française.<sup>168</sup>

Il se présente sous la forme d'une liste de 12 mots appartenant à 3 catégories sémantiques différentes présentée verbalement au patient avec une épreuve de restitution immédiate et différée.

C'est un outil intéressant dans l'évaluation longitudinale de la mémoire puisqu'il permet des évaluations répétées de la mémoire dans le temps. Cependant, il ne permet pas de contrôler l'encodage et la récupération.

- **Rappels Libres / Rappels Indicés (RL/RI-16) d'après Grober et Buschke** est un test permet d'étudier les fonctions de mémorisation (= encodage) et les capacités de restitution de l'information (= récupération).<sup>169</sup>

Il permet donc non seulement d'objectiver la présence d'un dysfonctionnement de la mémoire, mais d'en préciser l'origine en termes de processus touchés/préservés.

Le patient doit mémoriser une série de 16 mots présentés 4 par 4. C'est l'encodage qui est alors contrôlé. Il doit se souvenir du maximum de mots sans aucune aide. Lorsqu'il y a des oublis, un indice peut lui être donné. Enfin, on lui demande à distance de restituer à nouveau ces mots.

- **Le Wechsler Adult Intelligence Scale-IV (WAIS-IV)** est un test d'intelligence faisant appel à 4 indices factoriels : la compréhension verbale, le raisonnement perceptif, la mémoire de travail et la vitesse de traitement permettant le calcul d'un quotient intellectuel total.<sup>170</sup>

La mémoire du travail est un modèle du fonctionnement de la mémoire à court terme, qui fait référence à des systèmes supposés nécessaires pour garder les choses à l'esprit tout en effectuant des tâches complexes telles que le raisonnement, la compréhension et l'apprentissage.<sup>171</sup> Ce sont les subtests Mémoire des chiffres envers (ou indirect) et Séquence lettres-chiffres du WAIS qui permettent d'évaluer la mémoire du travail.

- **Le Test de D2** est un test simple évaluant la capacité d'attention concentrée, validé en français.<sup>172</sup>

Il consiste à barrer les lettres « d » accompagnées de deux traits parmi de nombreux distracteurs. Lors du test, le patient doit en barrer le maximum en 20 secondes par ligne (14 lignes au total).

- **Le Trail Making Test (TMT)** permet d'évaluer la vitesse de traitement (partie A) ainsi de les fonctions exécutives de flexibilité (partie B).<sup>173</sup>

- Partie A : 25 cercles numérotés de 1 à 25 distribués aléatoirement sur une feuille. Le patient doit relier les cercles le plus vite possible dans l'ordre croissant.
- Partie B : 25 cercles numérotés de 1 à 13 et lettrés de A à L, distribués aléatoirement sur une feuille. Le patient doit relier les cercles le plus vite possible, mais en alternant cette fois-ci les chiffres et les lettres, tous deux dans l'ordre croissant (i.e. 1, A, 2, B, 3, C, etc...)

Le temps requis pour compléter chaque partie ainsi que le nombre d'erreurs réalisées sont rapportés puis comparés aux normes.

Le temps de passation est d'environ 5 à 10 minutes.

- **Les Fluences verbales « P et Animaux »** correspondent à deux épreuves de fluence verbale, l'une lexicale ou orthographique (critère: lettre P) et l'autre sémantique ou catégorielle (critère: animaux).<sup>174</sup>

Le total de mots produits, le nombre de répétitions, ainsi que le nombre d'erreurs sont comptabilisés puis comparés aux normes en prenant en compte le sexe, l'âge et le niveau socioculturel des patients.

Ces épreuves permettent de tester les fonctions exécutives ainsi que la mémoire sémantique.

### 4.3. Recommandations actuelles

Le fait que les différentes études évaluant les troubles cognitifs en oncologie n'utilisent pas les mêmes outils de mesures cognitives conduit à une variabilité des résultats et d'interprétation entre les études ainsi que des difficultés d'extrapolation des résultats observés.

L'International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) a été fondé en 2006 pour fournir un point de départ à des initiatives conjointes entre chercheurs et cliniciens internationaux, dans le but d'optimiser les progrès dans la compréhension du dysfonctionnement cognitif lié à la thérapie anticancéreuse.<sup>175</sup> Un des objectifs de l'ICCTF est notamment de créer des recommandations pour homogénéiser la méthodologie des études sur cette thématique et par conséquent leur qualité.

L'ICCTF recommande d'utiliser des tests cognitifs avec une sensibilité adéquate pour évaluer les domaines cognitifs les plus altérés par les traitements contre le cancer.<sup>176</sup>

Actuellement, 3 outils sont recommandés :

- Le Hopkins Verbal Learning Test-Revised (HVLT-R) : qui évalue les performances d'apprentissage et de mémoire épisodique<sup>167</sup>
- Le Trail Making Test (TMT) : qui évalue les fonctions exécutives et la vitesse de traitement de l'information<sup>173</sup> et
- Le Controlled Oral Word Association Test (COWA) : qui évalue les fonctions exécutives et la fluence lexicale.<sup>177</sup>

Ces outils ont la particularité d'être traduits dans plusieurs langues.

Il est aussi recommandé d'inclure dans la batterie de tests des outils évaluant la mémoire de travail (fonctions exécutives et attention complexe), tels que :

- Le Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III)<sup>178</sup> ou
- Le Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT).<sup>179</sup>

## 5. Particularité du patient âgé

### 5.1. Fragilité du patient âgé

L'espérance de vie augmente, mais plus on vieillit, plus le risque d'être malade augmente également. Du fait de cette augmentation de l'espérance de vie, mais également de l'amélioration de thérapeutiques en oncologie, le cancer est principalement une maladie des personnes âgées.

Le vieillissement de la population contribue à l'augmentation du nombre de nouveaux cas de cancer dans le monde et, d'ici 2035, les personnes âgées devraient représenter près de 60 % de l'incidence totale du cancer.<sup>114</sup>

La vieillesse connaît plusieurs définitions. La plus souvent utilisée reste celle de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) qui retient le critère d'âge : 65 ans et plus. Or, l'âge est de moins en moins un critère limitant dans la décision de prise en charge des patients atteints de cancer. Il existe en effet une hétérogénéité interindividuelle importante.

Cependant, certaines particularités sont à prendre en compte dans le choix des traitements. En effet, de par sa fragilité, le patient âgé semble plus vulnérable aux effets secondaires des traitements anticancéreux.

**Handforth et al.** ont repris dans le cadre d'une revue de la littérature les données de 20 études avec un total de 2916 personnes âgées traitées pour un cancer solide ou hématologique quel que soit le stade.<sup>180</sup> Cette étude a mis en évidence que plus de la moitié des patients avaient une pré-fragilité ou une fragilité avec un risque accru de mauvaise tolérance de la chimiothérapie, de complications postopératoires et de mortalité.

Les résultats de cette revue soutiennent l'importance d'une évaluation de routine de la fragilité chez les patients âgés atteints de cancer afin de pouvoir guider au mieux les décisions de traitement et le développement de services d'oncologie gériatrique multidisciplinaires.

Malheureusement, nous disposons de peu de données sur l'impact du cancer et des traitements associés, notamment en termes de troubles cognitifs, dans cette population qui est bien souvent peu représentée dans les essais cliniques.<sup>181</sup> En effet, l'âge moyen des patients inclus dans les essais thérapeutiques en oncologie est souvent de moins de 60 ans.

Or, le patient âgé subit des changements liés à l'âge avec une perte progressive des capacités d'adaptation physiologiques en raison de la diminution des réserves fonctionnelles de nombreux systèmes organiques, dont notamment le cerveau. Cela se manifeste par un déclin cognitif et notamment des troubles de la mémoire, de l'attention et de la vitesse de traitement de l'information pouvant avoir un impact sur son autonomie.

L'hétérogénéité observée chez les patients âgés du même âge, notamment de déclin cognitif, s'explique en partie par des différences en termes de réserve cognitive et donc de capacité cérébrale à amortir ou à compenser les effets du vieillissement.<sup>182</sup> L'importance de cette réserve cognitive serait en rapport avec la présence de facteurs protecteurs socioculturels, de facteurs de risque psychologiques et des comorbidités. Le stress, l'anxiété, et la dépression notamment peuvent en effet contribuer à diminuer cette réserve cognitive.

De nombreuses personnes âgées (15 % à 48 %) ont des troubles cognitifs avant même de débuter un traitement.<sup>183</sup>

Il est donc important d'avoir des outils de dépistage sensibles dans la population âgée pour évaluer ces déficits cognitifs initiaux pouvant retentir sur la prise en charge du cancer et modifier les propositions thérapeutiques. Bien que ces outils ne soient pas toujours très spécifiques, ils peuvent néanmoins permettre d'identifier les patients qui pourraient bénéficier d'une évaluation plus complète.

## 5.2. Evaluation oncogériatrique

Actuellement, en pratique courante, l'évaluation oncogériatrique globale n'est pas systématique avant la mise en place d'un traitement anticancéreux chez un patient âgé. En effet, une évaluation gériatrique approfondie est très consommatrice de temps médical et de moyens.

Il faut compter au moins 1 h en moyenne pour une évaluation complète comprenant généralement une évaluation :

- de l'environnement social et des conditions de vie,
- de l'autonomie,
- du risque de chute,
- de l'état nutritionnel,
- des comorbidités,
- de la cognition,
- de l'état thymique, et
- des paramètres biologiques.

Cette évaluation est donc difficilement proposable en routine à tous les patients âgés pour lesquels une indication de traitement pour un cancer a été retenue.

Le recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer est le plus souvent déclenché par un test de dépistage : le questionnaire G8 ou Oncodage. (**Annexe 5**)

Le questionnaire G8 est un outil de dépistage gériatrique qui permet aux oncologues d'identifier, parmi les patients âgés de plus de 70 ans atteints de cancer, ceux qui devraient bénéficier d'une évaluation gériatrique approfondie. Cet outil a été élaboré avec l'ensemble des Unités Pilotes de Coordination en Oncogériatrie et validé dans le cadre de l'essai ONCODAGE promu par l'Institut National du Cancer.<sup>184</sup>

La généralisation de son utilisation est inscrite dans les objectifs du Plan Cancer 2009-2013.

Le questionnaire G8 permet de détecter de manière rapide (< 5 minutes) si une évaluation gériatrique plus approfondie du patient est nécessaire avant la mise en place d'un traitement. Il comprend 8 items qui permettent de calculer un score compris entre 0 et 17. Une évaluation gériatrique approfondie est recommandée lorsque le score est  $\leq 14$ .

Ce test G8 est un très bon test de dépistage des fragilités du sujet âgé. Cependant, il ne s'agit pas d'un outil sensible pour le dépistage de troubles cognitifs.

### **5.3.Recommandations actuelles**

A l'ASCO 2018, des recommandations concernant l'évaluation du patient âgé atteint de cancer sont parues, sur la base d'une revue systématique de la littérature.<sup>185</sup>

Chez les patients  $\geq 65$  ans devant recevoir une chimiothérapie, une évaluation gériatrique est recommandée pour identifier les patients vulnérables.

Cette évaluation doit reposer, au minimum, sur une évaluation :

- de l'autonomie : l'IADL
- du risque de chutes : une seule question sur le nombre de chutes sur les 6 derniers mois
- des comorbidités : anamnèse complète
- des fonctions cognitives : le Mini-Cog
- de la dépression : le GDS-15
- du statut nutritionnel : perte de poids non volontaire.

Concernant l'évaluation des fonctions cognitives, le Mini-Cog est un test permettant une évaluation rapide des fonctions cognitives chez les personnes âgées.<sup>186</sup> Il comprend uniquement un apprentissage avec rappel différé de trois mots ainsi que le test de l'horloge.



Cependant l'ASCO précise que d'autres options sont possibles :

- Le MMSE est mentionné comme option et il est bien précisé qu'il s'agit d'un outil permettant d'obtenir des données plus robustes chez les patients âgés atteints de cancer et qu'il s'agit également d'un outil prédictif de la toxicité à la chimiothérapie.
- La MoCA est également citée comme option.

Il est néanmoins précisé que ces 2 tests ont une durée de passation beaucoup plus longue que le Mini-Cog (10 à 15 minutes versus 3 minutes pour le Mini-Cog).

Par ailleurs, le score prédictif CRASH peut être utilisé pour évaluer le risque de toxicité de la chimiothérapie. Il comprend le score MMSE.

Il s'agit d'un outil développé par **Extermann et al.** dans une étude prospective multicentrique incluant des patients âgés de 70 ans ou plus recevant une première ligne de chimiothérapie.<sup>187</sup> Dans cette étude, 518 patients ont pu être évalués et 64 % d'entre eux présentaient des toxicités sévères (grade 3 ou 4).

- Le taux de lymphocytes, les ASAT, le score ADL, le taux de LDH, la pression artérielle diastolique étaient prédictifs d'une toxicité hématologique.

- Le taux d'hémoglobine, de créatinine, d'albumine, les scores ECOG, le MMSE et le MNA étaient prédictifs d'une toxicité non-hématologique.

Le questionnaire G8 est également cité comme outil de dépistage pour identifier les patients âgés nécessitant une évaluation gériatrique plus complète et comme outil pouvant aider à identifier les patients les plus à risque de mortalité précoce sous chimiothérapie.

Ci-dessous le tableau concernant ces recommandations de l'ASCO.

**Tableau 5. Tests oncogériatriques recommandés par l'ASCO**

Assessment of the Below GA Domains Recommended for All Patients Aged 65+	Recommended Tool and Score Signifying Impairment	Evidence to Support Recommendation	Administration Characteristics	Considerations and Other Evaluation Options
Function	IADLs: dependence on any task signifies impairment.	Large prospective studies of older patients with cancer show that IADLs predict chemotherapy toxicity, mortality, hospitalizations, and functional decline. Advocated by experts in Delphi consensus panels.	PRO; < 5 minutes	Consider ADLs. Any ADL deficit is used for characterization of frailty. Consider objective measure of physical performance such as SPPB, TUG, or gait speed.
Falls	Single item: "How many falls have you had over the last 6 months (or since the last visit)?" One or more recent falls.	Falls are common in older adults with cancer and can lead to serious injury. Falls have been associated with chemotherapy toxicity. Assessment for falls is recommended by geriatric oncology expert panels and the American Geriatrics Society for all older adults.	PRO; < 1 minute	
Comorbidity	Robust review of chronic medical conditions and medications through routine history; three or more chronic health problems or one or more serious health problems.	Comorbidity is associated with poorer survival, chemotherapy toxicity, mortality, and hospitalizations.	Part of routine history	Consider validated tools such as CIRS-G or Charlson. History, CIRS-G, and OARS comorbidity recommended by experts.
Cognition	Mini-Cog: an abnormal test is defined by zero words recalled OR one to two words recalled + abnormal clock-drawing test. This screening test for cognitive impairment and abnormal scores requires further follow-up and decision-making capacity assessment. OR BOMC test: a score of 6 or greater identifies patients who have moderate deficits, and a cut point of 11 or greater identifies patients with severe cognitive impairment.	Growing data show that cognitive impairment is associated with poorer survival in older patients with cancer and increased chemotherapy toxicity risk. Mini-Cog has been shown to have high sensitivity and specificity for identifying cognitive impairment when compared with longer tools. BOMC scale is practical and is included in the cancer-specific GA developed by Hurria et al. <sup>9</sup>	Administered; ≤ 5 minutes	Multiple tools are available for cognitive assessment. The MMSE has more robust data for prediction of outcomes in older patients with cancer and has been shown to predict chemotherapy toxicity; it is included in the CRASH tool developed by Extermann et al. <sup>57</sup> The MOCA is also used by geriatricians. Both MMSE and MOCA are considerably longer than Mini-Cog and BOMC.
Depression	GDS 15 item: a score of > 5 suggests depression and requires follow-up.	Depression has been associated with unexpected hospitalizations, treatment tolerance, mortality, and functional decline in older adults with cancer receiving chemotherapy; these studies primarily assessed depression with the GDS.	PRO; ≤ 5 minutes	GDS recommended also by ASCO guidelines for depression. The Patient Health Questionnaire-9 is an alternative and is also recommended by ASCO guidelines for depression. The mental health inventory is an option and has been associated with outcomes in older patients with breast cancer.
Nutrition	Unintentional weight loss; > 10% weight loss from baseline weight); BMI < 21 kg/m <sup>2</sup> .	Poor nutrition is associated with mortality in older patients with cancer.	PRO; < 1 minute	Consider G8 and MNA as alternatives; both are associated with mortality in older patients with cancer.

(Issu de Mohile et al. 2018)

Il existe également des recommandations un peu plus anciennes de la Société Internationale d'Oncologie Gériatrique (SIOG) sur l'évaluation oncogériatrique chez les patients âgés atteints d'un cancer.<sup>188</sup>

Le SIOG a en effet composé un groupe d'experts en oncologie gériatrique pour développer des recommandations concernant l'évaluation oncogériatrique basée sur une revue de la littérature. Des outils de dépistage ont été proposés pour identifier les patients âgés atteints d'un cancer nécessitant une évaluation oncogériatrique approfondie et une approche multidisciplinaire.<sup>189</sup>

En effet, il a été identifié au sein de 44 études, 17 outils de dépistage différents chez des patients âgés atteints de cancer. Le questionnaire G8 a été retrouvé comme l'un des tests de dépistage le plus sensible.

Il est important de bien préciser que les outils de dépistage ne remplacent pas une évaluation oncogériatrique, mais ils peuvent être recommandés afin d'identifier les patients ayant besoin de cette évaluation approfondie et d'une intervention multidisciplinaire ciblée.

## 6. Prise en charge des troubles cognitifs

En dépit de l'intérêt croissant sur les troubles cognitifs induits par le cancer et ses traitements, il n'existe pas à l'heure actuelle de prise en charge spécifique validée pouvant être proposée, que ce soit en prévention ou après l'apparition de ces troubles.

Or, une large enquête nationale française (n = 1610) a montré que 75 % (n = 1214) des participants présentaient une plainte cognitive liée aux traitements du cancer.<sup>22</sup> Et, parmi ces patients, 75 % auraient souhaité bénéficier d'une prise en charge spécifique de ces troubles cognitifs.

Il existe actuellement 2 types d'approches différentes, qui ont été étudiées dans différentes études, qui seront ensuite détaillées.<sup>190</sup>

- **Les interventions pharmacologiques**, avec principalement :

- Les psychostimulants
- Les médicaments anti-Alzheimer
- L'érythropoïétine (EPO)
- Le ginkgo biloba

et

- **Les interventions non-pharmacologiques**, comprenant principalement :

- L'activité physique
- Les programmes de relaxation ou méditation
- La stimulation cognitive.

Cependant, actuellement, il n'existe pas de consensus ou de recommandations relatives à la prise en charge des patients atteints de troubles cognitifs induits par le cancer ou ses traitements.

Voici un résumé des différentes données disponibles, issues d'essais cliniques randomisés, sur les médicaments et interventions thérapeutiques étudiés dans cette indication.

## 6.1. Interventions pharmacologiques

### 6.1.1. Psychostimulants

- **Le méthylphénidate**

Le méthylphénidate est un agoniste dopaminergique et noradrénergique, possédant une structure amphétaminique, mais sans l'effet de libération massive de neuromédiateurs que peuvent avoir les amphétamines. Il stimule le système nerveux central et notamment le cortex pré-frontal, augmentant l'activité des neurones dont le signal dépend principalement de la dopamine.<sup>191</sup>

Il est indiqué dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) de l'enfant.

Quelques études randomisées se sont intéressées aux effets du méthylphénidate chez des patients traités pour un cancer ayant reçu une chimiothérapie systémique.

**Mar Fan et al.** ont réalisé un essai randomisé s'intéressant à 57 femmes en cours de chimiothérapie adjuvante pour un cancer du sein qui ont été randomisées pour recevoir soit le méthylphénidate ou bien un placebo.<sup>192</sup> Il n'a pas été démontré de différence significative entre les deux groupes à la fin du traitement ni 6 mois après la chimiothérapie. A noter cependant que l'essai n'a pas atteint le nombre de sujets nécessaires (170 patientes initialement prévues) à l'origine d'un probable manque de puissance pour cette analyse.

**Lower et al.** ont également étudié dans un second essai randomisé l'efficacité du méthylphénidate pour le traitement de la fatigue et des troubles cognitifs après chimiothérapie chez 154 patients traités pour la majorité pour un cancer du sein ou de l'ovaire.<sup>193</sup> Il n'a pas été démontré d'amélioration significative sur les fonctions cognitives avec le méthylphénidate. À noter cependant une amélioration des symptômes de fatigue sur l'évaluation à 8 semaines chez les patients ayant reçu le méthylphénidate.

**Escalante et al.** ont mené un essai randomisé avec cette fois-ci un cross-over.<sup>194</sup> L'étude s'intéressait à 33 patientes traitées par chimiothérapie ou hormonothérapie pour un cancer du sein. Le critère de jugement principal était la fatigue et il n'a pas été mis en évidence d'impact significatif sur ce symptôme avec le méthylphénidate. Des données sur les fonctions cognitives ont également été évaluées. Les résultats étaient en faveur de meilleurs résultats lors des tests d'apprentissage verbal, de mémoire, de perception visuelle, d'analyse et de vitesse de balayage par rapport aux patients ayant reçu un placebo. Cependant, l'effectif était très limité.

- **Le modafinil**

Le modafinil est un stimulant non-amphétaminique qui est également utilisé comme substance neuro-stimulante. Son mode d'action est moins clair, mais il semble qu'il augmente les taux de catécholamines extracellulaires et active indirectement le système hypocrétinergique qui joue un rôle crucial dans la régulation de la veille et du sommeil.<sup>195</sup>

En raison de ses propriétés favorisant l'éveil, il est utilisé pour le traitement de la narcolepsie.

**Kohli et al.** ont réalisé un essai randomisé évaluant les effets du modafinil sur les fonctions cognitives, chez 68 patientes traitées pour un cancer du sein et présentant des symptômes de fatigue.<sup>196</sup> Il s'agissait d'une étude en 2 phases. Lors de la 1<sup>ère</sup> phase, les patientes recevaient toutes le modafinil en ouvert pour une durée 4 semaines. Puis lors de la 2<sup>nde</sup> phase les patientes qui avaient une réponse positive au modafinil étaient randomisées soit pour recevoir 4 semaines supplémentaires de modafinil, soit pour recevoir un placebo. Lors de la 1<sup>ère</sup> phase, le modafinil a eu un effet significatif sur la vitesse de la mémoire et la qualité de la mémoire épisodique. Après les 4 semaines supplémentaires post-randomisation, les patientes du bras modafinil ont démontré une amélioration significativement plus importante de la vitesse de la mémoire, de la qualité de la mémoire épisodique et des capacités d'attention par rapport aux patientes du bras placebo.

**Lundorff et al.** se sont également intéressés aux effets du modafinil sur les troubles attentionnels et psychomoteurs dans un essai randomisé mené en double aveugle avec cross-over chez 28 patients atteints de cancer à un stade avancé.<sup>197</sup>

Les patients ont été randomisés pour recevoir soit du modafinil soit un placebo en prise unique au 1<sup>er</sup> jour avec un cross-over au 4<sup>ème</sup> jour. Les fonctions cognitives étaient évaluées avant la prise du comprimé puis 4 à 5 heures après. Il a été mis en évidence une amélioration dans les scores de vitesse de traitement et d'attention avec une dose unique de modafinil versus le placebo.

### **6.1.2. Médicaments anti-Alzheimer**

- **Le donépézil**

Le donépézil est un inhibiteur de l'acétylcholinestérase, qui est une enzyme qui dégrade l'acétylcholine libérée par les neurones. Il permet de réduire l'atrophie de la partie basale antérieure du cerveau et d'augmenter le taux d'acétylcholine.<sup>198</sup> Or, l'acétylcholine joue un rôle prépondérant dans l'apprentissage et la mémoire. La destruction progressive de cette voie cholinergique entraîne la diminution de production d'acétylcholine qui est très vraisemblablement la cause des symptômes observés dans la maladie d'Alzheimer.<sup>199</sup>

Le donépézil est indiqué dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes légères à modérément sévères.

**Lawrence et al.** ont mené une étude randomisée contrôlée pour évaluer l'effet du donépézil sur les troubles cognitifs subjectifs et objectifs chez des patientes traitées pour un cancer du sein.<sup>200</sup> La population étudiée reposait sur 62 patientes ayant reçu une chimiothérapie adjuvante 1 à 5 ans auparavant et qui présentaient des troubles cognitifs au décours. Elles étaient randomisées pour recevoir du donépézil quotidiennement versus un placebo pendant 24 semaines.

Il a été mis en évidence à la fin du traitement un effet statistiquement significatif sur l'amélioration des scores de mémoire épisodique dans le bras expérimental versus le bras contrôle.

Il existe peu d'autres données dans la population oncologique. Cependant, un large essai de phase III est actuellement en cours (NCT02822573) avec le donépézil pour évaluer son efficacité dans la prise en charge des troubles cognitifs chez des patientes ayant été traitées pour un cancer du sein avec une chimiothérapie systémique. L'étude a pour objectif d'inclure 276 patientes, ce qui permettra de mieux documenter l'impact du donépézil sur les troubles cognitifs induits dans cette population.

- **La mémantine**

La mémantine est un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) du glutamate. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal.<sup>201</sup> Il semble que le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à la fois à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative.

La mémantine est indiquée dans le traitement symptomatique de la maladie d'Alzheimer dans ses formes modérées à sévères.

Son efficacité dans la population oncologique a surtout été évaluée chez des patients atteints de tumeurs cérébrales. En effet, la mémantine a obtenu des résultats prometteurs en tant qu'agent neuroprotecteur des troubles cognitifs chez les patients réalisant une radiothérapie de l'encéphale in toto.<sup>202</sup>

**Brown et al.** ont mené un large essai randomisé contrôlé en double aveugle chez 508 patients présentant des métastases cérébrales avec une indication de radiothérapie de l'encéphale in toto.<sup>203</sup> Les patients étaient randomisés pour recevoir soit de la mémantine soit un placebo à débiter dans les 3 jours suivant le début de la radiothérapie et pour une durée de 24 semaines.



Les patients dans le bras expérimental avec la mémantine avaient un temps de déclin cognitif significativement plus long par rapport au groupe contrôle. Il a également été mis en évidence de meilleurs résultats chez les patients traités par mémantine avec les tests évaluant les fonctions exécutives, la vitesse de traitement et la mémoire épisodique.

Actuellement, il n'existe pas à ma connaissance de données sur les effets de la mémantine dans les troubles cognitifs chimio-induits.

### **6.1.3. L'érythropoïétine**

L'érythropoïétine (EPO) est une hormone principalement sécrétée par le rein. Elle stimule à la fois la prolifération et la différenciation des cellules progénitrices érythropoïétiques.

L'EPO recombinante humaine est utilisée couramment en oncologie dans le cadre des anémies chimio-induites. Elle permet de stimuler les globules rouges et d'augmenter le taux d'hémoglobine, limitant le recours aux transfusions et améliorant ainsi la qualité de vie des patients.<sup>204</sup>

L'EPO pourrait également avoir un rôle de neuroprotection et de neurogenèse.<sup>205</sup> L'érythropoïétine et son récepteur sont en effet exprimés dans les cellules neurales du cerveau humain.

Il existe très peu d'études randomisées ayant étudié l'effet de l'EPO sur les troubles cognitifs chimio-induits.

**O'Shaughnessy et al.** ont réalisé un essai contrôlé randomisé multicentrique en double aveugle avec 94 patientes atteintes d'un cancer du sein en cours de traitement adjuvant par chimiothérapie.<sup>206</sup> Les patientes étaient randomisées soit dans le bras érythropoïétine (1 injection sous-cutanée une fois par semaine), soit dans le bras placebo, sur une période de 12 semaines. Il n'a pas été mis en

évidence de différence significative entre les 2 bras concernant les scores évaluant les fonctions exécutives entre la baseline et le suivi à 6 mois.

**Chang et al.** ont mené une large étude randomisée sur 354 patientes atteintes d'un cancer du sein en cours de chimiothérapie aussi bien en phase adjuvante que métastatique.<sup>207</sup> Ces patientes ont été randomisées soit dans le bras EPO (1 injection sous-cutanée une fois par semaine), soit dans le bras traitement standard.

Le traitement par EPO a permis d'améliorer significativement les scores de l'échelle HUI3 évaluant l'état de santé général et la qualité de vie et notamment une sous-échelle de cognition, en comparaison au bras de traitement standard.

Actuellement, aucune autre étude randomisée n'a permis de démontrer une amélioration des troubles cognitifs chimio-induits grâce à l'EPO.

#### **6.1.4. Le Ginkgo biloba**

Le Ginkgo biloba est une espèce d'arbre très ancienne. Ses feuilles sont utilisées depuis très longtemps en médecine traditionnelle chinoise pour différents maux.

L'extrait de Ginkgo biloba standardisé (EGb 761) a démontré des propriétés neuroprotectrices notamment dans des études in vitro et in vivo, via l'augmentation de l'apport sanguin en dilatant les vaisseaux sanguins, la diminution de la viscosité du sang, l'amélioration de la neurotransmission et la réduction de densité des radicaux libres d'oxygène.<sup>208,209</sup>

Il est indiqué dans le traitement d'appoint à visée symptomatique du déficit pathologique cognitif et neuro-sensoriel chronique du sujet âgé (à l'exclusion de la maladie d'Alzheimer et autres démences confirmées).

**Barton et al.** ont mené un essai contrôlé randomisé en double aveugle, chez 166 patientes atteintes d'un cancer du sein débutant une chimiothérapie adjuvante.<sup>210</sup> Les patientes ont été randomisées pour recevoir soit de l'EGb 761 soit un placebo deux fois par jour. Une évaluation des plaintes subjectives ainsi que des mesures objectives ont été réalisées à baseline, pendant, et après la chimiothérapie et jusqu'à 24 mois après la fin du traitement adjuvant. Il n'a pas été mis en évidence de bénéfice statistiquement significatif pour le groupe recevant l'EGb 761 comparé au groupe placebo aussi bien sur les scores de mesures subjectives qu'objectives.

Il n'existe pas d'autres résultats publiés sur l'impact du Ginkgo biloba sur les troubles cognitifs liés à la chimiothérapie chez les patients atteints d'un cancer.

Au total, malgré plusieurs pistes d'interventions pharmacologiques pour les troubles cognitifs chimio-induits, les études randomisées sont peu nombreuses et les résultats souvent peu concluants. Quelques médicaments comme le donépézil ou la mémantine semblent avoir une certaine efficacité. Cependant, d'autres études randomisées sont nécessaires pour confirmer leurs propriétés neuroprotectrices dans la population oncologique et étudier de plus près les potentiels effets secondaires de ces traitements.

## 6.2. Interventions non-pharmacologiques

### 6.2.1. Activité physique

L'activité physique a déjà fait ses preuves dans le déclin cognitif lié à l'âge.<sup>211</sup>

L'un des mécanismes évoqué serait la stimulation de la neurogenèse hippocampique.<sup>212</sup> Les neurotrophines telles que le Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF), le facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) ont été reconnues comme les principaux médiateurs de la neurogenèse adulte.<sup>213,214</sup>

Le déclin de la neurogenèse lié à l'âge a été associé à des diminutions des niveaux de ces neurotrophines. Or, il a été mis en évidence que les taux cérébraux de ces neurotrophines augmentaient en réponse à un entraînement physique.<sup>215,216</sup>

Plusieurs études ont démontré que l'exercice réduisait l'incidence du déclin cognitif et améliorerait la cognition dans plusieurs populations précliniques et cliniques, y compris chez les personnes âgées en bonne santé et celles souffrant de maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson.<sup>217-219</sup>

Dans la population oncologique, l'activité physique et le taux de BDNF semblent également avoir un impact sur les troubles cognitifs objectifs et les plaintes cognitives chimio-induits.<sup>220-222</sup>

Quelques études randomisées récentes se sont intéressées à l'impact d'une activité physique sur les troubles cognitifs chez des patients atteints d'un cancer.

**Hartman et al.** ont mené un essai contrôlé randomisé avec 87 patientes traitées pour un cancer du sein.<sup>223</sup> Les patientes étaient randomisées soit dans le bras activité physique pour 12 semaines d'intervention, soit dans le bras contrôle. Il s'agissait d'exercices d'aérobic avec augmentation progressive de la durée des exercices dans le but d'atteindre au moins 150 minutes d'exercices modérés à vigoureux par semaine. Une amélioration significative de la vitesse de traitement a

été mise en évidence dans le groupe expérimental, mais uniquement pour les patientes diagnostiquées au cours des 2 dernières années, et aucune différence n'a été démontrée sur la plainte cognitive.

**Campbell et al.** ont réalisé un essai contrôlé randomisé évaluant la réalisation d'exercices aérobiques pendant 24 semaines par rapport au mode de vie habituel auprès de 19 femmes présentant une plainte cognitive après un traitement par chimiothérapie pour un cancer du sein localisé.<sup>224</sup> Il s'agissait de 150 minutes par semaine d'exercices aérobiques modérés à vigoureux avec 2 séances supervisées de 45 minutes par semaine dans un gymnase et 2 séances supplémentaires à domicile non supervisées de 30 minutes. Il a été mis en évidence une amélioration des scores de vitesse de traitement dans le bras expérimental, mais pas de la plainte cognitive. Par ailleurs, il faut souligner le très faible nombre de patients dans cette étude.

**Salerno et al.** ont mené un essai randomisé avec cross-over évaluant l'impact d'un exercice d'aérobie aigu sur la vitesse de traitement et la mémoire de travail chez 33 patientes traitées pour un cancer du sein.<sup>225</sup> Il s'agissait d'une séance de 30 minutes d'exercices aérobiques d'intensité modérée sur un tapis roulant encadrée d'une batterie de tests cognitifs. Il a été mis en évidence une amélioration des scores de vitesse de traitement sans différence significative sur la plainte cognitive.

**Northey et al.** ont réalisé un essai randomisé auprès de 17 patientes traitées pour un cancer du sein.<sup>226</sup> Les patientes pouvaient être randomisées soit dans le groupe d'exercice fractionné de haute intensité, soit dans le groupe d'exercice continu d'intensité modérée, soit dans le groupe contrôle avec liste d'attente pour une période de 12 semaines. Les exercices étaient réalisés sur vélo ergomètre 3 jours par semaine. Il a été mis en évidence dans le groupe d'exercice fractionné de haute intensité une amélioration sur les scores de mémoire épisodique, mémoire de travail et fonction exécutive en comparaison aux 2 autres groupes.

**Miki et al.** ont évalué la faisabilité et l'efficacité d'exercices d'aérobic sur vélo ergomètre chez 78 patients traités pour un cancer du sein ou de la prostate âgés de plus de 65 ans.<sup>227</sup> Les patients étaient randomisés soit dans le groupe expérimental avec 1 séance de 5 minutes par semaine pendant 4 semaines consécutives, soit dans le groupe contrôle. Il a été mis en évidence une amélioration des scores des fonctions exécutives. Par ailleurs, l'ensemble des patients du groupe d'intervention ont pu réaliser les 4 séances d'entraînement sans aucune douleur ni angoisse.

Tous ces résultats sont encourageants quant au bénéfice potentiel de l'activité physique sur les fonctions cognitives dans la population oncologique.

Cependant, au vu des faibles effectifs de ces études, il est important que de plus larges études évaluant l'impact de l'activité physique sur les troubles cognitifs chimio-induits soient menées afin d'obtenir des résultats plus robustes.

### **6.2.2. Programmes de relaxation**

- **Le yoga**

Le yoga est une activité physique douce. Il s'agit de la pratique d'un ensemble de postures et d'exercices de respiration et de méditation.

Plusieurs études ont permis de vérifier la faisabilité de séances de yoga dans la population oncologique et sont d'ailleurs en faveur d'un effet bénéfique sur la qualité de vie, l'humeur et la fatigue.<sup>228-231</sup>

Quelques études randomisées se sont intéressées à l'impact potentiel du yoga sur les fonctions cognitives de patients traités pour un cancer.

**Derry et al.** ont recueilli des données sur 200 patientes traitées pour un cancer du sein avec une plainte cognitive.<sup>232</sup> Les patientes étaient randomisées soit dans le groupe avec séances de yoga, soit sur une liste d'attente. Des séances de 90 minutes avaient lieu 2 fois par semaine avec un professeur de yoga certifié sur une période totale de 12 semaines. Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration significative sur les plaintes cognitives entre les deux groupes immédiatement après l'intervention. Cependant, lors de la visite de suivi à 3 mois, les patientes dans le groupe yoga ont signalé significativement moins de plaintes cognitives que les patientes sur liste d'attente.

**Janelins et al.** ont analysé des données sur l'impact du yoga sur les troubles de la mémoire chez 328 patients traités pour un cancer avec un trouble du sommeil.<sup>233</sup> Il s'agissait d'une analyse secondaire dans le cadre d'un essai randomisé contrôlé dont l'objectif principal était l'amélioration du sommeil. Les patients ont été randomisés soit dans le groupe yoga avec une séance de 75 minutes 2 fois par semaine pendant 4 semaines avec un professeur, soit dans le groupe contrôle. Il a été mis en évidence une amélioration des scores de mémoire dans le groupe expérimental.

- **Le qigong**

Le qigong est une gymnastique traditionnelle chinoise qui associe mouvements lents, exercices respiratoires et concentration.

Certaines études ont mis en évidence un effet positif sur le risque de déclin cognitif, mais également sur l'amélioration des fonctions cognitives chez les personnes âgées.<sup>234,235</sup> Il semblerait que le qigong permette une diminution du taux périphérique d'interleukine-6 et une augmentation de l'activité de la télomérase expliquant ainsi les bienfaits sur les fonctions cognitives.<sup>234,236</sup>

Quelques rares études randomisées se sont intéressées à l'impact potentiel du qigong sur les fonctions cognitives de patients traités pour un cancer.

**Myers et al.** ont évalué récemment dans un essai contrôlé randomisé à 3 bras l'impact du qigong sur les fonctions cognitives chez 50 patientes traitées pour un cancer du sein présentant une plainte cognitive.<sup>237</sup> Les patientes étaient randomisées soit dans le groupe qigong, soit dans le groupe avec des exercices doux, soit dans le bras contrôle. Il y avait 8 séances hebdomadaires de 60 minutes et les patients devaient également s'entraîner pendant 15 minutes à la maison deux fois par jour. Il a été mis en évidence une amélioration significative des plaintes cognitives et des scores de vitesse de traitement dans le groupe qigong par rapport aux deux autres groupes.

**Oh et al.** ont mené un essai contrôlé randomisé évaluant l'impact du qigong sur les fonctions cognitives chez 81 patients traités pour un cancer.<sup>238</sup> Les patients étaient randomisés soit dans le groupe qigong, soit dans le groupe soins standards. Il s'agissait de cours collectifs réalisés sur 10 semaines avec 2 séances supervisées de 90 minutes par semaine. Les participants devaient assister à au moins une session par semaine et étaient encouragés à s'entraîner à domicile tous les jours pendant au moins 30 minutes. Il a été mis en évidence une amélioration significative des plaintes cognitives ainsi que des scores de qualité de vie dans le groupe qigong.

### **6.2.3. Stimulation cognitive**

La stimulation cognitive ou rééducation cognitive fait référence à des interventions axées sur le comportement dans le but d'améliorer les performances cognitives dans la vie quotidienne des patients, dans l'optique d'une amélioration de leur qualité de vie.<sup>239</sup>

L'objectif de cette approche est double :

- améliorer les performances cognitives,
- et
- réduire les déficits fonctionnels dans la vie quotidienne.



Le but de cette approche est d'intervenir, par des stimulations ciblées, sur les fonctions cognitives les plus impactés (attention, mémoire, fonctions exécutives, planification, etc..) via des exercices répétés : jeux de mémoire, exercices de planification, entraînement de l'attention...

Cette approche s'est initialement développée pour permettre la réadaptation de patients victimes de déficits neurologiques.<sup>240</sup> Elle a d'ailleurs montré de bons résultats dans l'amélioration des fonctions cognitives chez les patients atteints de traumatisme crânien. La stimulation cognitive est en effet désormais considérée comme une stratégie thérapeutique efficace pour améliorer et maintenir les compétences cognitives des patients victimes d'un accident vasculaire cérébral ou de lésions cérébrales traumatiques.<sup>241</sup>

Les programmes de stimulation cognitive semblent également prometteurs sur les plaintes cognitives secondaires aux traitements anticancéreux.<sup>242</sup>

Quelques études randomisées ont étudié l'impact d'un programme de stimulation cognitive sur les plaintes et performances cognitives de patients traités pour un cancer.

**Von ah et al.** ont évalué l'impact d'un entraînement cognitif de 8 semaines sur l'amélioration des fonctions cognitives chez 82 patientes traitées pour un cancer du sein.<sup>243</sup> Les patientes étaient randomisées soit dans le groupe d'entraînement de la mémoire, soit dans le groupe d'entraînement de la vitesse de traitement, soit dans le groupe contrôle avec liste d'attente. L'entraînement de la mémoire était composé de 10 séances d'enseignement sur des stratégies pour se souvenir de listes de mots, de séquences et de textes en apprenant à appliquer les principes de signification, d'organisation, de visualisation et d'association. L'entraînement de la vitesse de traitement a utilisé le programme InSight commercialisé par Posit Science® avec pour objectif l'amélioration du traitement visuel. Il s'agit d'exercices qui s'ajustent automatiquement aux performances de l'utilisateur avec réduction de la durée du stimulus pendant une série de tâches de traitement de l'information de plus en plus difficiles présentées par un ordinateur.

Les deux programmes d'entraînement ont démontré une amélioration du fonctionnement cognitif perçu, de la détresse liée aux symptômes et de la qualité de vie.

**Ercoli et al.** ont mené un essai contrôlé randomisé évaluant l'impact de 5 semaines de stimulation cognitive chez 48 patientes traitées pour un cancer du sein avec une plainte cognitive entre 18 mois à 5 ans après le traitement.<sup>244</sup> Les patientes étaient randomisées selon un ratio 2:1 soit de le bras expérimental, soit dans le groupe contrôle avec liste d'attente. Le programme de stimulation comportait une séance de 2 heures par semaine, avec des exercices ciblant l'attention, les fonctions exécutives et la mémoire. Le programme de stimulation cognitive a démontré une amélioration significative en termes de plaintes cognitives et de performances concernant les tests de mémoire.

**Damholdt et al.** ont évalué un programme de stimulation cognitive informatisé sur 6 semaines auprès de 157 patientes traitées pour un cancer du sein.<sup>245</sup> Les patientes étaient randomisées soit dans le groupe avec programme de stimulation cognitive informatisé et assistance téléphonique, soit dans le groupe contrôle avec liste d'attente. Le programme de stimulation informatisé reposait sur le logiciel HAPPYNeuron® qui propose des exercices ludiques et simples à réaliser en ligne afin de stimuler de manière transversale les fonctions cognitives les plus altérées par les traitements oncologiques (mémoire, attention, fonctions exécutives et vitesse de traitement). Le programme de stimulation comportait 30 séances de 30 minutes chacune, réparties sur un total de 6 semaines, soit 5 séances par semaine. Il n'a pas été mis en évidence d'amélioration significative concernant les scores de mémoire du travail et de plainte. Les patientes dans le groupe de stimulation cognitive ont néanmoins présenté une amélioration significative de leurs performances d'apprentissage verbal en comparaison aux patientes du groupe contrôle.

**Bray et al.** ont réalisé le plus large essai randomisé contrôlé évaluant l'impact d'un programme de stimulation cognitive informatisé. L'objectif était d'évaluer l'amélioration des fonctions cognitives après 15 semaines d'entraînement chez 242 patients traités pour un cancer au cours des 6 à 60 derniers mois et présentant toujours une plainte cognitive.<sup>158</sup> Il s'agissait principalement de patientes traitées pour un cancer du sein (89 %). Les patients étaient randomisés soit dans le groupe avec programme de stimulation cognitive informatisé, soit dans le groupe contrôle. Le programme de stimulation faisait appel au programme informatisé adaptatif InSight de Posit Science® ciblant plusieurs domaines cognitifs tels que la précision visuelle, l'attention, la mémoire de travail et la vitesse de traitement. Le temps d'entraînement recommandé était de 4 séances de 40 minutes par semaine sur une période de 15 semaines, soit un total de 40 heures. Il a été mis en évidence une amélioration significative de la plainte cognitive 6 mois après la prise en charge avec le programme de stimulation cognitive informatisé. De plus, l'anxiété, la dépression, la fatigue et le stress ont également été réduits dans le groupe ayant bénéficié de la stimulation cognitive. Par contre, il n'a pas été mis en évidence d'amélioration sur les performances cognitives objectives.

**Mihuta et al.** ont mené un essai contrôlé randomisé s'intéressant à l'impact d'un programme de stimulation cognitive informatisé sur 4 semaines chez 76 patients traités pour un cancer présentant une plainte cognitive au moins 6 mois après la fin de leur traitement.<sup>159</sup> Les patients (97% avec cancer du sein) étaient randomisés soit dans le groupe avec programme de stimulation cognitive informatisé, soit dans le groupe contrôle avec liste d'attente. Le programme de stimulation informatisé reposait sur 4 modules d'environ 30 à 60 minutes chacun à hauteur d'un module par semaine sur un total de 4 semaines. Le thème des modules était : (1) le vieillissement, la santé, le cancer et les fonctions cognitives, (2) la mémoire, (3) l'attention et (4) la fatigue, les émotions et la cognition. Il a été mis en évidence un impact positif de ce programme de stimulation sur les troubles cognitifs perçus.

Ci-dessous un tableau récapitulatif de ces principales études randomisées.

**Tableau 6.** Etudes randomisées évaluant un programme de stimulation cognitive

Auteur	Intervention	Participants	Domaines évalués	Outils	Résultats	Conclusions
<b>Von Ah (2012)</b>	8 semaines d'exercices de mémoire (A) ou vitesse de traitement (B) ou contrôle (C)	82 patientes traitées pour un cancer du sein ≥1 an après traitement	Cognition objective et subjective QdV Fatigue	RAVLT FACT-Cog SF-36 FACT-F	A et B > C A et B > C B > C B > C	Amélioration des fonctions cognitives, de la fatigue, et de la QdV
<b>Ercoli (2015)</b>	5 semaines de stimulation cognitive ou contrôle	48 patientes traitées pour un cancer du sein 18 mois-5 ans après traitement	Cognition objective et subjective	RAVLT PAOFI	p = 0.02 p = 0.01	Amélioration de la plainte cognitive et tests de mémoire
<b>Damholdt (2016)</b>	6 semaines de stimulation cognitive informatisée ou contrôle	157 patientes traitées pour un cancer du sein	Cognition objective et subjective	PASAT CFQ	NS NS	Pas d'amélioration significative des fonctions cognitives
<b>Bray (2017)</b>	15 semaines de stimulation cognitive informatisée ou contrôle	242 patients traités pour un cancer (89% cancer sein) 6-60 mois post traitement	Cognition objective et subjective QdV Fatigue	Cogstate FACT-Cog FACT-G FACT-F	NS p < 0.001 Amélioré Amélioré	Amélioration des fonctions cognitives, de la fatigue, et de la QdV
<b>Mihuta (2017)</b>	4 semaines de stimulation cognitive informatisée ou contrôle	65 patients traités pour un cancer (97% cancer sein) >6 mois post traitement	Cognition objective et subjective	WebNeuro FACT-Cog	NS p = 0.089	Tendance à l'amélioration de la plainte cognitive

Ces différentes études illustrent l'intérêt de cette approche par stimulation cognitive pour la prise en charge des troubles cognitifs induits par le cancer et ses traitements, avec des résultats prometteurs.

Cependant, à l'heure actuelle, le manque de standardisation des méthodes et des évaluations ne permet pas d'établir de consensus sur son efficacité.

En effet, ces études comportent souvent un certain nombre de limites méthodologiques :

- les groupes de contrôle correspondent fréquemment à une liste d'attente, et non des groupes de contrôle actifs,
- peu d'études sont randomisées,
- les effectifs sont souvent faibles et
- les tests utilisés sont différents entre les études.

De plus, les connaissances restent limitées concernant le caractère durable de l'amélioration procurée, ou la durée et la fréquence à recommander pour les programmes de stimulation cognitive.

Par ailleurs, les moyens nécessaires à l'organisation de tels programmes de stimulation peuvent être un frein, aussi bien pour les patients en terme d'emploi du temps que pour les institutions, avec notamment un coût et la nécessité de prestataires de soins de santé qualifiés. On s'oriente de plus en plus vers des programmes informatisés réalisables à domicile.

En effet, les approches d'e-santé représentent une solution prometteuse, puisqu'elles permettent des interventions à domicile avec une supervision à distance. Le potentiel de telles approches a déjà été démontré dans plusieurs domaines de la santé mentale.<sup>246</sup> De plus, il a été démontré que les interventions d'e-santé améliorent l'adhésion et l'engagement des patients.<sup>247</sup>



### III. PROBLEMATIQUE GENERALE ET OBJECTIFS

Les troubles cognitifs induits par le cancer et ses traitements sont fréquents et commencent à être de plus en plus étudiés et reconnus.

L'étiologie exacte des troubles des fonctions cognitives n'est pas exactement connue et semble multifactorielle, avec notamment des facteurs physiopathologiques liés aux traitements, mais également des facteurs psychosociologiques associés.

Il s'agit d'un réel problème à ne pas négliger, notamment de par leur impact négatif sur la qualité de vie, mais également l'autonomie et l'observance. Ces troubles peuvent également constituer une réelle entrave au projet ultérieur de réinsertion dans le contexte d'une espérance de vie qui s'améliore et qui implique désormais de considérer « l'après-cancer ».

Par ailleurs, les patients âgés semblent plus à risque de développer des troubles cognitifs.

Bien qu'il n'existe pas encore de mesures préventives, la prise en charge des troubles cognitifs liés aux traitements anticancéreux commence à se développer. Cependant, il n'existe actuellement pas de recommandations spécifiques validées pouvant être proposées à ces patients présentant des troubles cognitifs liés au cancer.

A ce jour, des progrès considérables ont été faits sur la compréhension des mécanismes du cancer, à l'origine de l'émergence de nouvelles pratiques thérapeutiques, de nouvelles cibles et donc de nouvelles molécules telles que les thérapies ciblées ou l'immunothérapie avec peu de données sur l'impact des troubles cognitifs sur l'observance.

De plus, quelle que soit la thérapie cancéreuse, les troubles cognitifs sont peu évalués dans la population âgée.

Enfin, il n'existe que de rares études randomisées évaluant l'impact d'interventions de stimulation cognitive.

Les objectifs de ce travail de thèse étaient donc de tenter de répondre à ces questions au travers de 3 études :

**1) L'étude COG-OBS** : qui avait pour principal objectif d'évaluer le lien entre les fonctions cognitives à l'initiation d'un traitement anticancéreux oral et l'observance à ce traitement.<sup>248</sup>

Dos Santos et al. Impact of anxio-depressive symptoms and cognitive function on oral anticancer therapies adherence. *Support Care Cancer*. 2019;27(9):3573-3581. doi:10.1007/s00520-019-4644-4

**2) L'étude COG-OLD** : qui avait pour principal objectif d'évaluer l'évolution des fonctions cognitives en cours de chimiothérapie et la recherche de facteurs prédictifs d'un déclin cognitif chez des patients âgés ( $\geq 70$  ans).

Dos Santos et al. Cognitive impairment in older cancer patients treated with first-line chemotherapy. Soumis.

**3) L'étude COG-REDUC** : qui avait pour principal objectif d'évaluer l'intérêt d'un programme de stimulation cognitive sur la plainte cognitive et la qualité de vie, auprès de patients traités pour un cancer et exprimant une plainte cognitive.<sup>249</sup>

Dos Santos et al. Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: A 3-arm randomized trial. *Cancer*. 2020;126(24):5328-5336. doi:10.1002/cncr.33186



## IV. RESULTATS

### 1. Impact des troubles cognitifs et anxio-dépressifs sur l'observance des thérapies orales en oncologie

**Introduction :** Les traitements anticancéreux oraux occupent une place importante dans l'arsenal thérapeutique, mais les facteurs influençant l'observance aux thérapies orales sont mal documentés en oncologie. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact des troubles cognitifs et anxio-dépressifs sur l'observance des anticancéreux oraux.

**Matériels/Méthodes :** Cette étude prospective a été menée chez des patients traités pour un cancer initiant un premier traitement par voie orale. Avant de débiter le traitement, une évaluation de la cognition, de la dépression, et de l'anxiété a été réalisé. Les données sociodémographiques et de non-observance à 1 (M1) et 3 mois (M3) après le début du traitement ont été recueillies via des auto-questionnaires.


**Résultats :** Parmi les 129 patients inclus, l'âge médian était de 70 ans et 81 % des patients ont été traités pour un cancer métastatique. Avant de débiter le traitement oral, 16 % et 8 % des patients présentaient respectivement des symptômes de dépression et d'anxiété. Des troubles cognitifs ont été observés chez 51 % des patients. 10 % des patients étaient non-observants à M1 et 13 % à M3. La non-observance était également associée à des scores plus faibles de mémoire de travail ( $p = 0,037$ ) et de mémoire des chiffres ( $p = 0,018$ ) à M1 ainsi que de mémoire à court terme ( $p = 0,04$ ) à M3. La dépression était fortement associée à la non-observance à M1 ( $p = 0,046$ ) et à M3 ( $p = 0,014$ ), mais non l'anxiété. Les patients avec plus de 8 co-médications étaient plus souvent non-observants ( $p = 0,055$ ).

**Conclusion :** La mémoire du travail, la mémoire des chiffres et la mémoire à court terme étaient associées à la non-observance aux traitements anticancéreux oraux dans notre étude. La dépression était également un facteur de risque important de non-observance. L'évaluation des fonctions cognitives et des symptômes dépressifs avant le début d'une thérapie orale pourrait ainsi aider à identifier les profils de patients plus susceptibles d'échouer dans l'autogestion du traitement.





# Impact of anxio-depressive symptoms and cognitive function on oral anticancer therapies adherence

Mélanie Dos Santos<sup>1,2,3,4</sup>  · M. Lange<sup>1,4</sup> · R. Gervais<sup>3</sup> · B. Clarisse<sup>1</sup> · A. Capel<sup>1</sup> · M. Barillet<sup>1</sup> · J. M. Grellard<sup>1</sup> · N. Heutte<sup>1,4</sup> · I. Licaj<sup>1,4</sup> · F. Joly<sup>1,2,3,4</sup>

Received: 28 May 2018 / Accepted: 14 January 2019 / Published online: 28 January 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

## Abstract

**Purpose** Oral anticancer therapies have an important place in the therapeutic arsenal, but factors influencing adherence to oral treatment are poorly documented in oncology. The objective of this study was to assess the impact of anxio-depressive symptoms and cognitive functioning on oral medication adherence.

**Methods** This prospective study included cancer patients initiating a first oral therapy. Before initiation of treatment, an assessment of depression, anxiety, and cognition was performed. Using self-report questionnaires, we collected information on socio-demographic conditions and the non-adherence at 1 (M1) and 3 months (M3) after the beginning of treatment.

**Results** Among 129 patients enrolled, median age was 70 years and 81% of patients were treated for metastatic cancer. Before initiating treatment, 16% and 8% of patients presented respectively depression and anxiety symptoms. Global cognitive impairment was observed in 51% of patients. Ten percent of the patients were non-adherent at M1 and 13% at M3. Depression was strongly associated with non-adherence at M1 ( $P = 0.046$ ) and M3 ( $P = 0.014$ ), but not anxiety. Non-adherence was associated with lower working memory ( $P = 0.037$ ) and digit memory ( $P = 0.018$ ) at M1 and short-term memory ( $P = 0.04$ ) at M3. Patients with more than eight co-medications were more often non-adherents ( $P = 0.055$ ).

**Conclusions** Non-adherence to oral anticancer therapies was mainly associated to depression. Focusing on depressive symptoms before initiation of oral anticancer therapy could help to identify patient profiles more likely to fail self-management. Working memory, digit memory, and short-term memory also seem to play a role in non-adherence. Further studies should include a more specific population, especially according to age.

**Keywords** Adherence · Cancer · Depression · Anxiety · Cognitive function

## Background

The incidence of cancer increased with an estimated 3.45 million new cases in Europe in 2012, partly because of the impact of screening, improvement of diagnostic and therapeutic practices, and the aging of the population [1]. Treatment options

have expanded considerably with the increased use of oral anticancer therapy. Oral cytotoxic agents and more recently oral-targeted therapies are now an important part of the therapeutic arsenal in oncology [2–4]. The oral route is perceived as more convenient than the intravenous route because it improves patients' autonomy [5]. Patients with advanced stage particularly prefer this modality of treatment as long as similar efficacy can be guaranteed [6].

However, patient adherence to oral treatment can affect the effectiveness of therapies. Indeed, non-adherence can contribute to the variability observed in the treatment effect and give the impression of a lack of activity of the drug. This erroneous conclusion may lead to dosing errors, unnecessary alternative therapies, or even to suggest the end of therapeutic options [7]. There is also an impact on healthcare costs [8].

Adherence to oral treatment seems to be a complex behavior, with three main areas that may have an impact involving

✉ Mélanie Dos Santos  
melanie.dosantos@gmail.com

<sup>1</sup> Clinical Research Department, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France

<sup>2</sup> Department of Medicine, Hospital University, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> Department of Medical Oncology, Centre François Baclesse, 3 Avenue du Général Harris, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> INSERM, U1086, ANTICIPE, 14000 Caen, France

personal factors, treatment factors, and healthcare provider-related factors [7]. Moreover, there is no consensual definition of adherence even regarding the same methods [9]. In oncology, factors influencing adherence to oral treatment are poorly documented. It seems necessary to identify more precisely risk factors of non-adherence to oral treatment to judge the feasibility of initiating such therapy, especially as they are increasingly used in advanced cancers and in elderly subjects. Some studies have already highlighted the impact of depression and anxiety disorders on adherence to oral therapies [10–12]. Similarly, some studies have demonstrated that cognitive dysfunction can be induced by intravenous cancer chemotherapy [13, 14]. However, the relationship between identified cognitive disorders and oral anticancer treatment adherence remains poorly documented [10, 15]. Moreover, like the case for anxio-depressive symptoms, the few available data are mainly based on young women with adjuvant oral hormonal therapy in breast cancer.

We conducted a prospective study among a large population treated for all types of solid cancer including with new oral therapies and excluding adjuvant oral hormonal therapy in breast cancer. The aim was to evaluate the adherence to oral anticancer therapy at 1 and 3 months after treatment initiation and the link with anxio-depressive symptoms and cognitive functioning, in order to identify patient profiles more likely to be non-adherent.

## Methods

### Patients

Eligible patients were more than 18 years old, had a solid cancer, and were candidates for a first prescription of exclusive oral therapy (including new generation of hormonal agents used in prostate cancer, i.e., abiraterone acetate and enzalutamide) in Comprehensive Cancer Centre François Baclesse, Caen, France. Patients with primitive central nervous system cancer, symptomatic brain metastases, non-controlled psychiatric disorders, inability to perform cognitive tests, and documented alcohol or drug abuse were not included. Moreover, patients with hormonal therapy for breast cancer were excluded, as well as patients with adjuvant therapy. Written informed consent was obtained from all patients included. This trial was approved by a local ethics committee and French health authority (ID-RCB: 2011-A00907-34, [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01597284): NCT01597284) and was conducted according to the provisions of the Declaration of Helsinki.

### Study design

Inclusion of patients initiating a first exclusive oral therapy in this prospective pilot study lasted from March 2012 to March 2016. At the time of the first prescription of oral

therapy, information about patient characteristics (age, marital status, performance status, patients' relatives, and socio-professional level), concomitant treatments, and participation in a therapeutic education program on oral medication were collected.

Before initiation of treatment (M0), patients' anxiety, depression, and cognition were evaluated by a trained neuropsychologist with self-reported questionnaires and standardized neuropsychological tests. Neuropsychologists also have asked patient about their feeling on the clarity of the information received by the physician about the oral treatment. Non-adherence to oral therapy was assessed at 1 (M1) and 3 months (M3) after initiation (after follow-up medical visits) using two self-report questionnaires.

## Measurements

### Assessment of non-adherence to treatment

Non-adherence to therapy was evaluated by two self-report questionnaires. The first questionnaire indicated whether the patient had correctly observed treatment with one simple binary question: "since last month have you ever forget your treatment?", and if the answer was yes, it evaluated the number of omissions among three options (between 1 and 5 times, between 5 and 10 times, and more than 10 times). The second one, the standardized and validated French version of the Aids Clinical Trials Group (ACTG) questionnaire identified the most common causes of non-adherence in the last month with 12 items; each of them having 4-item self-report measures of adherence (never, rarely, sometimes, often) [16]. Moreover, a non-adherence sheet focusing on modalities of drug taking and on encountered difficulties was completed by the patient at M1 and M3. Any patient not taking treatment at least once during the last month was considered as non-adherent.

### Assessment of depression and anxiety

The Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D) [17] and the Spielberger State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Trait) [18] were used to assess depression (score range 0–60) and anxiety (score range 0–80) respectively, with higher scores representing higher levels of depression or anxiety. Clinically significant symptoms of anxiety or depression were defined respectively by CES-D score  $\geq 17$  for men or  $\geq 23$  for women, and STAI score  $\geq 56$ .

### Assessment of cognition

A neuropsychologist performed a standardized test battery in a 30-min session based on a cognitive screening test and two tests corresponding to different cognitive domains (Table 1). The global cognitive status was assessed using the Montreal

**Table 1** Neuropsychological tests grouped by principal cognitive domains

Cognitive domains	Test	Outcome variable	Score range
Global cognitive efficiency	MoCA	Total correct trials	0–30
Short-term memory	Delayed word recall		0–5
Visuospatial abilities and executive functions	Clock-drawing task, three-dimensional cube copy and alternation task		0–5
Naming	Three-item confrontation naming task		0–3
Language	Repetition of two complex sentences and aforementioned fluency task		0–3
Attention	Sustained attention task, serial subtraction task, and digits forward and backward		0–6
Orientation	Time and place		0–6
Abstraction	Two-item verbal abstraction task		0–2
Digit memory	WAIS-III		
Short-term memory	WAIS-III subtest: digit span forward	Total correct trials	0–16
Working memory	WAIS-III subtest: digit span backward	Total correct trials	0–14
Information processing speed	TMT A	Time to complete and number of errors	≥ 0
Executive function	TMT B	Time to complete and number of perseverative errors	≥ 0

MOCA, Montreal Cognitive Assessment; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; TMT, Trail Making Test

Cognitive assessment (MoCA) scored out of 30 points: mild cognitive impairment was defined by score < 26 [19]. This tool consists of several items to evaluate different domains: the short-term memory recall task, visuospatial abilities, executive functions, attention, concentration, language, and orientation to time and place.

Short-term memory and working memory performances were evaluated by the digit span of the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) III [20]. Digit memory, evaluated with the WAIS-III-combined digit span backward and forward. Executive functioning was measured with the part B of Trail Making Test (TMT), and processing speed with the part A of this tool [21].

### Assessment of autonomy

For patients ≥ 65 years old, the Instrumental Activities of Daily Living (IADL) focusing on the ability to perform eight household tasks was used [22]. The global score, computed by adding the scores on the eight tasks, ranged from 0 to 8 in order to assess the functional abilities of older adults. Lower scores indicate greater autonomy.

### Statistical analysis

The study was designed to control the  $\alpha$  error risk of 0.05 with a power of 80%. Required sample size was estimated as 115 patients based on the following assumptions: 30% of patients without cognitive deficits representing two thirds of the study population, in order to highlight a 30% difference between the

proportion of non-adherent patients according to the presence or not of cognitive disorders. Published normative data were used to convert patients' raw neuropsychological test scores into standardized scores ( $z$  scores; mean, 0; standard deviation (SD), 1). For patients who could not perform the test because of its difficulty, they were considered as having pathological scores. Descriptive statistics (relative frequency, mean value, and SD) were generated for the socio-demographic and clinical variables from the total population included in the trial. Comparison of means for sub-groups of patients was realized by Student's or Wilcoxon's tests as appropriate. Comparisons of the proportions of non-adherent patients according to their cognitive status or other baseline characteristics were performed using chi square or exact Fisher's test. Predictive relationships between patient characteristics, domains of cognitive function (MOCA score and its sub items of executive functions, attention, and short-term memory, WAIS III, TMT A and B), depression, anxiety, and autonomy at baseline and non-adherence data were estimated with univariate logistic regression models with results presented by odds ratio (OR) and their 95% confidence intervals (CI). All analyses were conducted using SAS (version 9.3).

## Results

### Patients' characteristics

A total of 129 patients were enrolled. Baseline demographic and clinical characteristics of all patients are presented in

**Table 2** Baseline characteristics (*N* = 129 patients)

Baseline patients' characteristics	<i>N</i>	%
Median age, years (range)	70 (41–96)	
Male sex	78	60
Marital status		
Married/in couple	89	69
Widowed	19	15
Divorced	11	8
Single	10	8
Patient's living situation		
Not alone	87	69
Lives alone	39	31
Performance status		
ECOG 0–1	99	77
ECOG 2	22	17
ECOG 3	8	6
Education level		
Primary school	34	27
Middle school	43	33
High school	23	18
University	28	22
Medication		
Median co-medications number (range)	6.5 (0–15)	
Analgesic class II	20	16
Analgesic class III	13	10
Cancer disease		
Cancer type		
Renal cell	29	22.2
Lung	29	22.5
Prostate	24	19
Colorectal	17	13
Breast	16	12
Other	14	11
Presence of metastases	105	81
Prior anticancer therapies		
Surgery	51	40
Chemotherapy	48	37
Hormonal therapy	42	33
Radiotherapy	49	38
Actual therapy		
Study drug		
Targeted therapy	71	55
Chemotherapy alone	18	14
Chemoradiotherapy	16	12
New generation hormonal therapy	24	19
Information received about treatment		
Very clear	70	54
Clear	52	41
Moderately clear	4	3
Not clear at all	0	0
Missing data	3	2
Therapeutic education program on oral medication	34	26

ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group

Table 2. Among the 129 participants, median age was 70 years, with 66% patients aged 65 years or older. Furthermore, 60% were male and 69% were married or living in couple. Only 6% of patients had performance status evaluated greater than 2 according to Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) and 40% were high school graduate or more. The number of concomitant medications ranged from 0 to 15 (median = 6.5) and 83% of the patients had more than three concomitant treatments while 37% had more than eight

treatments. Classes II/III analgesics were used in 26% of patients. A large proportion of patients (81%) were treated for a metastatic disease. The most common cancer type included urological tumors (41.5%). Targeted therapies (55%) represented the majority of oral treatments. Almost all patients (95%) declared receiving clear information by the physician concerning oral treatment. One quarter of patients benefited from therapeutic education consultations.

## Non-adherence outcomes

Flow chart of adherence assessments is presented in Fig. 1

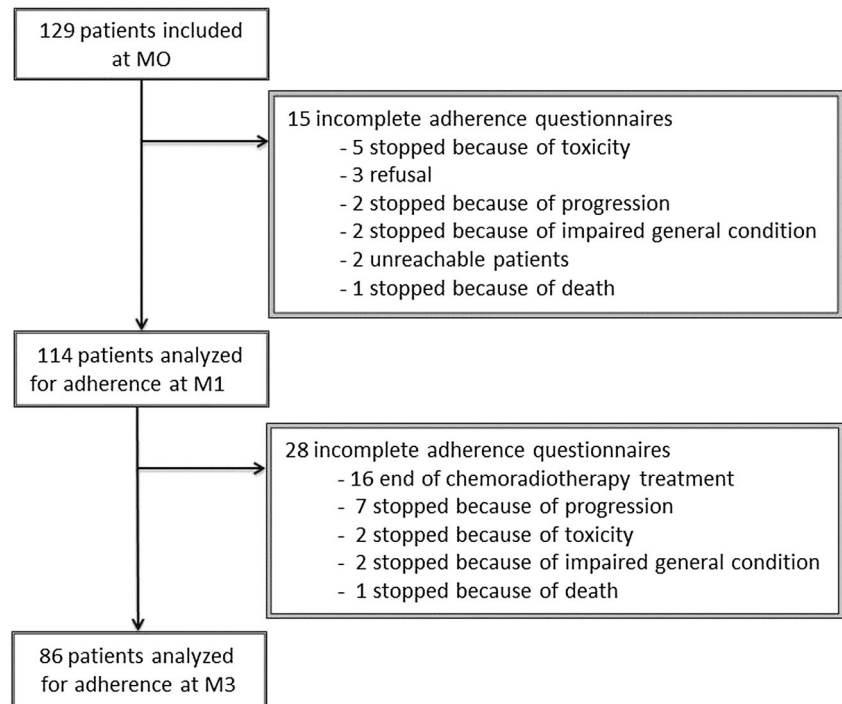
At M1, assessment of non-adherence was available for 114 (88%) patients. Based on self-report questionnaires, 11 (10%) of them were non-adherent to their oral anticancer therapy. They reported between one and five treatment omissions during the previous month. The most common reasons given for missing doses of their anticancer medications, according to the ACTG questionnaire, were having simply forgotten or being sick. None of them related their omission to the excessive number of pills or any difficulties to take them, and only one of them wanted to avoid side effects.

Adherence assessed at M3 was available for 86 (67%) patients, and 11 (13%) considered were non-adherent. Among the non-adherent, 4 were already non-adherent at M1. Moreover, when patients who performed both M1 and M3 assessments were combined, 84 patients were evaluable with 15 patients (18%) who were non-adherent.

Regarding these non-observant patients, the median age was 71 years with about 80% of patients with a status performance  $\leq 1$  and 27% living alone at the two-point assessment. Sex ratio, level of education, and participation to the therapeutic education program were similar to those of the all study population, excepted for the median number of concomitant medications which was higher (8 at M1 and 9 at M3). At M1, non-observant patients were mostly treated for kidney and colon cancers with 72% of metastatic disease versus mostly lung cancers at M3 and metastatic disease for all patients. Information received by the physician about the treatment was considered clear in more than 85% of cases.

## Anxio-depressive outcomes

Details of the results of analyzable patients for adherence (*N* = 114) are provided in Table 3. Among these patients, 16% and 8% of them presented respectively depressive or anxiety symptoms, knowing that only 10% had reported a history of anxiodepressive disorder. No association was found between anxio-depressive symptoms and age.

**Fig. 1.** Flow chart of adherence assessment

### Cognition outcomes

Table 3 shows patient performances on each of the neuropsychological tests. Before starting the oral therapy, global cognitive impairment, assessed with the MoCA, was observed in 51% patients. Digit memory disorders were identified in 11% of patients. Eight participants were not able to realize the TMT B (executive function). Pathological scores were noted for 19% and 25% patients for the time and perseverative errors scores, respectively. As for information processing speed, TMT A scores were respectively altered in 5% and 19% of patients concerning the time and errors.

We found a positive association between working memory and MoCA score ( $P < 0.0001$ ). Similarly, we found a positive association between age (continuous) and an impaired MoCA score ( $P = 0.0493$ ). As compared to younger patients, more than 70-year-old patients had an almost threefold increased odds of impaired MoCA score [OR (95% CI) 2.95 (1.40–6.31);  $P = 0.0048$ ]. A positive association was found between age (continuous) and working memory score ( $P = 0.0029$ ). When comparing patients less than 70 years old to older ones, working memory impairment appeared more pronounced for elderly ( $P = 0.0014$ ).

### Autonomy outcomes

Autonomy was assessed for 62% patients over 65 years: mean score was 4.12 (SD = 4.03).

### Factors associated with non-adherence (Table 4)

Depression was strongly associated with non-adherence at M1 [OR (95% CI), 4.13 (1.02–16.69);  $P = 0.046$ ] and at M3 [OR (95% CI), 5.58 (1.41–22.03);  $P = 0.014$ ] respectively. Anxiety did not emerge as a risk factor at M1 or M3.

Concerning cognitive disorders, even if the overall MOCA score was not associated with non-adherence, we observed a link between the short-term memory sub-test and non-adherence at M3 [OR (95% CI), 1.51 (1.01–2.26);  $P = 0.04$ ]. We also found a relation between non-adherence and declined score of digit memory [OR (95% CI), 2.13 (1.14–3.97);  $P = 0.018$ ] and working memory [OR (95% CI), 1.37 (1.02–1.83);  $P = 0.037$ ], both at M1.

A number of concomitant medications greater than eight appeared to have an impact on adherence, at M1 and M3 ( $P = 0.055$ ). Age, sex, education level, marital status, living situation, and performance status as well as the types of cancer or the therapy received were not significantly associated with medication adherence.

### Conclusions

This prospective study investigated the relationship between anxio-depressive symptoms and cognitive functioning and non-adherence of patients treated with a first oral anticancer therapy including chemotherapy, targeted therapies, and prostate new generation hormonal therapy. More than half of the patients were over 70 years. Only 10% of patients were non-

**Table 3** Anxio-depressive, neuropsychological, and autonomy baseline outcomes (*N* = 114 patients)

Cognitive domain and test	<i>N</i>	Score Mean (SD)	Z scores Mean (SD)	Pathological score <i>N</i> (%)
depression				
CES-D (/60)	114	13.11 (8.08)		18 (16)
Anxiety				
STAI-Trait (/80)	114	36.35 (12.24)		9 (8)
Mild cognitive dysfunction				
MoCA	114	24.98 (3.65)		58 (51)
Digit memory				
WAIS-III	114		−0.36 (1.07)	13 (11)
Short term memory				
WAIS-III subtest: digit span forward	114	8.30 (2.064)		
Working memory				
WAIS-III subtest: digit span backward	114	4.81 (1.92)		
Information processing speed				
TMT A time	114	47.24 (19.92)	−0.14 (0.81)	5 (5)
TMT A errors	114	0.29 (0.64)	0.76 (2.37)	21 (19)
Executive function				
TMT B time	106*	138.27 (72.59)	0.30 (1.23)	22/114 (19)
TMT B perseverative errors	106*	0.57 (1.01)	0.66 (1.82)	28/114 (25)
Autonomy				
IADL (/8)	71**	4.12 (4.03)		

*CES-D*, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; *STAI-Trait*, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; *MoCA*, Montreal Cognitive Assessment; *WAIS*, Wechsler Adult Intelligence Scale; *TMT*, Trail Making Test; *IADL*, Instrumental Activities of Daily Living; *SD*, standard deviation. \*8 patients did not perform the test because of its difficulty. These patients had been classified with a pathological score\*\*43 patients/114 under 65 years, with no assessment of autonomy by IADL

adherent after 1 month of treatment and 13% after 3 months. There was a significant negative association between depression and non-adherence. Furthermore, a positive association between cognitive function (working memory, digit memory, and short-term memory) and adherence was observed. The number of concomitant medications was also closely related to non-adherence.

Very few data are available in oncology about the risk factors of non-adherence, especially for targeted therapies and new generation of hormonal therapy.

Our study suggests a strong relationship between depressive symptoms and non-adherence. The results of some other studies are also in favor of a significant relationship between depression and adherence. However, these studies focused on adjuvant hormone therapy for breast cancer among young women, with a mean age was around 55 years [10–12]. Our study is therefore the first one to prospectively focus on the impact of depression on adherence in an older population treated for cancers of all types at fairly advanced stages. This psychological factor can be managed and controlled, making it a very interesting target to improve adherence to oral therapies. Indeed, effective management of depressive symptoms before starting oral anticancer therapies may help in treatment

adherence. Depression is prevalent and often underestimated in older age. The prevalence of depression in older age ranges from 10 to 20% [23] and can promote accelerated cognitive impairment and disability in this population [24]. A comprehensive geriatric oncology consultation is commonly proposed when decision on oral cancer treatment for elderly patients seems difficult, with a significant impact on decision [25, 26]. Depression should be systematically evaluated during these consultations, and more generally before starting oral therapy whatever the age, to detect disorders that could impact on oral treatment adherence.

Cognitive dysfunction has already been reported to be an important risk factor of non-adherence in other non-cancer areas. Indeed, deficits in working memory, but also in attention flexibility, have been recognized as mainly implicated in non-adherence among patients receiving oral treatment for diabetes, dyslipidemia, or menopause [27].

We found 51% of the patients with mild global cognitive impairment detected by the MoCA. One of the cognitive domains significantly impacting adherence was working memory. It refers to systems that are assumed to be necessary in order to keep things in mind while performing complex tasks such as reasoning, comprehension, and learning [28].



**Table 4** Univariate odds ratio of non-adherence

	M1 evaluation (N = 114) OR (95% CI)	Evaluation at M3 (N = 86) OR (95% CI)
Depression		
CES-D < 17 (men) or 26 (women)	1.0	1.0
CES-D ≥ 17 (men) or 23 (women)	<b>4.13 (1.02–16.69)*</b>	<b>5.58 (1.41–22.03)*</b>
Anxiety		
STAI-Trait < 56	1.0	1.0
STAI-Trait ≥ 56	1.19 (0.13–10.49)	1.15 (0.13–10.57)
Mild cognitive impairment		
MoCA ≥ 26	1.0	1.0
MoCA < 26	0.52 (0.14–1.88)	0.94 (0.26–3.36)
Short-term memory sub-test (MoCA)	0.99 (0.68–1.44)	<b>1.51 (1.01–2.26)*</b>
Attention sub-test (MoCA)	0.94 (0.56–1.58)	1.12 (0.71–1.76)
Executive function sub-test (MoCA)	0.75 (0.40–1.42)	0.70 (0.37–1.33)
Digit memory	<b>2.13 (1.14–3.97)*</b>	1.21 (0.66–2.22)
Short term memory	1.20 (0.89–1.64)	0.89 (0.64–1.23)
Working memory	<b>1.37 (1.02–1.83)*</b>	1.03 (0.72–1.46)
Information processing speed		
TMT A time (Z-score)	1.04 (0.48–2.22)	1.41 (0.60–3.31)
TMT A errors (Z-score)	NE	0.79 (0.46–1.35)
Executive function		
TMT B time (Z-score)	1.03 (0.63–1.7)	1.58 (0.95–2.64)
TMT B errors (Z-score)	1.02 (0.73–1.42)	1.05 (0.67–1.63)
IADL		
Number of co-medication	1.04 (0.88–1.23)	1.13 (0.95–1.35)
Co-medication ≤ 8	1.0	1.0
Co-medication > 8	3.37 (0.92–12.34)	3.98 (0.97–16.28)
Grade II/III analgesics		
No	1.0	1.0
Yes	1.44 (0.29–7.12)	1.03 (0.25–4.28)

OR, odds ratio; CI, confidence interval; CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; STAI-Trait, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; MoCA, Montreal Cognitive Assessment; TMT, Trail Making Test; IADL, Instrumental Activities of Daily Living; NE, not estimable

\* $P < 0.05$

Alteration of working memory induces daily difficulties in the temporary maintenance of memory and manipulation of information during short periods and when carrying out activity. In comparison with the working memory test, the MoCA is a screening tool and remains maybe too general. However, we observed that the short-term memory assessed by the delayed word recall of the MOCA test was related to non-adherence. Moreover, there is also a link between digit memory of the WAIS-III and non-adherence.

In our investigation, age was significantly correlated with global cognitive and working memory impairment and more especially for patients of 70 years or more but age was not associated to treatment adherence. Nevertheless, several studies among adults with human immunodeficiency virus have shown that older participants who were cognitively impaired

had disproportionate difficulty in adequately adhering to their medication regimen [29, 30]. Indeed, our findings suggest that age strongly impacts on cognitive function. Appropriate tests in the elderly population are needed to identify patient profiles who are more likely to fail self-management of oral anticancer therapy.

We also found a relationship between number of concomitant medications age-adjusted higher than eight and non-adherence. This result is consistent with previous studies in digestive oncology and hematology which found a negative impact of the number of co-medication on non-adherence [31, 32].

The percentage of non-adherent patients in our study may be underestimated because of the declarative and therefore subjective nature of this information collected by self-report

questionnaires. Although various methods for measuring adherence are available, there is no gold standard, and self-reporting is the most widely used, notably in routine clinical practice because of its low cost, simplicity, and real-time feedback [8, 9, 33]. Moreover, half of the patients had mild cognitive impairment, which may induce a lack of insight to acknowledge to remember medication omission.

In our study, adherence assessment was made at 1 and 3 months. This early assessment may overestimate the proportion of adherent patients. It would be interesting to compare these results with longer-term assessment of adherence. Nevertheless, another study assessing adjuvant oral hormone therapy adherence in breast cancer patients found similar non-adherence rate (14%) [15]. In the latest study, the adherence was assessed every 6 months, and patients were considered as adherent if they followed the treatment at least 4 years ( $\geq 80\%$  of their expected time on therapy), which is a long period of follow-up. Our adherence rate at 1 and 3 months are therefore not so low in comparison with these long-term data and would certainly be higher on a new evaluation few months later. Nevertheless, our population had advanced cancer and several subsequent lines of treatment, for which oral therapy is often discontinued after a few months for progression or deterioration of the general condition. Finally, one quarter of patients were involved in the therapeutic education program that could increase the number of adherent patients. Indeed, in the Comprehensive Cancer Centre where the study was conducted, in addition to the explanations given by the doctor, a therapeutic education session is proposed before the implementation of an oral treatment.

Our study may have insufficient statistical power to show a robust association between domains of cognition and non-adherence. It would be interesting to conduct a similar study with a patient sample most important, especially regarding to age, such as a study specifically in elderly patients. Furthermore, accordingly, our study was monocentric, conducting a multicenter and prospective study with a large population would support our results. These results could have important clinical implications, especially with the assessment of depression in clinical practice before the initiation of oral treatment, for example, from a short self-report questionnaire such as the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) or CES-D, not only in elderly patients during the comprehensive geriatric assessment. In the presence of depressive symptoms, the pre-therapy management might allow adequate adherence to oral treatments. Besides, we have only assess cognition before oral treatment initiation. The evolution of cognitive disorders could be interesting to assess and more specifically according to the fact that some cancer treatment could induced cognitive decline, especially in older patients [34]. The evolution of co-medication would also have been interesting and could be included in future studies.

Depression seems to play an important role on adherence. The impact of psychological factors must not be neglected. Indeed, special attention including a systematic short screening for depression before the initiation of oral therapy should be considered whatever the age of the patient to detect risk of non-adherence and therefore to implement an additional support and help decision-making. Impaired cognitive functions and especially working memory, digit memory, and short-term memory also appear to be risk factors for non-adherence and may be important to detect before starting oral therapy, especially among elderly population.

**Acknowledgments** The authors would like to thank all patients who generously participated in this study.

### Compliance with ethical standards

**Conflict of interest** The authors declare that they have no conflicts of interest.

**Publisher's note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

### References

1. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F (2013) Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 49(6):1374–1403
2. Benjamin L, Maroun R, Maurel F, Bardoulat I, Ricarte C (2015) Patterns of use of oral anticancer treatments in France: a retrospective analysis of cancer treatments given orally from 2004 to 2012 (Re-ACTOR study). *Curr Med Res Opin* 31(2):323–332
3. O'Neill VJ, Twelves CJ (2002) Oral cancer treatment: developments in chemotherapy and beyond. *Br J Cancer* 87(9):933–937
4. Bedell CH (2003) A changing paradigm for cancer treatment: the advent of new oral chemotherapy agents. *Clin J Oncol Nurs* 7(6 Suppl):5–9
5. Mastroianni CM, Viscomi C, Ceniti S, de Simone R, Filice A, Gadaleta Caldarola G, Infusino S, Manfredi C, Rea A, Sandomenico C, Turano S, Serrano F, Condemi G, Cortese C, Prantera T, Palazzo S (2008) Preferences of patients with advanced colorectal cancer for treatment with oral or intravenous chemotherapy. *Patient* 1(3):181–187
6. Liu G, Franssen E, Fitch MI, Warner E (1997) Patient preferences for oral versus intravenous palliative chemotherapy. *J Clin Oncol* 15(1):110–115
7. Ruddy K, Mayer E, Partridge A (2009) Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA Cancer J Clin* 59(1):56–66
8. Osterberg L, Blaschke T (2005) Adherence to medication. *N Engl J Med* 353:487–497
9. Barillet M, Prevost V, Joly F, Clarisse B (2015) Oral antineoplastic agents: how do we care about adherence? *Br J Clin Pharmacol* 80(6):1289–1302
10. Bender CM, Gentry AL, Brufsky AM, Casillo FE, Cohen SM, Dailey MM, Donovan HS, Dunbar-Jacob J, Jankowitz RC, Rosenzweig MQ, Sherwood PR, Sereika SM (2014) Influence of patient and treatment factors on adherence to adjuvant endocrine therapy in breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 41(3):274–285

11. Lin C, Clark R, Tu P, Bosworth HB, Zullig LL (2017) Breast cancer oral anti-cancer medication adherence: a systematic review of psychosocial motivators and barriers. *Breast Cancer Res Treat* 165(2): 247–260
12. Sedjo RL, Devine S (2011) Predictors of non-adherence to aromatase inhibitors among commercially insured women with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 125(1):191–200
13. Lange M, Heutte N, Rigal O et al (2016) Decline of cognitive functions in elderly localized breast cancer patients after adjuvant treatment. *Oncologist* 21(11):1337–1348
14. Ahles TA, Root JC, Ryan EL (2012) Cancer and cancer treatment-associated cognitive change: an update on the state of the science. *J Clin Oncol* 30(30):3675–3686
15. Klepin HD, Geiger AM, Bandos H, Costantino JP, Rapp SR, Sink KM, Lawrence JA, Atkinson HH, Espeland MA (2014) Cognitive factors associated with adherence to oral antiestrogen therapy: results from the cognition in the study of tamoxifen and raloxifene (Co-STAR) study. *Cancer Prev Res (Phila)* 7(1):161–168
16. Chesney MA, Ickovics JR, Chambers DB et al (2000) Self-reported adherence to antiretroviral medications among participants in HIV clinical trials: the AACTG adherence instruments. *AIDS Care* 12: 255–266
17. Radloff LS (1977) The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas* 1:385–401
18. Spielberger SD (1983) *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI)*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto
19. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V et al (2005) The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 53(4):695–699
20. Wechsler D (1997) *Wechsler Adult Intelligence Scale-III*. The Psychological Corporation, San Antonio
21. Reitan R (1958) Validity of trail making tests as an indicator of organic brain damage. *Percept Motor Skills* 8:271–276
22. Lawton MP, Brody EM (1969) Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9(3):179–186
23. Rodda J, Walker Z, Carter J (2011) Depression in older adults. *BMJ* 343:d5219
24. Potter GG, McQuoid DR, Whitson HE, Steffens DC (2016) Physical frailty in late-life depression is associated with deficits in speed-dependent executive functions. *Int J Geriatr Psychiatry* 31: 466–474
25. Kenis C, Bron D, Libert Y, Decoster L, van Puyvelde K, Scalliet P, Comette P, Peppersack T, Luce S, Langenaeken C, Rasschaert M, Allepaerts S, van Rijswijk R, Milisen K, Flamaing J, Lobelle JP, Wildiers H (2013) Relevance of a systematic geriatric screening and assessment in older patients with cancer: results of a prospective multicentric study. *Ann Oncol* 24(5):1306–1312
26. Hamaker ME, Schiphorst AH, ten Bokkel Huinink D, Schaar C, van Munster BC (2014) The effect of a geriatric evaluation on treatment decisions for older cancer patients - a systematic review. *Acta Oncol* 53(3):289–296
27. Stillely CS, Bender CM, Dunbar-Jacob J, Sereika S, Ryan CM (2010) The impact of cognitive function on medication management: three studies. *Health Psychol* 29(1):50–55
28. Baddeley A (2010) Working memory. *Curr Biol* 20(4):R136–R140
29. Ghidde L, Simone MJ, Salow MJ, Zimmerman KM, Paquin AM, Skarf LM, Kostas TRM, Rudolph JL (2013) Aging, antiretrovirals, and adherence: a meta analysis of adherence among older HIV-infected individuals. *Drugs Aging* 30(10):809–819
30. Hinkin CH, Hardy DJ, Mason KL, Castellon SA, Durvasula RS, Lam MN, Stefaniak M (2004) Medication adherence in HIV-infected adults: effect of patient age, cognitive status, and substance abuse. *AIDS* 18(Suppl 1):19–25
31. Darkow T, Henk HJ, Thomas SK, Feng W, Baladi JF, Goldberg GA, Hatfield A, Cortes J (2007) Treatment interruptions and non-adherence with imatinib and associated healthcare costs: a retrospective analysis among managed care patients with chronic myelogenous leukaemia. *Pharmacoeconomics* 25(6):481–496
32. Del Prete S, Cennamo G, Leo L et al (2017) Adherence and safety of regorafenib for patients with metastatic colorectal cancer: observational real-life study. *Future Oncol* 13(5):415–423
33. Lam WY, Fresco P (2015) Medication adherence measures: an overview. *Biomed Res Int* 217047:1–12
34. Lange M, Heutte N, Rigal O, Noal S, Kurtz JE, Lévy C, Allouache D, Rieux C, Lefel J, Clarisse B, Veyret C, Barthélémy P, Longato N, Castel H, Eustache F, Giffard B, Joly F (2016) Decline in cognitive function in older adults with early-stage breast cancer after adjuvant treatment. *Oncologist* 21(11):1337–1348



## **2. Troubles cognitifs chez les personnes âgées traitées par chimiothérapie de première ligne pour un cancer.**

**Introduction :** Les personnes âgées sont plus vulnérables aux troubles cognitifs liés à la chimiothérapie. Nous avons évalué les troubles cognitifs et leurs facteurs prédictifs au cours d'une chimiothérapie de première ligne chez des patients âgés atteints de cancer.

**Matériels/Méthodes:** Cette étude prospective multicentrique a inclus des patients âgés de 70 ans ou plus traités par chimiothérapie de première ligne pour un cancer. La fonction cognitive a été évaluée par le MMSE avec des scores ajustés pour l'âge et le niveau socioculturel. Une évaluation oncogériatrique a été réalisée avant le traitement puis plusieurs fois en cours de chimiothérapie. Cette évaluation comprenait le MMSE, l'IADL, le MNA et le GDS15. La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire EORTC QLQ-C30.

**Résultats:** Sur 364 patients inclus, 310 ont eu au moins 2 évaluations du MMSE dont une à l'inclusion et ont pu être évalués. Parmi ces patients, 86 (27,7 %) avaient avant le début du traitement un MMSE pathologique, 195 (62,9 %) un MNA pathologique, 223 (71,9 %) un IADL pathologique et 137 (43,1 %) des symptômes dépressifs. Une dégradation du MMSE a été observée au cours de la chimiothérapie chez 58 (18,7 %) patients. Un score initial pathologique du MNA (OR = 1,87, p = 0,021) et du MMSE (OR = 2,58, p = 0,022) étaient des facteurs prédictifs indépendants de dégradation du MMSE en cours de chimiothérapie.

**Conclusion :** Ces résultats suggèrent que les troubles cognitifs préexistants et la dénutrition sont des facteurs prédictifs du déclin cognitif pendant la chimiothérapie chez les patients âgés atteints de cancer. La détection et la prise en charge de ces facteurs de risque doivent être systématiquement envisagées dans cette population à risque avant de débiter une chimiothérapie.

**Original research article**  
**Clinical randomized controlled trial**

Cognitive impairment in older cancer patients treated with first-line chemotherapy

---

*Authors*

Mélanie Dos Santos<sup>1,2,3</sup>, Ildir Licaj<sup>1,3,4</sup>, Carine Bellera<sup>5</sup>, Laurent Cany<sup>6</sup>, Giulia Binarelli<sup>1,3</sup>, Pierre Soubeyran<sup>7</sup>, Florence Joly<sup>1,2,3,8,9</sup>

*Affiliations*

<sup>1</sup> Clinical Research Department, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France.

<sup>2</sup> Department of Medical Oncology, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France.

<sup>3</sup> INSERM, U1086, ANTICIPE, 14000 Caen, France.

<sup>4</sup> Department of Community Medicine, Faculty of Health Sciences, The UiT Arctic University of Norway, 9010 Tromsø, Norway.

<sup>5</sup> Clinical and Epidemiological Research Unit, Institut Bergonié, 33076 Bordeaux, France.

<sup>6</sup> Department of Medical Oncology, Clinique Francheville, 24000 Périgueux, France

<sup>7</sup> Department of Medical Oncology, Institut Bergonie, 33076 Bordeaux, France.

<sup>8</sup> Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14000 Caen, France.

<sup>9</sup> Unicaen University Normandy, 14000 Caen, France.

*Corresponding author*

Mélanie Dos Santos, MSc, MD

Centre François Baclesse, Clinical Research Department

3 Avenue du Général Harris - 14000 CAEN - FRANCE

Phone: +33231455002 - Fax: +33231455158 (E-mail : [m.dossantos@baclesse.unicancer.fr](mailto:m.dossantos@baclesse.unicancer.fr) )

*Funding*

This work was supported by grants from the French Ministry of Health (Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2003) and the Ligue Nationale Contre le Cancer, and unrestricted grants from Sanofi-Aventis, Amgen, Chugai, Pfizer, and Bristol-Myers Squibb pharmaceutical companies.

## ABSTRACT

**Background:** Older cancer patients are vulnerable to chemotherapy-related cognitive impairment. We evaluated cognitive impairment and its predictive factors during first-line chemotherapy in elderly cancer patients.

**Methods:** This prospective multicenter study included patients aged  $\geq 70$  years treated with first-line chemotherapy for various cancers. Cognitive function was evaluated by the Mini-Mental State Examination (MMSE) with adjusted scores for age and sociocultural level. Multidimensional geriatric assessment was performed at baseline and several times during chemotherapy. It included the MMSE, Instrumental Activities in Daily Living (IADL), Mini-Nutritional Assessment (MNA) and the Geriatric Depression Scale (GDS15). Quality of life (QoL) was evaluated using the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL Questionnaire (QLQ-C30).

**Results:** Of 364 patients included, 310 had two MMSE evaluations including one at baseline and were assessed in this analysis. Among these patients, 86 (27.7%) had abnormal MMSE, 195 (62.9%) abnormal MNA, 223 (71.9%) abnormal IADL and 137 (43.1%) had depressive symptoms at baseline.

MMSE impairment during chemotherapy was observed in 58 (18.7%) patients. Abnormal baseline MNA (odds ratio (OR) = 1.87,  $p = 0.021$ ) and MMSE (OR = 2.58,  $p = 0.022$ ) were independent predictive factors of MMSE impairment.

**Conclusions:** These results suggest that pre-existing cognitive impairment and malnutrition are predictive factors for cognitive decline during chemotherapy in elderly cancer patients. Detection and management of these risk factors should be systematically considered in this population before starting chemotherapy.

## **INTRODUCTION**

The incidence of cancer is increasing with an estimated 3.91 million new cases of cancer in Europe in 2018.<sup>1</sup> Population ageing is contributing to the rising number of new cancer cases worldwide and by 2035, older adults are predicted to account for almost 60% of the total incidence of cancer.<sup>2</sup>

Chemotherapy-related cognitive impairment (CRCI), also known as “chemobrain”, affects various domains of cognition that can impact daily functioning, quality of life, treatment adherence and decision-making.<sup>3</sup> It affects about 30% of cancer patients and about 70% of cancer patients experience cognitive complaints during or after chemotherapy.<sup>4</sup> This is important for older patients because aging in itself is associated with cognitive modifications and functional decline.<sup>5</sup> Although cognition in cancer patients is an emerging area of research, older adults have not been widely studied. Clinical data on cognition are therefore difficult to extrapolate to the elderly, even though they are particularly at risk.<sup>6,7</sup> Therefore, the cognitive effects of chemotherapy in older patients with cancer should not be neglected.<sup>8</sup>

A large prospective multicenter study demonstrated that advanced disease, low MNA score and poor mobility are predictive factors of early death in elderly cancer patients.<sup>9</sup> However, cognition was not specifically investigated. The Mini-Mental State Examination (MMSE) is a simple screening test for identifying cognitive impairment, which has already been used in the elderly and assessed in this study.<sup>10</sup> In our prospective study, we used the MMSE to assess cognitive impairment during chemotherapy in elderly cancer patients included in the previous one.

## **PATIENTS AND METHODS**

### **Participants**

Patients aged  $\geq 70$  years treated with first-line chemotherapy for various cancers (colon, pancreas, stomach, ovary, bladder, prostate, lung, non-Hodgkin’s lymphoma (NHL), or cancer of unknown primary origin), excluding breast cancer, were prospectively included.<sup>9</sup> Patients with known CNS metastases were excluded. Written informed consent was obtained from all patients included. The protocol was approved by institutional review boards and ethics committees and was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki Good Clinical Practices and local ethical and legal requirements (clinical trials: NCT00210249).



## **Study design and measurements**

Multidimensional Geriatric Assessment (MGA) was performed by a geriatrician and trained nurse including:

- MMSE11 for cognitive function, with adjusted scores for age and sociocultural level (SCL) and abnormal score  $\leq$ 10th percentile of normative values (Annex 1)<sup>12</sup>;
- Instrumental Activities of Daily Living (IADL)<sup>13</sup>, focusing on the ability to perform eight household tasks with abnormal score  $\leq$ 7;
- Geriatric Depression Scale 15-item version (GDS15)<sup>14</sup> for depressive symptoms with abnormal score  $\geq$  6;
- Mini-Nutritional Assessment (MNA)<sup>15</sup> for nutritional status with abnormal score  $\leq$ 23.5.

This MGA was performed at baseline before chemotherapy administration, before the second and fourth chemotherapy cycles, and after the sixth cycle or the end of chemotherapy. Patients who did not complete a second MMSE evaluation were excluded from the current analysis. Sociodemographic and clinical characteristics were recorded at inclusion: age, sex, marital status, living alone, level of education (pre-primary, primary school certificate, and secondary studies), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status, cancer site and stage.

Quality of life (QoL) was evaluated using the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) QoL Questionnaire (QLQ-C30).<sup>16</sup> A higher score on the functioning or global QoL scale represented a more healthy level of functioning or global QoL, and a higher score on the symptom scale represented a worse level of symptomatology.

Chemotherapy treatment was chosen according to standard guidelines at the time of trial registration.

## **Endpoints**

The objective of this analysis was to assess MMSE impairment over time and according to patients' characteristics and scores for QoL, autonomy and depression. MMSE impairment was defined as a score  $\leq$  10th percentile for normal baseline MMSE or loss  $\geq$  3 points (10% of total score) for abnormal baseline MMSE.<sup>12, 17</sup>

## **Statistical analysis**

Patients' baseline demographics, clinical characteristics, multidimensional geriatric assessment and baseline scores for the EORTC QLQ-C30 were analyzed. Further univariate and multivariate logistic regression models were run to compute the odds ratios (ORs) of impaired MMSE and their 95% confidence intervals (CIs). The regression models were built according to a validated approach.<sup>18</sup> We performed univariate regressions for each covariate and included those significant at the 20% level in the multivariate model (the full model). Covariates no longer significant in the full model using Wald statistics were excluded. Loglikelihood tests were performed to compare goodness of fit between the reduced model and the full model. The list of covariates included: age (<80; ≥80 years), sex (male; female), ECOG performance status (0-1; 2; 3-4), living alone (yes; no), disease extension (localized/ IPI 0-1; metastatic/IPI 2-3), MMSE at baseline (normal; abnormal), GDS15 (<6; ≥6), IADL (<7; ≥7), and MNA (<23.5; ≥23.5). The domain-specific EORTC QLQ-C30 was considered as quantitative continuous variables divided into quintiles (i.e. each domain had 5 categories of 20 points including a clinical change set at 10-20 points). Statistical significance was set at  $p < 0.05$  and analysis was performed with STATA version 15 (Stata Corp, College Station, TX, USA).

## RESULTS

Between September 2002 and September 2005, 364 patients from 12 centers in Southwest France were included in this trial. Patients were recruited in two cancer referral centers and 10 community hospitals in their Departments of Oncology and Gerontology. Twelve patients did not complete the baseline MMSE, and 42 patients did not have a second assessment over time, which left 310 eligible and evaluable patients (Figure 1). Baseline demographic and clinical characteristics are presented in Table 1. Median age was 77.4 (range: 70-93) with 31% aged over 80, 59% of participants were men and 64.7% were married. Tumor site was mainly digestive (42.9%) and NHL (31.3%) with mostly metastatic disease for solid tumors (62.3%) and localized for NHL (57.7%). Almost half of the patients received standard treatment.

### Baseline MGA

Median MMSE score was 26.2 (range: 9 to 30). According to age and the SCL cut-off point, 86 (27.7%) patients had abnormal MMSE baseline scores (Table 2). Two hundred twenty-three (71.9%) patients had an abnormal IADL score and 137 (43.1%) had depressive symptoms. Only 111 (35.8%) patients had a good nutritional status (MNA>23.5).

## Baseline QoL Scores

Baseline QoL scores are summarized in Table 3. The poorest functioning was reported for global QoL ( $57.2 \pm 20.2$ ) and role function ( $69.4 \pm 33.0$ ). The most severe symptom was fatigue ( $38.3 \pm 28.8$ ). However, these scores were similar to those of the EORTC reference values for all cancer patients  $\geq 70$  years.<sup>19</sup>

## MMSE impairment

Fifty-eight (18.7%) patients experienced MMSE impairment during chemotherapy, including 10 patients with an abnormal initial MMSE. Among these patients, the median loss was 3 points (range: 1-16). The median time until MMSE impairment was 15.4 (5.3-26.4) months. Potential factors associated with MMSE impairment were assessed at baseline in univariate analysis (Table 4). Abnormal baseline MNA ( $p = 0.031$ ) and MMSE scores ( $p = 0.048$ ), living alone ( $p = 0.029$ ) and several QLQ-C 30 items on both functional and symptom scales were significantly associated with MMSE impairment during chemotherapy.

All these significant variables as well as those clinically relevant (age and sex) were included in the multivariate model (Table 4). Abnormal MMSE (OR = 2.58,  $p = 0.022$ ) and MNA scores (OR = 2.58,  $p = 0.021$ ) at baseline were independent factors associated with risk of MMSE impairment. Concerning the EORTC QLQ-C30, three functioning scales were predictive of MMSE impairment: physical function ( $p = 0.048$ ), emotional function ( $p = 0.020$ ) and social function ( $p = 0.021$ ). Pain was also independently associated with MMSE impairment ( $p = 0.003$ ).

## DISCUSSION

This large multicenter cohort with elderly cancer patients ( $\geq 70$  years) treated with first-line chemotherapy investigated MMSE impairment during chemotherapy and its predictive factors. To our knowledge, this is the first study to explore cognitive impairment under chemotherapy in older patients with cancer. Fifty-eight (18.7%) patients experienced MMSE impairment. Malnutrition (MNA) and cognitive impairment (MMSE) at baseline were significantly associated with cognitive impairment during chemotherapy. Pain was also a significant predictive factor of MMSE impairment.

CRCI is a common symptom during chemotherapy and may influence adherence to treatments, impair quality of life and lead to long-term cognitive impairments.<sup>20</sup> In our patients, pre-existing cognitive impairment appeared to be a risk factor for cognitive decline during chemotherapy. Cognitive impairment was identified at baseline in 86 (27.7%) patients with an abnormal MMSE score according to age and SCL cut-off point.<sup>12</sup> The original validation study for the MMSE suggested a cut-off score < 24 indicating cognitive impairment.<sup>11</sup> However, this may be not adapted for older adults, particularly for those with less education. Indeed, several studies have shown that cognitive performance is related to age and educational level, with some studies using the MMSE score.<sup>21–24</sup>

We also found that an abnormal MNA at baseline was associated with cognitive decline during chemotherapy. The pro-inflammatory effects of some forms of nutrition are thought to be linked to cognitive function.<sup>25</sup> Chemotherapy can also impact nutritional status and thus worsen the MNA score during treatment.<sup>26</sup> Nutritional status has become a domain of interest in oncology. It has been associated in several studies with systemic treatment-related outcomes and also mortality, notably in older cancer patients.<sup>9, 27, 28</sup> Indeed, recent data suggest that lifestyle factors such as nutrition and physical activity have an impact on cancer outcomes and on CRCI.<sup>29, 30</sup>

A prospective study in 202 older cancer patients ( $\geq 70$  years) investigated the predictive value of the MGA before chemotherapy.<sup>28</sup> Low MMSE and MNA scores at baseline appeared independently related to the probability of not completing chemotherapy. Twenty-one (10%) of the 202 patients had an abnormal MMSE at baseline ( $\leq 24$ ), and statistically significant MMSE impairment was evidenced in the 51 patients who underwent post-chemotherapy evaluation. Other prospective studies have shown that pre-existing cognitive impairment may also be a risk factor for chemotherapy toxicity.<sup>31, 32</sup>

Concerning EORTC QLQ-C 30 patient-reported outcome, there was a significant relationship between pain score at baseline and MMSE impairment during chemotherapy. Some research suggests that pain-related negative emotions and stress potentially impact cognitive functioning.<sup>33, 34</sup> However, the use of analgesics, especially opioids, can impact cognitive performance, including MMSE score.<sup>35,36</sup> Unfortunately, we could not evaluate the impact of pain medication since information on concomitant medication was not collected. Low scores on emotional, social and physical functioning were also associated with MMSE impairment. Although the MMSE is the most commonly used cognitive screening test before oncological treatment, a recent prospective study suggests that the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)<sup>37</sup> is the most relevant to screen cognitive impairment in older patients with cancer.<sup>38</sup> It would be interesting to see whether the MoCA confirms the MMSE findings in our patients.

This study has some strengths. First, our population comprised only elderly patients with a median age over 77 and an age range between 70 and 93 years old, which is extremely rare in oncology studies. While cognitive impairment is an emerging area of research in oncology, elderly patients have received little attention so far. Second, our population seems representative of the general population with QoL scores comparable to those of the EORTC reference values for all cancer patients  $\geq 70$  years.<sup>19</sup> The study also has some limitations. For example, we were unable to include breast cancer patients, in whom the chemobrain has been widely studied. In addition, the data available on the chemotherapy protocols that the patients had followed was only partial.

In conclusion, older patients are more vulnerable to chemotherapy toxicity and notably to CRCI.<sup>39</sup> This is problematic since the number of older patients with cancer is increasing, as is the number of elderly cancer patients with long-term survival.<sup>2</sup> Our findings suggest that pre-existing cognitive impairment and malnutrition are independent predictive factors of cognitive decline during chemotherapy in elderly cancer patients. The detection and management of these risk factors with a systematic MGA should be mandatory in this population before they start chemotherapy in order to help decision-making. Pain symptoms should also be carefully addressed.

## REFERENCES

1. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al: Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* 103:356–387, 2018
2. Pilleron S, Sarfati D, Janssen-Heijnen M, et al: Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. *Int J Cancer* 144:49–58, 2019
3. 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 Manage* 50:830–841, 2015
4. 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* 8:2654–2663, 2019
5. Bettio LEB, Rajendran L, Gil-Mohapel J: The effects of aging in the hippocampus and cognitive decline. *Neurosci Biobehav Rev* 79:66–86, 2017

6. 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* 12:703–708, 2011
7. Lange M, Rigal O, Clarisse B, et al: Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: a new challenge for oncologists. *Cancer Treat Rev* 40:810–817, 2014
8. Mandelblatt JS, Jacobsen PB, Ahles T: Cognitive effects of cancer systemic therapy: implications for the care of older patients and survivors. *J Clin Oncol* 32:2617–2626, 2014
9. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al: Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol* 30:1829–1834, 2012
10. Chatfield M, Matthews FE, Brayne C, et al: Using the Mini-Mental State Examination for tracking cognition in the older population based on longitudinal data. *J Am Geriatr Soc* 55:1066–1071, 2007
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198, 1975
12. Kalafat M, Hugonot-Diener L, Poitrenaud J: French standardization and range for the GRECO version of the “Mini Mental State” (MMS). *Revue de Neuropsychologie* 13(2), 209–236, 2003
13. Lawton MP, Brody EM: Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9:179–186, 1969
14. Herrmann N, Mittmann N, Silver IL, et al: A validation study of The Geriatric Depression Scale short form. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 11:457–460, 1996
15. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al: The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 15:116–122, 1999
16. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al: The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* 85:365–376, 1993
17. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, et al: Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA* 269:2386–2391, 1993
18. Veierød MB, Lydersen S, Laake P: *Medical statistics: in clinical and epidemiological research*. 2012
19. Scott NW, Fayers P, Aaronson NK, et al: *EORTC QLQ-C30 Reference Values Manual*. 2008
20. Janelains MC, Kesler SR, Ahles TA, et al: Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 26:102–113, 2014
21. Ouvrard C, Berr C, Meillon C, et al: Norms for standard neuropsychological tests from the French CONSTANCES cohort. *Eur J Neurol* 26:786–793, 2019

22. DeCarli C: Mild cognitive impairment: prevalence, prognosis, aetiology, and treatment. *The Lancet Neurology* 2:15–21, 2003
23. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study, Matthews F, Marioni R, et al: Examining the influence of gender, education, social class and birth cohort on MMSE tracking over time: a population-based prospective cohort study. *BMC Geriatr* 12:45, 2012
24. Wilson RS, Hebert LE, Scherr PA, et al: Educational attainment and cognitive decline in old age. *Neurology* 72:460–465, 2009
25. Wärnberg J, Gomez-Martinez S, Romeo J, et al: Nutrition, inflammation, and cognitive function. *Ann N Y Acad Sci* 1153:164–175, 2009
26. Bicakli DH, Ozveren A, Uslu R, et al: The effect of chemotherapy on nutritional status and weakness in geriatric gastrointestinal system cancer patients. *Nutrition* 47:39–42, 2018
27. Bruijnen CP, van Harten-Krouwel DG, Koldenhof JJ, et al: Predictive value of each geriatric assessment domain for older patients with cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 10:859–873, 2019
28. Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S, et al: Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 79:205–212, 2011
29. Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, et al: Association of Survival With Adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors After Colon Cancer Diagnosis: The CALGB 89803/Alliance Trial. *JAMA Oncol* 4:783–790, 2018
30. 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* 124:192–202, 2018
31. Hurria A, Togawa K, Mohile SG, et al: Predicting chemotherapy toxicity in older adults with cancer: a prospective multicenter study. *J Clin Oncol* 29:3457–3465, 2011
32. Libert Y, Dubruille S, Borghgraef C, et al: Vulnerabilities in Older Patients when Cancer Treatment is Initiated: Does a Cognitive Impairment Impact the Two-Year Survival? *PLoS ONE* 11:e0159734, 2016
33. Hart RP, Wade JB, Martelli MF: Cognitive impairment in patients with chronic pain: The significance of stress. *Current Science Inc* 7:116–126, 2003
34. van der Leeuw G, Ayers E, Leveille SG, et al: The Effect of Pain on Major Cognitive Impairment in Older Adults. *The Journal of Pain* 19:1435–1444, 2018
35. Kurita GP, Sjøgren P, Ekholm O, et al: Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioid-treated patients with cancer: a multinational study. *J Clin Oncol* 29:1297–1303, 2011
36. Marco CA, Mann D, Rasp J, et al: Effects of opioid medications on cognitive skills among Emergency Department patients. *Am J Emerg Med* 36:1009–1013, 2018

37. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bäckström V, et al: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment: MOCA: A BRIEF SCREENING TOOL FOR MCI. *Journal of the American Geriatrics Society* 53:695–699, 2005
38. Rambeau A, Beauplet B, Lavièc H, et al: Prospective comparison of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Mini Mental State Examination (MMSE) in geriatric oncology. *J Geriatr Oncol* 10:235–240, 2019
39. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, et al: Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol* 28:4434–4440, 2010



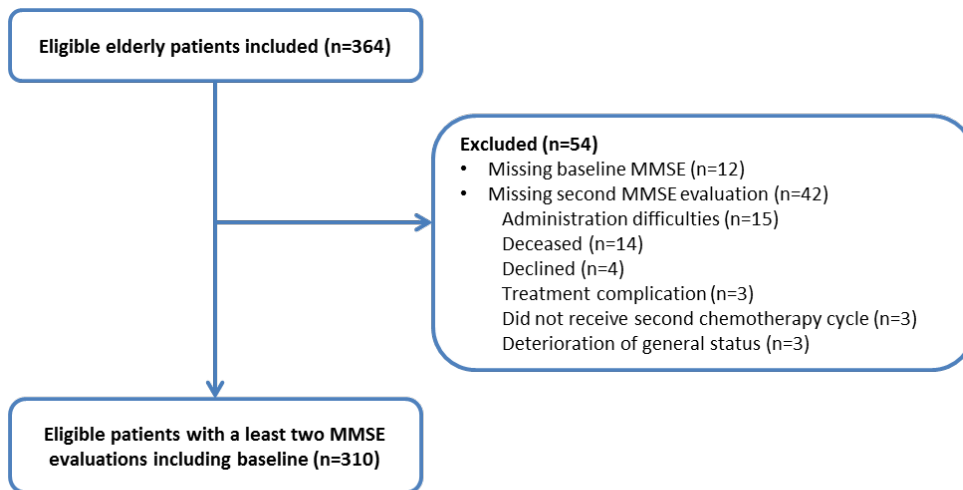


Figure1. Patient inclusions in study investigating cognitive impairment in older patients cancer receiving first-line chemotherapy. Abbreviations: MMSE, Mini-Mental State Examination .

**Table 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of Elderly Patients Receiving First-Line Chemotherapy (N = 310)**

Demographic and Clinical Characteristics	No.	%
<b>Median age, years (range)</b>	77.4 (70-93)	
≥ 80	96	31.0
<b>Sex</b>		
Male	183	59.0
Female	177	41.0
<b>ECOG performance status</b>		
0-1	234	77.2
2	52	17.2
3-4	17	5.6
<b>Living alone</b>	84	27.3
<b>Marital status</b>		
Single	12	3.9
Married	200	64.7
Widower	79	25.6
Divorced	18	5.8
<b>Education level</b>		
Pre-primary	64	20.7
Primary school certificate	151	48.9
Secondary studies	61	19.7
Higher studies	33	10.7
<b>Tumor site</b>		
NHL	97	31.3
Colon	83	26.8
Stomach	32	10.3
Lung	31	10.0
Pancreas	18	5.8
Prostate	16	5.2
Bladder	15	4.8
Ovary	14	4.5
Primary unknown	4	1.3
<b>Disease extension</b>		
<b>Solid tumors</b>	213	68.7
Localized	74	23.9
Metastatic	139	44.8
<b>NHL</b>	97	31.3
aaIPI score 0-1	56	18.1
aaIPI score 2-3	41	13.2

Abbreviations: ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group; NHL, Non-Hodgkin's Lymphoma; aaIPI, age-adapted International Prognostic Index.

**Table 2. Baseline Multidimensional Geriatric Assessment Data for all Eligible Patients (N = 310)**

Baseline Geriatric Evaluation	Normal score		Abnormal score		Missing		Median	Range
	No.	%	No.	%	No.	%		
<b>MMSE</b>	224	72.3	86	27.7	0	0	27.5	9 to 30
<b>GDS 15</b>	167	53.9	137	44.2	6	1.9	5	0 to 13
<b>IADL</b>	86	27.8	223	71.9	1	0.3	6	0 to 8
<b>MNA</b>	111	35.8	195	62.9	4	1.3	21.5	6 to 28

**Abbreviations:** MMSE, Mini-Mental Status Examination; GDS 15, Geriatric Depression Scale; IADL, Instrumental Activities in Daily Living; MNA, Mini Nutritional Assessment.

\*Abnormal scores defined as: MMSE: age and education-adjusted cut-off point; GDS15  $\geq$  6; IADL  $\leq$  7; MNA  $\leq$  23.5.

**Table 3. Baseline Scores for the EORTC QLQ-C30 (N = 310) and reference values**

	Study sample			Reference values*	
	No.	Mean	SD	Mean	SD
<b>EORTC QLQ-C30</b>					
<b>Global health status/QoL</b>	304	57.2	20.2	60.6	25.1
<b>Physical functioning</b>	305	74.8	22.7	72.1	25.4
<b>Role Functioning</b>	304	69.4	33.0	70.7	34.1
<b>Emotional functioning</b>	305	73.5	22.8	76.1	23.2
<b>Cognitive functioning</b>	305	77.6	23.6	81.0	22.4
<b>Social functioning</b>	303	81.6	26.7	78.2	28.2
<b>Fatigue</b>	305	38.3	28.8	35.7	29
<b>Nausea and vomiting</b>	305	7.8	18.0	9.1	19.2
<b>Pain</b>	305	25.6	31.7	25.9	30.5
<b>Dyspnoea</b>	305	24.8	30.3	23.1	29.6
<b>Insomnia</b>	303	30.2	3.7	26.4	31.3
<b>Appetite loss</b>	304	34.0	37.5	22.4	33.2
<b>Constipation</b>	302	22.7	33.1	21.7	31.2
<b>Diarrhoea</b>	302	13.2	26.9	8.9	20.7
<b>Financial difficulties</b>	303	2.4	10.6	8.5	20.6

\*EORTC references values for all cancer patients  $\geq$  70 years

From Scott NW et al: EORTC QLQ-C30 Reference Values Manual 2008.

**Abbreviations:** EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire.

**Table 4. Factors associated with MMSE impairment during chemotherapy (N = 310)**

Factor	Univariate			Multivariate		
	OR	95 % CI	P	OR.	95 % CI	P
<b>Age (years)</b>			0.353			0.372
<80	1 (reference)					
≥ 80	0.74	0.38-1.40		0.72	0.35-1.48	
<b>Sexe</b>			0.603			0.632
Male	1 (reference)					
Female	1.17	0.65-2.10		1.18	0.60-2.32	
<b>ECOG performance status</b>				Excluded		
0-1	1 (reference)					
2	1.45	0.70-3.02	0.314			
3-4	2.02	0.67-6.06	0.210			
<b>Living alone</b>			0.029			0.097
No	1 (reference)					
Yes	2.33	1.09-4.99		2.02	0.88-4.65	
<b>Disease extension</b>			0.494	Excluded		
Localized / IPI 0-1	1 (reference)					
Metastatic / IPI 2-3	1.23	0.68-2.21				
<b>MMSE at baseline *</b>			0.048			0.022
Normal	1 (reference)			1 (reference)		
Abnormal	2.07	1.09-4.31		2.58	1.14-5.84	
<b>GDS15</b>			0.089	Excluded		
< 6	1 (reference)					
≥ 6	1.66	0.93-2.98				
<b>IADL</b>			0.099	Excluded		
> 7	1 (reference)					
≤ 7	1.82	0.89-3.71				
<b>MNA</b>			0.031			0.021
> 23.5	1 (reference)					
≤ 23.5	1.91	1.21-3.24		1.87	1.18-3.58	
<b>EORTC QLQ-C30</b>						
<b>Global health status/QoL</b>	0.80	0.65-0.97	0.029	0.81	0.65-1.00	0.054
<b>Physical functioning</b>	0.77	0.62-0.95	0.016	0.77	0.59-0.98	0.048
<b>Role Functioning</b>	0.79	0.65-0.96	0.017	0.82	0.66-1.03	0.087
<b>Emotional functioning</b>	0.81	0.67-0.98	0.034	0.82	0.68-0.93	0.020
<b>Cognitive functioning</b>	0.87	0.73-1.05	0.162	Excluded		
<b>Social functioning</b>	0.77	0.64-0.92	0.004	0.80	0.67-0.97	0.021
<b>Fatigue</b>	1.21	0.98-1.50	0.075	1.17	0.92-1.47	0.198
<b>Nausea and vomiting</b>	0.80	0.39-1.65	0.548	Excluded		
<b>Pain</b>	1.81	1.27-2.59	0.001	1.77	1.21-2.59	0.003
<b>Dyspnoea</b>	0.99	0.74-1.32	0.933	Excluded		
<b>Insomnia</b>	1.28	0.92-1.80	0.146	Excluded		
<b>Appetite loss</b>	1.25	0.90-1.75	0.183	Excluded		
<b>Constipation</b>	1.28	0.71-2.29	0.412	Excluded		
<b>Diarrhoea</b>	0.87	0.44-1.73	0.695	Excluded		
<b>Financial difficulties</b>	0.87	0.73-1.05	0.164	Excluded		

**Abbreviations:** IPI, International Prognostic Index; MMSE, Mini-Mental Status Examination; GDS 15, Geriatric Depression Scale; IADL, Instrumental Activities in Daily Living; MNA, Mini Nutritional Assessment; EORTC QLQ-C30, European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire.

\*Abnormal scores defined with age and education-adjusted cut-off point.

### **3. Programme de stimulation cognitive informatisé pour améliorer les troubles cognitifs chimio-induits des patients atteints de cancer : un essai contrôlé randomisé.**



**Introduction :** Il n'existe actuellement aucune prise en charge spécifique pour les troubles cognitifs chimio-induits. Or, il s'agit d'un effet secondaire fréquent avec un impact négatif sur la qualité de vie. Nous avons mené un essai contrôlé randomisé à trois bras pour évaluer l'impact d'une stimulation cognitive informatisée sur la plainte cognitive, la cognition objective, la qualité de vie et les symptômes anxio-dépressifs chez des patients atteints de cancer traités par chimiothérapie.

**Matériels/Méthodes:** Les patients présentant des troubles cognitifs pendant ou dans les 5 ans suivant la fin de la chimiothérapie ont été randomisés dans l'un des trois groupes: stimulation cognitive informatisée avec un neuropsychologue (groupe expérimental A), cahiers d'exercices cognitifs à domicile (groupe contrôle actif B) ou suivi téléphonique (groupe contrôle actif C), avec pour chaque groupe 9 séances sur 3 mois. La plainte cognitive a été évaluée par l'auto-questionnaire FACT-Cog, la cognition objective par des tests neuropsychologiques, la qualité de vie par le FACT-General et la dépression et l'anxiété par des tests psychologiques. Le critère d'évaluation principal était la proportion de patients présentant une amélioration d'au moins 7 points du score de déficience cognitive perçue (PCI) du FACT-Cog.

**Résultats:** Parmi les 167 patients inclus (âge médian de 51 ans, 96 % de femmes), le groupe A avait la plus forte proportion de patients avec une amélioration d'au moins 7 points du PCI (75 %), suivi des groupes B (59 %) et C (57 %), mais la différence n'était pas statistiquement significative ( $p = 0,13$ ). La différence moyenne du score PCI était significativement plus élevée dans le groupe A ( $p = 0,02$ ), qui a également montré une amélioration significative des capacités cognitives perçues ( $p < 0,01$ ) et une amélioration significative de la mémoire de travail ( $p = 0,03$ ). Il a été mis en évidence une amélioration significative de la sous-échelle de qualité de vie du FACT-Cog ( $p = 0,01$ ), mais pas du FACT-General. Le groupe A a également montré une amélioration significative des symptômes de dépression ( $p = 0,03$ ).

**Conclusion :** Notre programme de stimulation cognitive informatisé a permis d'améliorer la plainte cognitive et la mémoire de travail. Il était également associé à une meilleure qualité de vie en lien avec les troubles cognitifs et à des niveaux de dépression plus faibles.

# Cognitive Rehabilitation Program to Improve Cognition of Cancer Patients Treated With Chemotherapy: A 3-Arm Randomized Trial

Mélanie Dos Santos, MSc, MD <sup>1,2,3</sup>; Isabelle Hardy-Léger, MSc<sup>5</sup>; Olivier Rigal, MD<sup>6</sup>; Ildir Licaj, MSc<sup>1,3,7</sup>; Sarah Dauchy, MD<sup>5</sup>; Christelle Levy, MD<sup>2</sup>; Sabine Noal, MD<sup>2</sup>; Carine Segura, MD<sup>2</sup>; Corinne Delcambre, MD<sup>2</sup>; Djelila Allouache, MD<sup>2</sup>; Aurélie Parzy, MD<sup>2</sup>; Jérôme Barriere, MD<sup>8</sup>; Thierry Petit, MD<sup>9</sup>; Marie Lange, MSc, MD <sup>1,3,7</sup>; Aurélie Capel, MSc<sup>1</sup>; Bénédicte Clarisse, PharmD, PhD<sup>1</sup>; Jean Michel Grellard, MSc<sup>1</sup>; Johan Lefel, MSc<sup>6</sup>; and Florence Joly, MD, PhD<sup>1,2,3,4,7</sup>

**BACKGROUND:** There is no treatment for cancer-related cognitive impairment, an important adverse effect that negatively impacts quality of life (QOL). We conducted a 3-arm randomized controlled trial to evaluate the impact of computer-assisted cognitive rehabilitation (CR) on cognition, QOL, anxiety, and depression among cancer patients treated with chemotherapy. **METHODS:** Patients who reported cognitive complaints during or after completing chemotherapy were randomly assigned to 1 of 3 12-week CR programs: computer-assisted CR with a neuropsychologist (experimental group A), home cognitive self-exercises (active control group B), or phone follow-up (active control group C). Subjective cognition was assessed by the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog), objective cognition was assessed by neuropsychological tests, QOL was assessed by the FACT-General, and depression and anxiety were assessed by psychological tests. The primary endpoint was the proportion of patients with a 7-point improvement in the FACT-Cog perceived cognitive impairment (PCI) score. **RESULTS:** Among the 167 enrolled patients (median age, 51 years), group A had the highest proportion of patients with a 7-point PCI improvement (75%), followed by groups B (59%) and C (57%), but the difference was not statistically significant ( $P = .13$ ). Compared with groups B and C, the mean difference in PCI score was significantly higher in group A ( $P = .02$ ), with better perceived cognitive abilities ( $P < .01$ ) and a significant improvement in working memory ( $P = .03$ ). Group A reported higher QOL related to cognition (FACT-Cog QOL) ( $P = .01$ ) and improvement in depression symptoms ( $P = .03$ ). **CONCLUSIONS:** These results suggest a benefit of a computer-based CR program in the management of cancer-related cognitive impairment and complaints. *Cancer* 2020;0:1-9. © 2020 The Authors. *Cancer* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of American Cancer Society. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

**KEYWORDS:** cancer, chemotherapy, cognitive impairment, cognitive rehabilitation, supportive care.

## INTRODUCTION

Cancer-related cognitive impairment (CRCI) affects various domains of cognition, such as working memory, attention, and executive function.<sup>1,2</sup> This phenomenon is known as “chemobrain,” and it has been studied primarily in breast cancer patients.<sup>3</sup> Cancer-related objective cognitive dysfunction affects approximately 30% of cancer patients, but cognitive complaints comprise one of the most important symptoms reported.<sup>4</sup> Up to 75% of cancer patients report cognitive complaints during or after chemotherapy, according to the few longitudinal studies conducted.<sup>4-8</sup> Due to improvements in therapeutic management and life expectancy among long-term cancer survivors, the negative impact of chemobrain on posttreatment quality of life (QOL) remains an emerging area of research, and there is a high demand among patients for specific management of these symptoms.<sup>4</sup> Currently, no medication has been clearly established to prevent or manage CRCI, and the benefits of cognitive intervention programs need to be confirmed.<sup>9</sup> Despite the lack of standardized methods and large studies, cognitive intervention programs appear promising, with some demonstrating improvements in cognitive complaints.<sup>10-13</sup> However, additional data are required to establish the efficacy of such programs, particularly

**Corresponding Author:** Mélanie Dos Santos, MSc, MD, Centre François Baclesse, Clinical Research Department, 3 Avenue du Général Harris, 14000 Caen, France (m.dossantos@baclesse.unicancer.fr).

<sup>1</sup>Clinical Research Department, Centre François Baclesse, Caen, France; <sup>2</sup>Department of Medical Oncology, Centre François Baclesse, Caen, France; <sup>3</sup>INSERM U1086, ANTICIPE, Caen, France; <sup>4</sup>Unicaen University Normandy, Caen, France; <sup>5</sup>Department of Psycho-Oncology, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France; <sup>6</sup>Department of Medical Oncology, Centre Henri-Becquerel, Rouen, France; <sup>7</sup>Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, Caen, France; <sup>8</sup>Department of Medical Oncology, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France; <sup>9</sup>Department of Medical Oncology, Centre Paul Strauss, Strasbourg, France

Presented in poster form at the 2019 ASCO Annual Meeting; May 31 to June 4, 2019; Chicago, Illinois.

We acknowledge the Northwest Data Center for managing the data. We also thank all of the patients who participated in the study.

Clinical Trial registration number: NCT01788618.

**DOI:** 10.1002/cncr.33186, **Received:** June 2, 2020; **Revised:** July 2, 2020; **Accepted:** July 22, 2020, **Published online** Month 00, 2020 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

because the few randomized studies that have been performed had small samples and/or no active control group.<sup>12,14-18</sup> Moreover, some of the intervention studies are cognitive training programs. By definition, cognitive rehabilitation (CR) includes not only cognitive training, but also individualized intervention that focuses on a particular patient's needs and goals.

We conducted a 3-arm randomized controlled trial (RCT) with 2 active control arms to evaluate the impact of computer-assisted CR on subjective and objective cognition, QOL, anxiety, and depression among cancer patients treated with chemotherapy and reporting cognitive complaints.

## MATERIALS AND METHODS

### **Participants**

This longitudinal, multicenter RCT recruited patients from 5 French centers. Eligible patients were diagnosed with solid or hematological cancer, were  $\leq 18$  years of age, had been treated with sequential chemotherapy, were in remission or in the midst of a therapeutic break, reported cognitive complaint (during or within 5 years of chemotherapy completion), and were able to read and write French fluently. Exclusion criteria were as follows: known primary or secondary central nervous system tumor, history of childhood cancer, noncontrolled psychiatric disorders, inability to perform cognitive tests, documented alcohol or drug abuse, and use of opioids or grade 3 analgesics. Patients were recruited during medical consultations (chemotherapy, supportive care, or monitoring with their doctor), and if a cognitive complaint was identified, they were referred to a neuropsychologist at their center. Only those with a Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog) QOL subscale score of  $\geq 4/16$  were selected to ensure that patients with complaints impacting their QOL were included in the study.

All participants provided written informed consent. This RCT was approved by a local ethics committee and the French Health Authority (ID-RCB: 2011-A00077-34) and was conducted according to the provisions of the Declaration of Helsinki.

### **Study Design**

Participants were randomly assigned using nQuery's mixed block size in a 1:1:1 ratio to computer-assisted CR with a neuropsychologist (experimental group A) or 1 of the 2 active control groups: home cognitive self-exercises (control group B) or phone follow-up (control group C). Randomization was stratified according to time since

chemotherapy completion (1-18 months and 18 months to 5 years), type of tumor, and institution.

### **Experimental group A: computer-assisted cognitive rehabilitation with a neuropsychologist**

Computer-assisted CR was performed using RehaCom software (<http://www.rehacom.fr>), a modular interactive program designed to train cognitive abilities. The system design includes compensatory strategies, controlled stimuli, and immediate feedback to train and improve attention, memory, visuospatial processing, and executive functions, all of which are usually impacted by chemotherapy. The neuropsychologist could choose some modules according to the specific deficits of each patient, meaning that deficits could be targeted and specifically trained. The program is autoadaptive, so the activity could become easier or more difficult depending on the performance of the patient. Participants completed 9 standardized sessions (45-60 minutes) over 3 months at their institution in the presence of a neuropsychologist who could advise and encourage them during the exercises and give them feedback at the end of the session on the progress made.

### **Active control group B: home cognitive self-exercises**

Participants were given a workbook and were instructed to perform the exercises therein for 9 standardized sessions (30-60 minutes per week) over 3 months. The workbook proposed 8 different exercises to work different cognitive domains, including memory and executive functions. Participants were called every month to ensure that the exercises were performed and to provide motivation for completing them. The completed workbook was collected at the end of the CR program.

### **Active control group C: phone follow-up**

Participants were called 9 times over 3 months; standardized questions were used to collect information on the evolution of cognitive disorders and their impact on each participant's daily life.

## **Measurements**

### **Subjective cognitive assessment**

Cognitive complaints were evaluated using the French version of the FACT-Cog, which had good internal consistency reliability (Cronbach's  $\alpha = 0.74-0.91$ ).<sup>19,20</sup> This 37-item self-administered questionnaire evaluates memory, attention, concentration, language, and thinking abilities in cancer patients<sup>21</sup> and contains 4 subscales: perceived cognitive impairment (PCI) (Cronbach's  $\alpha =$

0.91), perceived cognitive abilities (PCA) (Chronbach's  $\alpha = 0.90$ ), impact on QOL (Chronbach's  $\alpha = 0.88$ ), and comments from others (Chronbach's  $\alpha = 0.74$ ). It includes negatively and positively worded items. Negatively worded items are reverse-scored to create subscale scores, with higher scores reflecting fewer cognitive problems and better QOL. FACT-Cog PCI score was used as the primary measure of subjective cognition.

### Objective cognitive assessment

A neuropsychologist performed a standardized battery of tests evaluating the following cognitive domains: Grober and Buschke test for anterograde episodic memory,<sup>22</sup> D2 test for attention and concentration,<sup>23</sup> verbal fluency test,<sup>24</sup> Trail Making Test for executive functioning and processing speed,<sup>25</sup> and Wechsler Adult Intelligence Scale IV (WAIS IV) for working memory and short-term memory.<sup>26</sup>

### Quality of life and fatigue assessment

QOL was evaluated using the 28-item FACT-General (Chronbach's  $\alpha = 0.9$  for the global FACT-G scale and  $>0.75$  for subscales)<sup>27</sup> which assesses four dimensions of QOL (physical, functional, emotional, and social well-being).<sup>28</sup> Symptoms of fatigue were measured with the 20-item FACT-Anemia (Chronbach's  $\alpha = 0.96$ ).<sup>29</sup>

### Anxiety and depression assessment

The Spielberger State-Trait Anxiety Inventory<sup>30</sup> and the Center for Epidemiologic Studies Depression Scale<sup>31</sup> were used to assess anxiety and depression, respectively, with higher scores representing higher levels of anxiety or depression.

### Data Collection

Subjective and objective cognitive assessments were completed at baseline (T0) and at the end of the CR program 3 months later (T3) at the center with the neuropsychologist. A subjective cognitive assessment was also completed 1 month (T1) and 2 months (T2) after initiating the CR program.

### Endpoints

The primary endpoint was the proportion of participants showing a 7-point improvement in the FACT-Cog PCI score (range, 0-72) in group A compared with groups B or C, between T0 and T3. The choice of 7 points is based on some data, and a variation of 10% seems clinically important.<sup>32</sup> Data from 24 (14%) participants could not be analyzed for the primary

endpoint because cognitive complaints were not assessed at T3 for 7 (13%) participants from group A, 10 (21%) participants from group B, and 5 (9%) participants from group C.

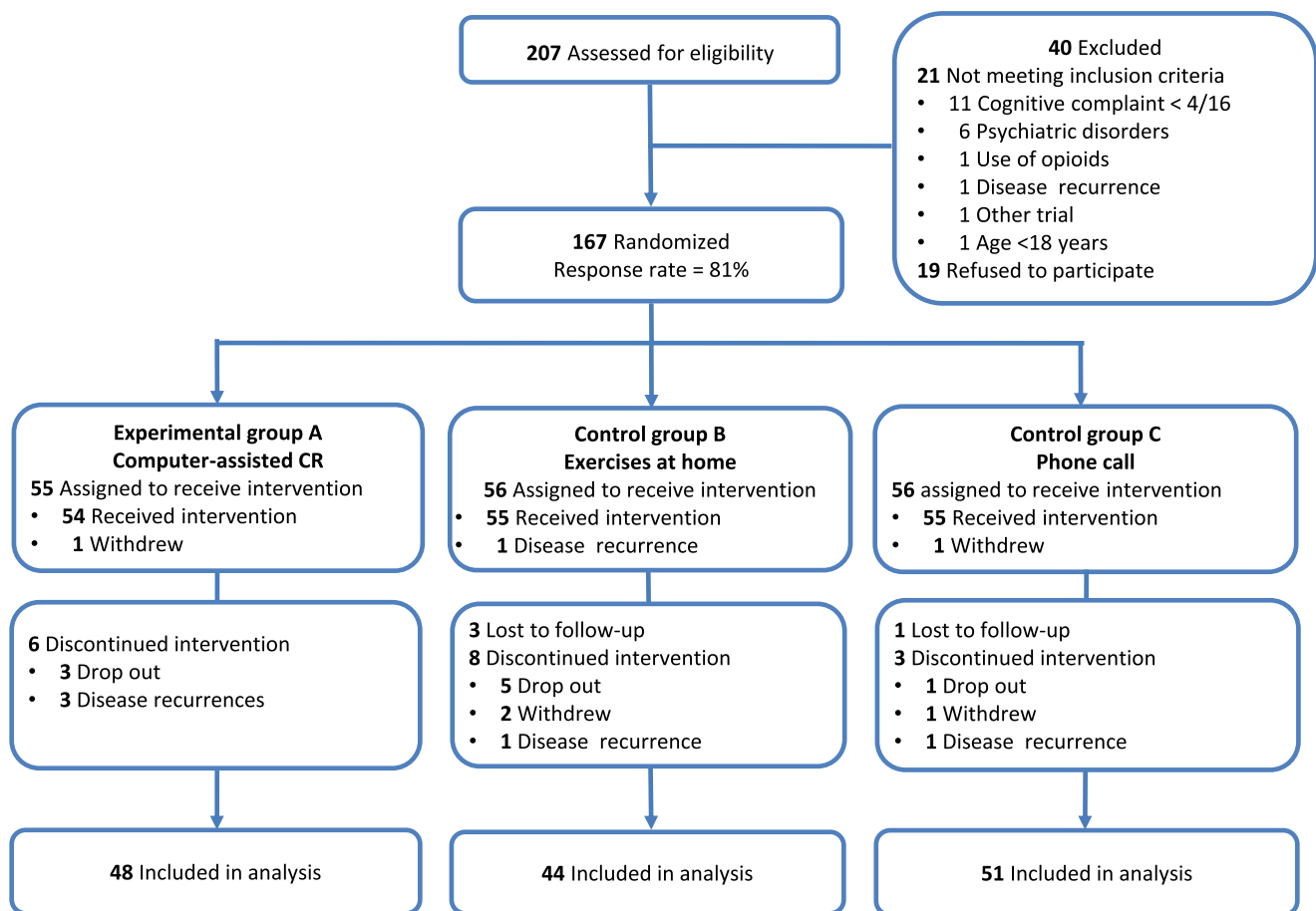
The main secondary endpoints were: improvement of objective cognition and QOL. The relationships between subjective and objective cognition and between cognitive impairment and QOL, as well as the evolution of cognitive scores, were also evaluated.

### Statistical Analysis

Sample size calculations were based on 2-by-2 comparisons of the primary endpoint, a 7-point improvement in FACT-Cog PCI score between T0 and T3. The bilateral Fisher's exact test at  $\alpha = 0.05/3 = 0.017$  and  $\beta = 0.2$  was considered to account for multiple test correction. We assumed that the proportion of participants with a 7-point improvement in the FACT-Cog PCI score would be 75% in experimental group A and 40% and 5% in control groups B and C, respectively. In this context, 46 patients per group were required. To compensate for potential dropouts, we increased this number by 20% and planned to include 56 patients per group, for a total of 168 patients. The Kolmogorov-Smirnov test was used to test for normality of the distributions. Normally distributed continuous data were expressed as mean values ( $\pm$ SD). Differences between groups were analyzed for statistical significance using a paired *t* test, Kruskal-Wallis test, chi-square test, or Fisher's exact test as appropriate. Categorical variables were reported as percentages. We further used a repeated measures mixed model, with the patient as the "cluster variable," using the normally distributed PCI as the main outcome and the group and interaction group\*time to reflect the changes over time. The model was stratified by center and contrast, and margins were used in Stata version 15 (Stata Corp., College Station, Texas). We performed complete case analyses after describing the pattern of missing data.

## RESULTS

Between September 2012 and July 2017, 167 patients were enrolled in the RCT: 55 in group A, 56 in group B, and 56 in group C (Fig. 1). Baseline demographic and clinical characteristics were well balanced between the 3 groups, without statistically significant differences (Table 1). The median age was 51 years, 96% of participants were women, and 140 (84%) participants had breast cancer, including 98 (70%) with previous hormone



**Figure 1.** CONSORT flow diagram. CR, cognitive rehabilitation.

therapy. Only 15 (9%) participants had metastatic disease. The median time from chemotherapy completion was 10.6 months (range, 6.0-18.2 months). The completion rate of all 9 sessions was 87% for group A, 72% for group B, and 84% for group C.

At baseline (T0), the 3 groups had comparable FACT-Cog PCI scores (Table 2). The proportion of participants with a 7-point improvement in PCI scores between T0 and T3 was highest in group A (75%), followed by group B (59%) and group C (57%). However, the difference between these groups did not reach statistical significance ( $P = .12$  between groups A and B;  $P = .09$  between groups A and C). Nevertheless, the mean difference in PCI scores between T0 and T3 was statistically significant in group A compared with groups B and C ( $P = .02$ ), with differences in scores of 16, 11, and 9, respectively (group A versus B,  $P = .049$ ; group A versus C,  $P = .009$ ), whereas the difference in scores was not statistically significant between groups B and C ( $P = .62$ ). Moreover, there was a linear increase in FACT-Cog PCI scores over

time for group A that was not observed in group B or C ( $P$  trend = .01). Group A also reported better scores in the other FACT-Cog subscales: PCA scores improved significantly, with a mean difference in scores between T0 and T3 of 5.3 in group A, compared with 1.8 and 2.7 for groups B and C, respectively ( $P < .01$ ). CR also had a significant impact on the FACT-Cog QOL score in group A (5.1 vs 2.6 and 3.8, respectively,  $P = .01$ ). Hormone therapy was not associated with any FACT-Cog subscale scores. There was also no link between completion rate and FACT-Cog PCI scores.

Results of objective cognitive assessments showed a positive impact of CR on working memory, with significant improvement in group A ( $P = .03$ ) and a significant relation between 7-point improvement in PCI scores and working memory with higher scores of working memory (+0.9; 95% CI, 0.6-1.21;  $P = .04$ ). No significant difference was demonstrated for the other domains of objective cognition.

Participants in group A also presented improved depression scores compared with groups B and C ( $P = .03$ )



**TABLE 1.** Baseline Characteristics of Study Participants

Participant Characteristics	Group A: Computerized CR (n = 55)	Group B: Exercises at Home (n = 56)	Group C: Phone Call (n = 56)
Age, y, median (range)	51.7 (35-72)	50.9 (28-78)	50.7 (24-77)
Sex, n (%)			
Women	53 (96.4)	53 (94.6)	54 (96.4)
Men	2 (3.6)	3 (5.4)	2 (3.6)
Education level, n (%)			
Primary school	4 (7.3)	3 (5.4)	2 (3.6)
Middle school	8 (14.55)	9 (16.1)	10 (17.8)
High school	8 (14.55)	11 (19.6)	9 (16.1)
University	28 (50.9)	25 (44.6)	31 (55.4)
Unknown	7 (12.7)	8 (14.3)	4 (7.1)
Cancer variables			
Cancer type, n (%)			
Breast	47 (85.5)	48 (85.7)	45 (80.3)
Digestive	4 (7.3)	2 (3.6)	1 (1.8)
Hematologic	2 (3.6)	3 (5.35)	2 (3.6)
Urologic/Gynecologic	1 (1.8)	3 (5.35)	7 (12.5)
Other	1 (1.8)	0	1 (1.8)
Presence of metastases, n (%)	7 (12.7)	2 (3.6)	6 (10.7)
Time since chemotherapy completion, mo, median (range)	11.7 (7.7-18.3)	9.5 (6.2-20.8)	10.5 (5.7-19.3)
Prior anticancer therapies			
Surgery, n (%)	50 (90.9)	51 (91.1)	51 (91.1)
Radiotherapy, n (%)	44 (80.0)	43 (76.8)	45 (80.3)
Hormone therapy, n (%)	29 (51.8)	37 (66.1)	32 (57.1)
Patient-reported outcomes			
FACT-Cog, mean (SD)			
PCI	33.2 (13.2)	35.4 (15.6)	34.1 (13.6)
PCA	11.0 (5.0)	12.2 (4.5)	11.2 (4.3)
FACT impact on QOL	6.0 (4.0)	6.8 (3.6)	5.9 (3.4)
FACT comments from others	11.5 (4.3)	12.3 (3.5)	11.9 (3.9)
Depression CES-D, mean (SD)	21.7 (9.9)	20.4 (9.7)	22.4 (9.1)
Anxiety STAI-Trait, mean (SD)	45.6 (12.1)	45.4 (11.5)	47.5 (10.4)
Fatigue FACT-An, mean (SD)	50.2 (12.2)	50.1 (12.4)	46.7 (13.5)
QOL FACT-G, mean (SD)	71.2 (15.2)	70.3 (15.4)	67.4 (14.8)

Abbreviations: CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CR, cognitive rehabilitation; FACT-An, Functional Assessment of Cancer Therapy–Anemia; FACT-Cog, Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy–General; PCA, perceived cognitive abilities; PCI, perceived cognitive impairments; QOL, quality of life; STAI-Trait, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory.

(Table 3). There was no impact of CR on anxiety, fatigue, or any dimensions of the FACT-G.

Sensitivity analyses were performed by adjusting for age, education level, and baseline cognitive performance and did not change the results.

The effect sizes between T0 and T3 showed a strong impact of CR on cognitive functioning in group A, with an effect size of 0.49 on PCI score and 0.53 on working memory compared with group C (Fig. 2).

## DISCUSSION

This large, multicenter RCT investigated the impact of 3 months of computer-assisted CR on subjective and objective cognition in a sample of cancer patients reporting cognitive complaints during or after chemotherapy completion. The computer-assisted CR program led to an improvement in all of the subjective FACT-Cog subscales, which evaluate cognitive complaints and their impact on QOL. There was also a positive impact on objective

cognition, specifically with improved working memory, and lower levels of depression.

The primary endpoint was defined as the proportion of patients with a 7-point improvement in the FACT-Cog PCI score (range, 0-72) between T0 and T3. This corresponded to an improvement of 10%, which seems clinically important, but no cutoff had been clearly established at the time of our study. The primary endpoint did not reach statistical significance, although the proportion of patients with a 7-point improvement in PCI score was higher among group A participants, who received computer-assisted CR (75% vs 59% and 57% in groups B and C, respectively). A recent work estimated that 7.4 is a clinically important difference for the PCI postintervention in cancer survivors with cognitive impairment after adjuvant chemotherapy.<sup>33</sup> Using this definition instead of the proportion of patients, we found a clear mean difference in PCI score with significant results: a 16-point improvement in experimental group A, which was well above the clinically important

**TABLE 2.** Mean Scores for Subjective Cognition With FACT-Cog Assessment

	Group A: Computerized CR (n = 48)	Group B: Exercises at Home (n = 44)	Group C: Phone Call (n = 51)	<i>P</i> <sup>a</sup>
PCI T0	33.2 (13.2)	35.4 (15.6)	34.1 (13.6)	.66
PCI T1	40.8 (11.8)	44.0 (16.1)	44.4 (12.2)	
PCI T2	47.5 (11.8)	47.4 (17.1)	44.2 (12.5)	
PCI T3 <sup>b</sup>	49.0 (12.9)	45.2 (16.5)	43.5 (12.9)	
7-Point improvement in PCI score between T0 and T3, n (%) <sup>b</sup>	36 (75.0)	26 (59.1)	29 (56.9)	.13
PCI: difference between T0 and T3 <sup>b</sup>	16.3 (14.7)	11.1 (14.8)	9.1 (12.6)	<b>.02</b>
PCA: difference between T0 and T3 <sup>b</sup>	5.3 (5.6)	1.8 (5.3)	2.7 (4.3)	<b>&lt;.01</b>
FACT impact on QOL: difference between T0 and T3 <sup>b</sup>	5.1 (5.4)	2.6 (4.1)	3.8 (3.9)	<b>.01</b>
FACT comments from others: difference between T0 and T3 <sup>b</sup>	2.7 (3.6)	1.0 (4.1)	1.6 (2.8)	<b>.05</b>

Abbreviations: CR, cognitive rehabilitation; FACT-Cog, Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function; PCA, perceived cognitive abilities; PCI, perceived cognitive impairments; QOL, quality of life; T0, baseline; T1, at 1 month; T2, at 2 months; T3, at the end of the 3-month program. All values are presented as mean (SD) unless noted otherwise.

<sup>a</sup>Kruskal-Wallis or Fisher’s exact test. Significant values appear in boldface type.

<sup>b</sup>Missing = 24 (14.4%).

**TABLE 3.** Mean Scores for Objective Cognition and Patient-Reported Outcomes

Domain	Test	Outcome Measure	Group A: Computerized CR (n = 48) Mean difference T0-T3 (SD)	Group B: Exercises at Home (n = 44) Mean difference T0-T3 (SD)	Group C: Phone call (n = 51) Mean difference T0-T3 (SD)	<i>P</i> <sup>a</sup>
Objective cognitive function						
Working memory	Digit span backward WAIS IV	Total score (max. 16)	1.3 (1.8)	1.1 (2.1)	0.4 (1.6)	<b>.03</b>
Short-term memory	Digit span forward WAIS IV	Total score (max. 16)	0.7 (1.9)	0.6 (1.4)	0.4 (1.6)	.54
Processing speed	TMT A	Speed	–3.3 (10.5)	0.0 (10.1)	–5.9 (13.5)	.04
		Total errors	–0.02 (0.5)	0.14 (0.7)	0.02 (0.5)	.60
Executive function	TMT B	Speed	–9.4 (25.3)	–6.0 (25.6)	–1.9 (22.9)	.15
		Total perseverative errors	–0.13 (0.7)	–0.1 (0.9)	0.07 (0.6)	.32
Verbal fluency	Verbal fluency	Total no. of animals	3.3 (6.8)	0.6 (6.9)	2.1 (6.4)	.22
		Total no. of words	1.0 (4.7)	1.9 (5.0)	0.8 (6.2)	.60
Attention	D2 test	GZ score	31.8 (53.2)	38.4 (86.2)	27.9 (48.3)	.46
		GZ-F score	35.7 (55.8)	38.6 (66.3)	28.4 (53.3)	.43
Episodic memory	Grober-Buschke	Free recall score (max. 16)	1.3 (2.3)	1.6 (2.2)	0.7 (2.1)	.13
		Delayed recall score (max. 16)	1.3 (2.2)	0.6 (1.7)	0.8 (1.8)	.35
Patient-reported outcomes						
Depression	CES-D	Total score (max. 60)	–6.5 (10.3)	–1.7 (7.9)	–2.3 (8.3)	<b>.03</b>
Anxiety	STAI-Trait	Total score (max. 80)	–1.9 (8.4)	–0.8 (8.3)	–2.0 (9.1)	.76
Fatigue	FACT-An	Total score (max. 80)	5.8 (11.9)	4.1 (10.6)	3.2 (12.2)	.59
QOL	FACT-G	Total score (max. 108)	5.4 (11.3)	4.2 (10.6)	3.7 (12.3)	.56
	Physical well-being	Total score (max. 28)	1.1 (4.5)	1.4 (4.0)	2.1 (4.6)	.55
	Social well-being	Total score (max. 28)	0.7 (3.9)	–0.5 (4.3)	–0.1 (3.5)	.36
	Emotional well-being	Total score (max. 24)	2.3 (4.7)	1.5 (3.6)	1.0 (4.2)	.37
	Functional well-being	Total score (max. 28)	1.7 (3.8)	1.2 (3.1)	0.5 (4.3)	.33

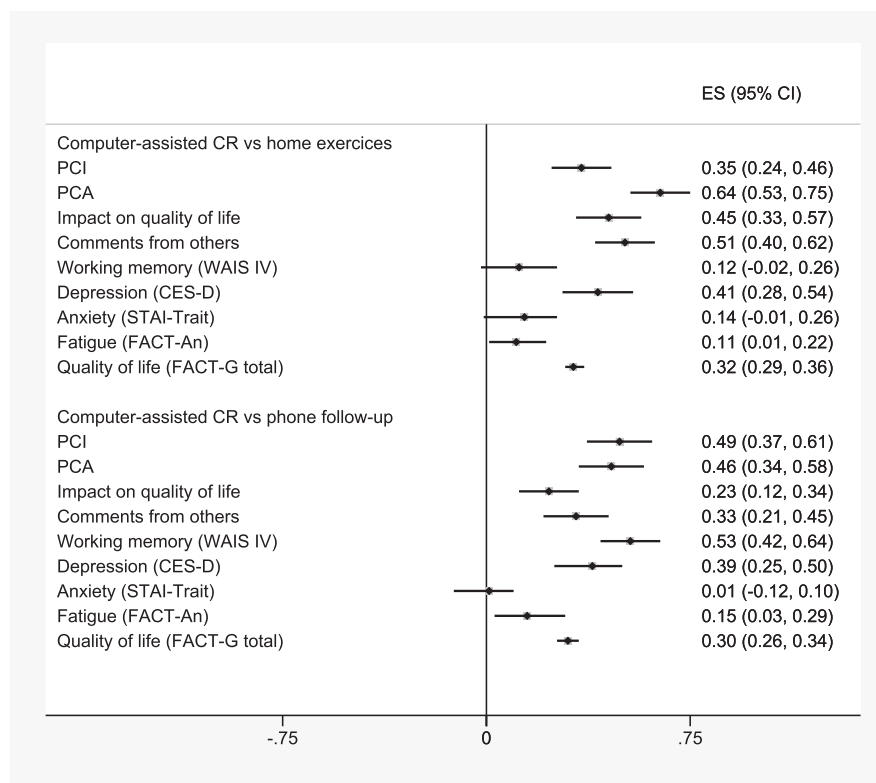
Abbreviations: CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CR, cognitive rehabilitation; FACT-An, Functional Assessment of Cancer Therapy–Anemia; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy–General; GZ, total number of marked items; GZ-F, net performance quality; max., maximum; QOL, quality of life; STAI-Trait, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; T0, at baseline; T3, at the end of the 3-month program; TMT, Trail Making Test; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale.

All values are presented as the mean (SD) difference between T0 and T3.

<sup>a</sup>Significant values appear in boldface type.

difference, compared with an 11-point improvement in the control group B, where participants performed home cognitive self-exercises ( $P = .049$ ) and a 9-point improvement for control group C, where participants received phone

follow-up ( $P = .009$ ). The other FACT-Cog subscales also showed statistically significant improvements in experimental group A, especially PCA scores ( $P < .01$ ) and QOL related to cognition ( $P = .01$ ).



**Figure 2.** Forest plot of effect sizes and 95% CIs for computer-assisted cognitive rehabilitation compared with the 2 active control groups. CES-D, Center for Epidemiologic Studies Depression Scale; CR, cognitive rehabilitation; ES, effect size; FACT-An, Functional Assessment of Cancer Therapy–Anemia; FACT-G, Functional Assessment of Cancer Therapy–General; PCA, perceived cognitive abilities; PCI, perceived cognitive impairments; STAI-Trait, Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale.

Our study confirms the results of 2 recent RCTs that evaluated computer-assisted CR and used the mean difference in PCI score as the primary endpoint, both of which showed a positive impact of the intervention on cognitive complaints.<sup>14,15</sup> However, our study is the only one in the literature to include active control groups. The bias linked to wait-list groups is well documented in cognitive behavioral therapy, as these groups lead to bigger effect size estimates.<sup>34,35</sup> Using an intervention in our control groups allowed us to limit the overestimation of the intervention effect and make our results robust and closer to reality.

We found a statistically significant improvement in working memory, as evaluated with the Digit Span Backward of the WAIS IV. Alteration of working memory induces daily difficulties, and our results hold promise for easing them.<sup>36</sup> Our results confirm those of small previous studies. Like us, Cherrier et al<sup>18</sup> used the Digit Span Backward in an RCT that included 12 patients in the experimental group and 16 patients in a wait-list group and found significant results of improved working memory. Von Ah et al<sup>12</sup> also found improvements in memory

performance among 82 breast cancer survivors after 6 to 8 weeks of memory or processing intervention compared with a wait-list group. However, memory scores were evaluated by the Rey Auditory Verbal Learning Test, which focuses more on episodic memory.<sup>37</sup> Some studies have not reported improvements in working memory after computer-assisted CR; however, these studies often used a suboptimal cognitive test to explore working memory. For example, Bray et al<sup>14</sup> conducted an RCT with 242 cancer patients with cognitive complaints after chemotherapy who were randomly assigned to computer-assisted CR or a control group and found no significant differences in objective cognitive assessment. The n-back test was used for working memory, which is commonly used in functional neuroimaging studies.<sup>38</sup> Some results have demonstrated that the n-back is not a pure measure of working memory, with no correlation between n-back performance and Digit Span Backward.<sup>39,40</sup> Mihuta et al<sup>15</sup> did not observe a significant difference in objective cognition among 76 patients allocated to a 4-week computer-assisted CR or wait-list group. Indeed, it was a very

short CR program with an online evaluation (test battery Webneuro), and the study sample was small.

Depression scores improved significantly in our experimental group A, confirming previous results of a negative association between PCI scores and depression.<sup>12,14</sup> By acting on cognitive complaints, CR improves depression symptoms. There was no significant difference in fatigue scores or global QOL. Although cognitive disorders can be associated with cancer-related fatigue, they remain a specific complaint.

Our study has some limitations. There was no long-term follow-up to determine whether the positive effect we observed was maintained over time. The impact of the presence of the neuropsychologist at CR sessions in the experimental group could also be questioned; on the other hand, this may have been a strength given that online CR programs make coaching achievable at home, which could improve feasibility in terms of resources, costs, and patient availability. Most of the participants had breast cancer, and 59% had received previous hormone therapy, the effect of which on cognition remains controversial.<sup>41,42</sup> In our study, hormone therapy did not affect cognitive functioning outcomes before or after the CR program. Finally, multiple test correction was performed for the primary analysis; however, several other statistical tests were performed, especially for objective cognition, possibly increasing the false-positive error rate.

Cancer-related cognitive impairment is a common adverse effect that remains a challenge for cancer patients. Our study is the first RCT with active control groups to show promising results for improving objective cognitive functioning, particularly working memory. It reinforces existing data on the beneficial effect of computer-assisted CR programs on cognitive complaints, QOL related to cognition, and depression symptoms. Computer-assisted CR appears to be an interesting option in the management of chemobrain for patients with cognitive complaints.

## FUNDING SUPPORT

This study was supported by Ligue Nationale Contre le Cancer.

## CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES

The authors made no disclosures.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

**Mélanie Dos Santos:** Data collection and assembly, data analysis and interpretation, writing-review and editing. **Isabelle Hardy-Léger:** Study conception and design, data collection and assembly. **Olivier Rigal:** Study conception and design, data collection and assembly. **Idlir Licaj:** Data analysis and interpretation, writing-review and editing. **Sarah Dauchy:** Data collection and assembly. **Christelle Levy:** Data collection and assembly.

**Sabine Noal:** Data collection and assembly. **Carine Segura:** Data collection and assembly. **Corinne Delcambre:** Data collection and assembly. **Djelila Allouache:** Data collection and assembly. **Aurélié Parzy:** Data collection and assembly. **Jérôme Barriere:** Data collection and assembly. **Thierry Petit:** Data collection and assembly. **Marie Lange:** Data collection and assembly. **Aurélié Capel:** Study conception and design, data collection and assembly. **Bénédicte Clarisse:** Study conception and design, project administration. **Jean Michel Grellard:** Study conception and design, project administration, quality control of data. **Johan Lefel:** Study conception and design, data collection and assembly. **Florence Joly:** Study conception and design, data collection and assembly, data analysis and interpretation, funding acquisition, writing-review and editing.

## REFERENCES

1. Myers JS. Cancer- and chemotherapy-related cognitive changes: the patient experience. *Semin Oncol Nurs.* 2013;29:300-307. doi:10.1016/j.soncn.2013.08.010
2. 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 Manage.* 2015;50:830-841. doi:10.1016/j.jpain symman.2015.06.019
3. Vardy J, Dhillon H. The fog hasn't lifted on "chemobrain" yet: ongoing uncertainty regarding the effects of chemotherapy and breast cancer on cognition. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123:35-37. doi:10.1007/s10549-009-0719-0
4. 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;8:2654-2663.
5. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer.* 2011;19:1647-1656. doi:10.1007/s00520-010-0997-4
6. Janelsins MC, Kohli S, Mohile SG, Usuki K, Ahles TA, Morrow GR. An update on cancer- and chemotherapy-related cognitive dysfunction: current status. *Semin Oncol.* 2011;38:431-438. doi:10.1053/j.semin oncol.2011.03.014
7. Brezden CB, Phillips K-A, Abdoell M, Bunston T, Tannock IF. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2000;18:2695-2701. doi:10.1200/JCO.2000.18.14.2695
8. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer.* 2004;100:2292-2299. doi:10.1002/cncr.20272
9. Chan RJ, McCarthy AL, Devenish J, Sullivan KA, Chan A. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer.* 2015;51:437-450. doi:10.1016/j.ejca.2014.12.017
10. 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;13:299-306. doi:10.1016/j.clbc.2013.02.004
11. Duan YP, Liang W, Guo L, Wienert J, Si GY, Lippke S. Evaluation of a web-based intervention for multiple health behavior changes in patients with coronary heart disease in home-based rehabilitation: pilot randomized controlled trial. *J Med Internet Res.* 2018;20:e12052. doi:10.2196/12052
12. Von Ah D, Carpenter JS, Saykin A, et al. Advanced cognitive training for breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat.* 2012;135:799-809. doi:10.1007/s10549-012-2210-6
13. Mihuta ME, Green HJ, Shum DHK. Efficacy of a web-based cognitive rehabilitation intervention for adult cancer survivors: a pilot study. *Eur J Cancer Care.* 2018;27:e12805. doi:10.1111/ecc.12805
14. 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;35:217-225. doi:10.1200/JCO.2016.67.8201
15. Mihuta ME, Green HJ, Shum DHK. Web-based cognitive rehabilitation for survivors of adult cancer: a randomised controlled trial. *Psychooncology.* 2018;27:1172-1179. doi:10.1002/pon.4615

16. Ercoli LM, Petersen L, Hunter AM, et al. Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial: cognitive rehabilitation intervention for breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2015;24:1360-1367. doi:10.1002/pon.3769
17. Damholdt M, Mehlsen M, O'Toole M, Andreasen R, Pedersen A, Zachariae R. Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints—a randomized controlled trial: web-based cognitive training for breast cancer survivors. *Psychooncology*. 2016;25:1293-1300. doi:10.1002/pon.4058
18. Cherrier MM, Anderson K, David D, et al. A randomized trial of cognitive rehabilitation in cancer survivors. *Life Sci*. 2013;93:617-622. doi:10.1016/j.lfs.2013.08.011
19. Joly F, Lange M, Rigal O, et al. French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function (FACT-Cog) version 3. *Support Care Cancer*. 2012;20:3297-3305. doi:10.1007/s00520-012-1439-2
20. Lange M, Heutte N, Morel N, Eustache F, Joly F, Giffard B. Cognitive complaints in cancer: the French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function (FACT-Cog), normative data from a healthy population. *Neuropsychol Rehabil*. 2016;26:392-409. doi:10.1080/09602011.2015.1036890
21. Wagner N, Sweet J, Butt Z, Lai JS, Cella D. Measuring patient self-reported cognitive function: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function instrument. *J Support Oncol*. 2009;7:W32-W39.
22. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Dev Neuropsychol*. 1987;3:13-36. doi:10.1080/87565648709540361
23. Brickenkamp R. Test d'Attention Concentrée: D2. Editions du Centre de Psychologie Appliquée; 1998.
24. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joanne Y. Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level [in French]. *Acta Neurol Belg*. 1990;90:207-217.
25. Reitan RM. Validity of trail making tests as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills*. 1958;8:271. doi:10.2466/PMS.8.7.271-276
26. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale. 4th ed. Pearson Assessment; 2008.
27. Costet N, Lapierre V, Benhamou E, Galès CL. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy General (FACT-G) in French cancer patients. *Qual Life Res*. 2005;14:1427-1432. doi:10.1007/s11136-004-5531-z
28. Winstead-Fry P, Schultz A. Psychometric analysis of the Functional Assessment of Cancer Therapy-General (FACT-G) scale in a rural sample. *Cancer*. 1997;79:2446-2452.
29. Cella D. The Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia (FACT-An) Scale: a new tool for the assessment of outcomes in cancer anemia and fatigue. *Semin Hematol*. 1997;34(suppl 2):13-19.
30. Spielberger SD. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory (STAI). Consulting Psychologists Press; 1983.
31. Radloff LS. The CES-D scale: a self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Meas*. 1977;1:385-401.
32. Cheung YT, Foo YL, Shwe M, et al. Minimal clinically important difference (MCID) for the functional assessment of cancer therapy: cognitive function (FACT-Cog) in breast cancer patients. *J Clin Epidemiol*. 2014;67:811-820. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.12.011
33. Bell ML, Dhillon HM, Bray VJ, Vardy JL. Important differences and meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog). *J Patient Rep Outcomes*. 2018;2. doi:10.1186/s41687-018-0071-4
34. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM, et al. Waiting list may be a nocebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130:181-192.
35. Zhu Z, Zhang L, Jiang J, et al. Comparison of psychological placebo and waiting list control conditions in the assessment of cognitive behavioral therapy for the treatment of generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2014;26:319-331.
36. Baddeley A. Working memory and language: an overview. *J Commun Disord*. 2003;36:189-208.
37. Rey A. L'Examen Clinique en Psychologie [in French]. Presses Universitaires de France; 1964.
38. Ragland JD, Turetsky BI, Gur RC, et al. Working memory for complex figures: an fMRI comparison of letter and fractal n-back tasks. *Neuropsychology*. 2002;16:370-379.
39. Miller KM, Price CC, Okun MS, et al. Is the n-back task a valid neuropsychological measure for assessing working memory? *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:711-717.
40. Jaeggi SM, Buschkuhl M, Perrig WJ, et al. The concurrent validity of the N-back task as a working memory measure. *Memory*. 2010;18:394-412.
41. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol*. 2010;28:1294-1300. doi:10.1200/JCO.2008.21.3553
42. Schilder CMT, Seynaeve C, Linn SC, et al. Self-reported cognitive functioning in postmenopausal breast cancer patients before and during endocrine treatment: findings from the neuropsychological TEAM side-study. *Psychooncology*. 2012;21:479-487. doi:10.1002/pon.1928



## V. DISCUSSION

### 1. Troubles cognitifs et observance

Dans la première étude menée chez des patients traités pour un cancer initiant un premier traitement par voie orale, il a été mis en évidence une association entre les performances cognitives et l'observance aux anticancéreux oraux, notamment la mémoire de travail, la mémoire des chiffres et la mémoire à court terme.

Par ailleurs, il existait un lien significatif entre l'âge et le fonctionnement cognitif global ainsi que la mémoire de travail globale. Ce lien était d'ailleurs plus marqué pour les patients âgés de 70 ans ou plus. Il existait également un impact négatif de la dépression sur l'observance.

Il semble donc important de dépister un déficit cognitif potentiel avant de commencer un traitement anticancéreux par voie orale, en particulier chez les personnes âgées.

Par ailleurs, un dépistage de la dépression avant le début du traitement oral semble très pertinent pour détecter un risque de non-observance et donc mettre en place un accompagnement supplémentaire, voire même modifier la stratégie thérapeutique.

Un des points qui peut être souligné est le faible taux de non-observance dans cette étude puisqu'il était de 10 %. Ce taux a peut-être été sous-estimé de par le caractère déclaratif de l'observance. En effet, cela pose la question du caractère subjectif de la mesure de l'observance par auto-questionnaire.

Néanmoins, il n'existe actuellement pas de gold standard pour l'évaluation de l'observance et l'auto-questionnaire reste la méthode la plus largement utilisée dans les études cliniques.<sup>250</sup> Par ailleurs, la moitié des patients avaient des troubles cognitifs légers, ce qui peut induire une difficulté supplémentaire pour se souvenir de l'oubli d'un médicament.

Dans l'étude, l'évaluation de l'observance a été faite à 1 et 3 mois après le début du traitement. Cette évaluation précoce peut surestimer le taux d'observance. Il serait intéressant de comparer ces résultats avec une évaluation à plus long terme de l'observance. Néanmoins, dans une autre étude évaluant l'observance à un traitement adjuvant oral par hormonothérapie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein, il était observé un taux d'observance globalement similaire à celui de notre étude (14 %).<sup>148</sup>

Il faut savoir que dans notre population, les patients avaient un cancer à un stade avancé avec plusieurs lignes de traitement ultérieures, et que le traitement anticancéreux oral a été souvent interrompu après quelques mois pour une progression ou une détérioration de l'état général. Enfin, un quart des patients a bénéficié d'un programme d'éducation thérapeutique, ce qui peut également augmenter le taux d'observance.

## **2. Troubles cognitifs et personnes âgées**

La seconde étude s'est intéressée aux patients âgés de 70 ans ou plus atteints de cancer, et notamment au risque de troubles cognitifs au cours d'une chimiothérapie de première ligne ainsi qu'aux facteurs prédictifs de ce déclin cognitif.

Il a été mis en évidence une dégradation des fonctions cognitives sous chimiothérapie de première ligne chez près de 20 % de ces patients âgés. Les facteurs prédictifs de ce déclin cognitif étaient les troubles cognitifs préexistants et la dénutrition. La détection et la prise en charge de ces facteurs de risque par une consultation d'oncogériatrie systématique semble donc primordiale dans cette population avant de débiter un traitement par chimiothérapie. L'état nutritionnel est devenu un domaine d'intérêt en oncologie. La dénutrition a été retrouvée comme facteur de risque d'effets secondaires liés au traitement ainsi que de mortalité, notamment chez les patients âgés traités pour un cancer.<sup>251-253</sup> En effet, des données récentes suggèrent que des facteurs liés au mode de vie tels que la nutrition et l'activité physique ont un impact sur les résultats de survie et sur les troubles cognitifs induits par le cancer.<sup>223,254</sup>

L'étude présente néanmoins quelques limites. En effet, il n'a pas été inclus de patientes atteintes d'un cancer du sein alors qu'il s'agit de la population la plus étudiée concernant le chemobrain. De plus, les données sur les protocoles de chimiothérapie n'étaient que partielles.

Cependant, il est important de souligner qu'il s'agit de la première étude dans la littérature qui s'intéresse aux troubles cognitifs sous chimiothérapie chez des patients



âgés atteints de cancer. En effet, la population était composée uniquement de patients âgés avec un âge médian supérieur à 77 ans et une tranche d'âge comprise entre 70 et 93 ans, ce qui est extrêmement rare dans les études en oncologie. Par ailleurs, la population semblait représentative de la population générale avec des scores de qualité de vie comparables à ceux des valeurs de référence de l'EORTC pour tous les patients atteints de cancer  $\geq 70$  ans.

Alors que la déficience cognitive est un domaine de recherche émergent en oncologie, les patients âgés sont très peu représentés dans les études cliniques alors qu'il s'agit d'une population particulièrement à risque. Il est donc important d'avoir de nouvelles études avec des données dans cette population.

### **3. Programme de stimulation cognitive informatisé**

Le dernier travail s'est intéressé à l'impact d'une stimulation cognitive informatisée sur les troubles cognitifs ainsi que la qualité de vie chez des patients atteints de cancer traités par chimiothérapie présentant une plainte cognitive pendant ou dans les 5 ans suivant la fin du traitement.

Il a été mis en évidence un bénéfice au décours des 3 mois de stimulation cognitive informatisée avec une amélioration de la plainte cognitive et de la mémoire de travail. La stimulation cognitive informatisée était également associée de façon significative à une meilleure qualité de vie en lien avec les troubles cognitifs et à des niveaux de dépression plus faibles.

Le critère principal d'évaluation était la proportion des patients avec une amélioration de 7 points du score de déficiences cognitives perçues du FACT-Cog entre la baseline et après 3 mois. Cela correspondait à une amélioration de 10 %, ce qui semblait cliniquement important, puisque aucun seuil n'avait été clairement établi dans la littérature au moment de l'étude.

Le critère d'évaluation principal n'a pas atteint le seuil de significativité, bien que la proportion de patients avec une amélioration de 7 points du score de déficiences

cognitives perçues était plus élevée chez les patients du groupe avec stimulation cognitive.

Un travail récent a estimé que le seuil de 7.4 points correspondait à une différence cliniquement importante du score de déficiences cognitives perçues par le patient en post-intervention chez les patients traités pour un cancer atteints de troubles cognitifs après une chimiothérapie adjuvante.<sup>255</sup> En utilisant cette définition au lieu de la proportion de patients, on retrouvait des résultats statistiquement significatifs avec une différence moyenne de 16 points dans le groupe expérimental avec stimulation cognitive.

Cette étude a pour particularité d'avoir comparé la stimulation cognitive informatisée à 2 groupes de contrôle actifs. En effet, les études précédentes évaluant un tel programme ont utilisé un groupe contrôle correspondant à une liste d'attente. Or, l'utilisation d'un groupe contrôle actif permet de limiter la surestimation de l'effet de l'intervention et d'avoir ainsi des résultats robustes et plus proches de la réalité.<sup>256</sup> Ces résultats sont donc très prometteurs et renforcent les données existantes sur l'effet bénéfique des programmes de stimulation cognitive sur les plaintes cognitives et la qualité de vie.<sup>158,159</sup>

L'une des limites de l'étude est qu'il n'y avait pas de suivi à long terme pour déterminer si l'effet positif observé était maintenu dans le temps. Cela reste un questionnement important puisque actuellement il n'existe pas de données sur le caractère durable de l'amélioration procurée, ou encore la durée et la fréquence à recommander pour ces programmes de stimulation cognitive. D'autres études semblent nécessaires pour avancer sur ces points-là.

De plus, le programme de stimulation cognitive était réalisé sur site, ce qui représente une contrainte non négligeable en termes d'organisation mais également de coût et rend un tel programme potentiellement non accessible à tous.

## 4. Perspectives

### ❖ **Evaluation cognitive pour aider dans le choix des thérapeutiques**

Avec l'émergence des anticancéreux oraux, l'observance des patients vis-à-vis de leur traitement est devenue un enjeu majeur pour le patient et le système de santé. La chronicité et la prise en charge en ambulatoire nécessitent une certaine autonomie du patient vis-à-vis de sa prise en charge.

Or, les troubles cognitifs peuvent induire un défaut d'observance, pouvant être particulièrement délétère dans le cadre d'un traitement anticancéreux oral. Il peut en résulter des erreurs de posologie avec risque de surdosage, une inefficacité thérapeutique avec un recours à des thérapies alternatives inutiles ou même aboutir à une impasse thérapeutique. La non-observance peut également engendrer un surcoût économique.

Une évaluation cognitive avant le début d'une thérapie anticancéreuse et plus particulièrement orale pourrait aider à identifier les profils de patients plus susceptibles d'échouer dans l'autogestion du traitement et ainsi à adapter le choix de la thérapie. Cette évaluation initiale semble d'autant plus pertinente dans la population âgée, et pose la question de la nécessité d'un suivi spécifique de l'observance à domicile chez les patients les plus à risque de non-observance.

### ❖ **Implémentation de l'évaluation des troubles cognitifs en oncogériatrie**

Au vu des données sur le risque augmenté de déclin cognitif sous traitement chez les personnes âgées atteintes de cancer, il semble important d'évaluer avant toute prise en charge le fonctionnement cognitif dans cette population. Or, bien que le questionnaire G8 soit un très bon test de dépistage des fragilités du sujet âgé, il ne comprend pas d'évaluation cognitive.

Une évaluation des troubles cognitifs devrait être réalisée dans le cadre du bilan initial d'oncogériatrie avec au minimum un bilan de dépistage, et de préférence la MoCA qui a pour avantage d'évaluer les fonctions exécutives, qui semblent être le

domaine cognitif le plus souvent touché chez les personnes âgées traitées pour un cancer.

En cas de trouble cognitif suspecté, une évaluation cognitive plus approfondie est nécessaire pour pouvoir aider dans les décisions thérapeutiques.

Par ailleurs, il est nécessaire de réaliser des études supplémentaires dans cette population car les données restent rares.

### ❖ **Promouvoir des programmes de réhabilitation cognitive**

Concernant la prise en charge de ces troubles cognitifs induits par le cancer et ses traitements, la stimulation cognitive semble être une approche très prometteuse. Il faut donc continuer à promouvoir des programmes de réhabilitation cognitive.

Il semble important de favoriser les interventions informatisées en raison de leur bon rapport qualité / prix / accessibilité, et leur adaptabilité aux besoins des patients (sessions à domicile, présence non indispensable d'un professionnel). Afin d'améliorer l'adhérence à ces programmes informatisés et de renforcer l'efficacité de ces interventions, il paraît intéressant d'implémenter un support neuropsychologique à distance. Une étude contrôlée randomisée multicentrique coordonnée par le Professeur Joly s'intéresse justement à cette problématique. Il s'agit de l'étude **COG-STIM 2** qui évalue l'efficacité d'un programme de stimulation cognitive informatisé et coaché à distance chez des patientes traitées pour un cancer du sein localisé dans le but de réduire les troubles cognitifs induits après un traitement par chimiothérapie.

Par ailleurs, une approche multimodale semble être également une piste intéressante, avec notamment une stimulation cognitive qui pourrait être associée à une activité physique adaptée, pouvant être toutes deux réalisées à domicile avec une supervision par des professionnels. Cela semble en pratique possible au vu des premiers résultats d'une étude monocentrique actuellement en cours au Centre François Baclesse à Caen. Il s'agit de l'étude **COG-STIM** qui est une étude de faisabilité avec pour objectif principal l'évaluation de l'adhérence à un programme de

stimulation cognitive sur 12 semaines couplé à des séances d'activité physique adaptée chez des patientes traitées pour un cancer du sein localisé, débutant une radiothérapie adjuvante et rapportant une plainte cognitive. Ce programme s'appuie sur des outils numériques modernes à travers deux plateformes informatisées (plateformes HAPPYNeuron® et Stimul) permettant aux patientes de réaliser les exercices à domicile, en autonomie, avec un suivi personnalisé à distance.

L'efficacité d'un programme de stimulation cognitive informatisé a maintenant été démontrée dans plusieurs études randomisées menées auprès de patients atteints de chemobrain. Néanmoins, ces études concernaient majoritairement des patientes jeunes traitées pour un cancer du sein. Actuellement aucune étude n'a porté sur l'utilisation d'un tel programme auprès de patients âgés, alors que ces derniers sont plus à même d'être concernés par un déclin cognitif. Il semble donc important de développer des stratégies d'intervention réalisables dans la population âgée.

Cependant, la population âgée est hétérogène quant à la maîtrise d'un support informatisé.

Il est donc nécessaire dans un premier temps de s'assurer de la faisabilité de l'utilisation d'un support informatisé auprès d'une population âgée avant la mise en place d'une étude portant sur l'évaluation des bénéfices d'une telle stratégie de prise en charge dans cette population. C'est pourquoi une étude que je coordonne est actuellement en cours : **l'étude COG-TAB-AGE**.

Il s'agit d'une étude de faisabilité portant sur l'utilisation d'un logiciel de stimulation cognitive auprès de patientes âgées de plus de 70 ans suivies pour un cancer du sein. Elle a pour objectif principal d'évaluer le taux d'acceptation du logiciel de stimulation cognitive HAPPYNeuron®, défini par la complétion d'au moins 3 exercices proposés en 10 minutes au maximum, lors d'une séance en autonomie. Cette étude permettra ainsi de vérifier la capacité des patientes âgées à utiliser le logiciel et ce de manière suffisante pour la réalisation de séances d'exercices de stimulation cognitive en autonomie.

## ❖ **Mise en place de recommandations sur la prise en charge**

Il est important de développer des recommandations visant à améliorer la prise en charge des troubles cognitifs induits par le cancer et ses traitements.

La plateforme Cancer et Cognition du Canceropôle Nord-Ouest est la 1<sup>ère</sup> plateforme française d'études et d'évaluation de l'impact du cancer et de ses traitements sur les fonctions cognitives. Elle regroupe une expertise pluridisciplinaire au service de l'étude, de la compréhension et de l'amélioration des troubles cognitifs induits par le cancer et ses traitements. Cette plateforme a été récemment sollicitée comme « expert cognition » pour l'étude stratégique sur les meilleures pratiques européennes de gestion des séquelles neurologiques et psychologiques des traitements du cancer portée par Unicancer et Antares Consulting et soutenue par l'INCa dans le cadre de l'action conjointe de partenariat pour l'innovation des actions de lutte contre le cancer ([iPAAC](#)).

L'iPAAC rassemble 44 institutions au sein de 24 États membres de l'Union Européenne. Elle fait suite à l'action commune européenne lancée de 2014 à 2017, qui avait permis de développer un ensemble de recommandations visant à améliorer la lutte contre le cancer au sein des États membres.

Des recommandations au niveau européen devraient donc voir prochainement le jour.

## VI. CONCLUSION

Cette thèse a permis de renforcer certaines données de la littérature et notamment l'intérêt d'une prise en charge par stimulation cognitive informatisée pour améliorer ces troubles cognitifs induits par les traitements anticancéreux.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de prise en charge spécifique de ces troubles cognitifs, alors qu'il existe une vraie demande de la part des patients. Il est donc important de réaliser d'autres études randomisées avec des effectifs corrects afin de pouvoir disposer de résultats probants et proposer ainsi une meilleure stratégie de prise en charge dans le but d'arriver à la mise en place de consensus. Par ailleurs, il est important d'intégrer les personnes âgées dans ces études, car il apparaît évident qu'il s'agit d'une population particulièrement plus à risque de déclin cognitif. Il semble également pertinent d'envisager dans cette population âgée une prise en charge spécifique en ce qui concerne l'observance des traitements anticancéreux oraux avec notamment des moyens de suivi à domicile.

Un travail est actuellement en cours au travers de la plateforme Cancer et Cognition du Canceropôle Nord-Ouest, et des recommandations européennes sur la prise en charge des troubles cognitifs induits par le cancer et ses traitements devraient bientôt être communiquées.

Enfin, il est important de poursuivre ces investigations et de s'orienter vers de nouveaux programmes de stimulation, plus innovants avec de nouvelles techniques dans une perspective de digitalisation. La plateforme Cancer et Cognition et l'équipe Hybrid (Inria RBA) ont d'ailleurs initié il y a peu une collaboration de recherche pour développer un programme de stimulation cognitive s'appuyant sur des technologies numériques immersives de la réalité virtuelle dans le but d'accompagner la reprise du travail chez les femmes traitées pour un cancer du sein et souffrant de difficultés cognitives.





## VII. REFERENCES

1. 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. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2015;50(6):830-841. doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.06.019
2. Jim HSL, Phillips KM, Chait S, et al. Meta-Analysis of Cognitive Functioning in Breast Cancer Survivors Previously Treated With Standard-Dose Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(29):3578-3587. doi:10.1200/JCO.2011.39.5640
3. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and Cancer Treatment–Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *Journal of Clinical Oncology*. 2012;30(30):3675-3686. doi:10.1200/JCO.2012.43.0116
4. Vardy J, Dhillon H. The fog hasn't lifted on "chemobrain" yet: ongoing uncertainty regarding the effects of chemotherapy and breast cancer on cognition. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2010;123(1):35-37. doi:10.1007/s10549-009-0719-0
5. 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):642-649. doi:10.1016/j.euf.2016.04.009
6. Joly F, Castel H, Tron L, Lange M, Vardy J. Potential Effect of Immunotherapy Agents on Cognitive Function in Cancer Patients. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(2):123-127. doi:10.1093/jnci/djz168
7. Gonzalez BD, Jim HSL, Booth-Jones M, et al. Course and Predictors of Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Androgen-Deprivation Therapy: A Controlled Comparison. *J Clin Oncol*. 2015;33(18):2021-2027. doi:10.1200/JCO.2014.60.1963
8. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*. 2004;100(11):2292-2299. doi:10.1002/cncr.20272
9. Falletti MG, Sanfilippo A, Maruff P, Weih L, Phillips K-A. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn*. 2005;59(1):60-70. doi:10.1016/j.bandc.2005.05.001
10. Koppelmans V, Breteler MMB, Boogerd W, Seynaeve C, Gundy C, Schagen SB. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2012;30(10):1080-1086. doi:10.1200/JCO.2011.37.0189
11. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol*. 2002;20(2):485-493. doi:10.1200/JCO.2002.20.2.485
12. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):363-385. doi:10.3322/caac.21565

13. Nieuwenhuijsen K, de Boer A, Spelten E, Sprangers MAG, Verbeek JHAM. The role of neuropsychological functioning in cancer survivors' return to work one year after diagnosis. *Psychooncology*. 2009;18(6):589-597. doi:10.1002/pon.1439
14. 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(4):223-232. doi:10.1007/s11764-009-0098-x
15. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK, Wilson C. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2012;38(7):926-934. doi:10.1016/j.ctrv.2012.05.002
16. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, Abraham L, Greendale GA. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2004;26(7):955-969. doi:10.1080/13803390490510905
17. Reid-Arndt SA, Hsieh C, Perry MC. Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology*. 2010;19(5):535-544. doi:10.1002/pon.1581
18. Pullens MJJ, De Vries J, Van Warmerdam LJC, Van De Wal MA, Roukema JA. Chemotherapy and cognitive complaints in women with breast cancer. *Psychooncology*. 2013;22(8):1783-1789. doi:10.1002/pon.3214
19. Boscher C, Joly F, Clarisse B, et al. Perceived Cognitive Impairment in Breast Cancer Survivors and Its Relationships with Psychological Factors. *Cancers (Basel)*. 2020;12(10). doi:10.3390/cancers12103000
20. Apple AC, Schroeder MP, Ryals AJ, et al. Hippocampal functional connectivity is related to self-reported cognitive concerns in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *Neuroimage Clin*. 2018;20:110-118. doi:10.1016/j.nicl.2018.07.010
21. Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *European Journal of Oncology Nursing*. 2007;11(1):6-15. doi:10.1016/j.ejon.2006.02.005
22. 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):2654-2663. doi:10.1002/cam4.2069
23. Pullens MJJ, De Vries J, Roukema JA. Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review. *Psychooncology*. 2010;19(11):1127-1138. doi:10.1002/pon.1673
24. Ahles T, Schagen S, Vardy J. Neurocognitive Effects of Anticancer Treatments. In: Grassi L, Riba M, eds. *Clinical Psycho-Oncology*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012:71-82. doi:10.1002/9781119941101.ch6
25. Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G, Kramer J. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer*. 2005;104(10):2222-2233. doi:10.1002/cncr.21469

26. Walker CH, Drew BA, Antoon JW, Kalueff AV, Beckman BS. Neurocognitive Effects of Chemotherapy and Endocrine Therapies in the Treatment of Breast Cancer: Recent Perspectives. *Cancer Investigation*. 2012;30(2):135-148. doi:10.3109/07357907.2011.636116
27. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2007;109(1):146-156. doi:10.1002/cncr.22368
28. Koppelmans V, de Ruiter MB, van der Lijn F, et al. Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;132(3):1099-1106. doi:10.1007/s10549-011-1888-1
29. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Gray matter reduction associated with systemic chemotherapy for breast cancer: a prospective MRI study. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123(3):819-828. doi:10.1007/s10549-010-1088-4
30. McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD, Saykin AJ. Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2500-2508. doi:10.1200/JCO.2011.38.5674
31. Deprez S, Amant F, Yigit R, et al. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Hum Brain Mapp*. 2011;32(3):480-493. doi:10.1002/hbm.21033
32. 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):274-281. doi:10.1200/JCO.2011.36.8571
33. Han R, Yang YM, Dietrich J, Luebke A, Mayer-Pröschel M, Noble M. Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the central nervous system. *J Biol*. 2008;7(4):12. doi:10.1186/jbiol69
34. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(3):192-201. doi:10.1038/nrc2073
35. Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol*. 2006;5(7):22. doi:10.1186/jbiol50
36. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, et al. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(3):210-218. doi:10.1093/jnci/90.3.210
37. Huehnchen P, van Kampen A, Boehmerle W, Endres M. Cognitive impairment after cytotoxic chemotherapy. *Neurooncol Pract*. 2020;7(1):11-21. doi:10.1093/nop/npz052
38. Cerulla N, Arcusa À, Navarro J-B, et al. Role of taxanes in chemotherapy-related cognitive impairment: A prospective longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat*. 2017;164(1):179-187. doi:10.1007/s10549-017-4240-6

39. 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):4085-4092. doi:10.1200/JCO.2015.63.0905
40. Andreis F, Ferri M, Mazzocchi M, et al. Lack of a chemobrain effect for adjuvant FOLFOX chemotherapy in colon cancer patients. A pilot study. *Support Care Cancer.* 2013;21(2):583-590. doi:10.1007/s00520-012-1560-2
41. Wise PM, Dubal DB, Rau SW, Brown CM, Suzuki S. Are estrogens protective or risk factors in brain injury and neurodegeneration? Reevaluation after the Women's health initiative. *Endocr Rev.* 2005;26(3):308-312. doi:10.1210/er.2004-0014
42. Wise PM. Estrogen therapy: does it help or hurt the adult and aging brain? Insights derived from animal models. *Neuroscience.* 2006;138(3):831-835. doi:10.1016/j.neuroscience.2005.08.046
43. Habauzit D, Flouriot G, Pakdel F, Saligaut C. Effects of estrogens and endocrine-disrupting chemicals on cell differentiation-survival-proliferation in brain: contributions of neuronal cell lines. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2011;14(5-7):300-327. doi:10.1080/10937404.2011.578554
44. Bean LA, Ianov L, Foster TC. Estrogen receptors, the hippocampus, and memory. *Neuroscientist.* 2014;20(5):534-545. doi:10.1177/1073858413519865
45. Liu F, Day M, Muñiz LC, et al. Activation of estrogen receptor-beta regulates hippocampal synaptic plasticity and improves memory. *Nat Neurosci.* 2008;11(3):334-343. doi:10.1038/nn2057
46. Lumachi F, Luisetto G, M.M. Basso S, Basso U, Brunello A, Camozzi V. Endocrine Therapy of Breast Cancer. *CMC.* 2011;18(4):513-522. doi:10.2174/092986711794480177
47. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive functioning of postmenopausal patients with breast cancer: results from the neuropsychological side study of the tamoxifen and exemestane adjuvant multinational trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(8):1294-1300. doi:10.1200/JCO.2008.21.3553
48. Ariazi EA, Leitão A, Oprea TI, et al. Exemestane's 17-hydroxylated metabolite exerts biological effects as an androgen. *Mol Cancer Ther.* 2007;6(11):2817-2827. doi:10.1158/1535-7163.MCT-07-0312
49. Hirshman E, Merritt P, Wang CCL, et al. Evidence that androgenic and estrogenic metabolites contribute to the effects of dehydroepiandrosterone on cognition in postmenopausal women. *Horm Behav.* 2004;45(2):144-155. doi:10.1016/j.yhbeh.2003.09.008
50. Jenkins VA, Ambrosine LM, Atkins L, Cuzick J, Howell A, Fallowfield LJ. Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncol.* 2008;9(10):953-961. doi:10.1016/S1470-2045(08)70207-9
51. Bender CM, Merriman JD, Gentry AL, et al. Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer.* 2015;121(15):2627-2636. doi:10.1002/cncr.29393
52. Yaffe K. Testosterone and the brain: uncharted territory. *The Lancet Neurology.* 2004;3(5):270. doi:10.1016/S1474-4422(04)00732-X

53. Leranth C, Petnehazy O, MacLusky NJ. Gonadal hormones affect spine synaptic density in the CA1 hippocampal subfield of male rats. *J Neurosci*. 2003;23(5):1588-1592.
54. Sandstrom NJ, Kim JH, Wasserman MA. Testosterone modulates performance on a spatial working memory task in male rats. *Horm Behav*. 2006;50(1):18-26. doi:10.1016/j.yhbeh.2005.09.008
55. Nelson CJ, Lee JS, Gamboa MC, Roth AJ. Cognitive effects of hormone therapy in men with prostate cancer: a review. *Cancer*. 2008;113(5):1097-1106. doi:10.1002/cncr.23658
56. Morote J, Tabernero AJ, Álvarez Ossorio JL, et al. Cognitive Function in Patients With Prostate Cancer Receiving Luteinizing Hormone-Releasing Hormone Analogues: A Prospective, Observational, Multicenter Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;98(3):590-594. doi:10.1016/j.ijrobp.2017.02.219
57. Lee YT, Tan YJ, Oon CE. Molecular targeted therapy: Treating cancer with specificity. *Eur J Pharmacol*. 2018;834:188-196. doi:10.1016/j.ejphar.2018.07.034
58. Greenberg DA, Jin K. From angiogenesis to neuropathology. *Nature*. 2005;438(7070):954-959. doi:10.1038/nature04481
59. Góra-Kupilas K, Joško J. The neuroprotective function of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Folia Neuropathol*. 2005;43(1):31-39.
60. Han W, Song X, He R, et al. VEGF regulates hippocampal neurogenesis and reverses cognitive deficits in immature rats after status epilepticus through the VEGF R2 signaling pathway. *Epilepsy Behav*. 2017;68:159-167. doi:10.1016/j.yebeh.2016.12.007
61. Mulder SF, Bertens D, Desar IME, et al. Impairment of cognitive functioning during Sunitinib or Sorafenib treatment in cancer patients: a cross sectional study. *BMC Cancer*. 2014;14:219. doi:10.1186/1471-2407-14-219
62. Yang Y. Cancer immunotherapy: harnessing the immune system to battle cancer. *J Clin Invest*. 2015;125(9):3335-3337. doi:10.1172/JCI83871
63. Kennedy LB, Salama AKS. A review of cancer immunotherapy toxicity. *CA Cancer J Clin*. 2020;70(2):86-104. doi:10.3322/caac.21596
64. 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):9155-9173. doi:10.18632/oncotarget.13551
65. Bhat AH, Dar KB, Anees S, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and neurodegenerative diseases; a mechanistic insight. *Biomed Pharmacother*. 2015;74:101-110. doi:10.1016/j.biopha.2015.07.025
66. Lee S-Y, Lee S-J, Han C, Patkar AA, Masand PS, Pae C-U. Oxidative/nitrosative stress and antidepressants: targets for novel antidepressants. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013;46:224-235. doi:10.1016/j.pnpbp.2012.09.008
67. Blasiak J, Arabski M, Krupa R, et al. Basal, oxidative and alkylative DNA damage, DNA repair efficacy and mutagen sensitivity in breast cancer. *Mutat Res*. 2004;554(1-2):139-148. doi:10.1016/j.mrfmmm.2004.04.001

68. Torre M, Dey A, Woods JK, Feany MB. Elevated Oxidative Stress and DNA Damage in Cortical Neurons of Chemotherapy Patients. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2021;80(7):705-712. doi:10.1093/jnen/nlab074
69. Giardini MA, Segatto M, da Silva MS, Nunes VS, Cano MIN. Telomere and telomerase biology. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2014;125:1-40. doi:10.1016/B978-0-12-397898-1.00001-3
70. Rubtsova MP, Vasilkova DP, Malyavko AN, Naraikina YV, Zvereva MI, Dontsova OA. Telomere lengthening and other functions of telomerase. *Acta Naturae.* 2012;4(2):44-61.
71. Panossian LA, Porter VR, Valenzuela HF, et al. Telomere shortening in T cells correlates with Alzheimer's disease status. *Neurobiol Aging.* 2003;24(1):77-84. doi:10.1016/s0197-4580(02)00043-x
72. von Zglinicki T, Martin-Ruiz CM. Telomeres as biomarkers for ageing and age-related diseases. *Curr Mol Med.* 2005;5(2):197-203. doi:10.2174/1566524053586545
73. Martin-Ruiz C, Dickinson HO, Keys B, Rowan E, Kenny RA, Von Zglinicki T. Telomere length predicts poststroke mortality, dementia, and cognitive decline. *Ann Neurol.* 2006;60(2):174-180. doi:10.1002/ana.20869
74. Schröder CP, Wisman GB, de Jong S, et al. Telomere length in breast cancer patients before and after chemotherapy with or without stem cell transplantation. *Br J Cancer.* 2001;84(10):1348-1353. doi:10.1054/bjoc.2001.1803
75. Lu Y, Leong W, Guérin O, Gilson E, Ye J. Telomeric impact of conventional chemotherapy. *Front Med.* 2013;7(4):411-417. doi:10.1007/s11684-013-0293-z
76. von Zglinicki T. Oxidative stress shortens telomeres. *Trends Biochem Sci.* 2002;27(7):339-344. doi:10.1016/s0968-0004(02)02110-2
77. Fumagalli M, Rossiello F, Clerici M, et al. Telomeric DNA damage is irreparable and causes persistent DNA-damage-response activation. *Nat Cell Biol.* 2012;14(4):355-365. doi:10.1038/ncb2466
78. Alhareeri AA, Archer KJ, Fu H, et al. Telomere lengths in women treated for breast cancer show associations with chemotherapy, pain symptoms, and cognitive domain measures: a longitudinal study. *Breast Cancer Res.* 2020;22(1):137. doi:10.1186/s13058-020-01368-6
79. Carroll JE, Van Dyk K, Bower JE, et al. Cognitive performance in survivors of breast cancer and markers of biological aging. *Cancer.* 2019;125(2):298-306. doi:10.1002/cncr.31777
80. Wilson CJ, Finch CE, Cohen HJ. Cytokines and cognition--the case for a head-to-toe inflammatory paradigm. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50(12):2041-2056. doi:10.1046/j.1532-5415.2002.50619.x
81. Réus GZ, Fries GR, Stertz L, et al. The role of inflammation and microglial activation in the pathophysiology of psychiatric disorders. *Neuroscience.* 2015;300:141-154. doi:10.1016/j.neuroscience.2015.05.018
82. Fourrier C, Singhal G, Baune BT. Neuroinflammation and cognition across psychiatric conditions. *CNS Spectr.* 2019;24(1):4-15. doi:10.1017/S1092852918001499

83. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58(5):445-452. doi:10.1001/archpsyc.58.5.445
84. Krabbe KS, Reichenberg A, Yirmiya R, Smed A, Pedersen BK, Bruunsgaard H. Low-dose endotoxemia and human neuropsychological functions. *Brain Behav Immun*. 2005;19(5):453-460. doi:10.1016/j.bbi.2005.04.010
85. Puzstai L, Mendoza TR, Reuben JM, et al. Changes in plasma levels of inflammatory cytokines in response to paclitaxel chemotherapy. *Cytokine*. 2004;25(3):94-102. doi:10.1016/j.cyto.2003.10.004
86. Penson RT, Kronish K, Duan Z, et al. Cytokines IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1, GM-CSF and TNFalpha in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship to treatment with paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer*. 2000;10(1):33-41. doi:10.1046/j.1525-1438.2000.00003.x
87. Janelins MC, Mustian KM, Palesh OG, et al. Differential expression of cytokines in breast cancer patients receiving different chemotherapies: implications for cognitive impairment research. *Support Care Cancer*. 2012;20(4):831-839. doi:10.1007/s00520-011-1158-0
88. Mandelblatt JS, Stern RA, Luta G, et al. Cognitive impairment in older patients with breast cancer before systemic therapy: is there an interaction between cancer and comorbidity? *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1909-1918. doi:10.1200/JCO.2013.54.2050
89. 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). doi:10.1093/jnci/djv099
90. Dijkshoorn ABC, van Stralen HE, Sloots M, Schagen SB, Visser-Meily JMA, Schepers VPM. Prevalence of cognitive impairment and change in patients with breast cancer: A systematic review of longitudinal studies. *Psychooncology*. February 2021. doi:10.1002/pon.5623
91. Lange M, Hardy-Léger I, Licaj I, et al. Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer before Surgery: Results from a CANTO Cohort Subgroup. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(9):1759-1766. doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0346
92. 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):1925-1940. doi:10.1093/annonc/mdz410
93. Mitchell AJ, Ferguson DW, Gill J, Paul J, Symonds P. Depression and anxiety in long-term cancer survivors compared with spouses and healthy controls: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Oncology*. 2013;14(8):721-732. doi:10.1016/S1470-2045(13)70244-4
94. Hartung TJ, Brähler E, Faller H, et al. The risk of being depressed is significantly higher in cancer patients than in the general population: Prevalence and severity of depressive symptoms across major cancer types. *Eur J Cancer*. 2017;72:46-53. doi:10.1016/j.ejca.2016.11.017
95. Götze H, Friedrich M, Taubenheim S, Dietz A, Lordick F, Mehnert A. Depression and anxiety in long-term survivors 5 and 10 years after cancer diagnosis. *Support Care Cancer*. 2020;28(1):211-220. doi:10.1007/s00520-019-04805-1

96. Huang Z, Zhao J, Ding K, et al. Depression involved in self-reported prospective memory problems in survivors of breast cancer who have received chemotherapy. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e15301. doi:10.1097/MD.00000000000015301
97. Seliktar N, Polek C, Brooks A, Hardie T. Cognition in breast cancer survivors: hormones versus depression. *Psychooncology*. 2015;24(4):402-407. doi:10.1002/pon.3602
98. 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):506-514. doi:10.1200/JCO.2016.68.5826
99. Bower JE. Cancer-related fatigue--mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(10):597-609. doi:10.1038/nrclinonc.2014.127
100. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer*. 2006;106(4):751-758. doi:10.1002/cncr.21671
101. Vardy JL, Stouten-Kemperman MM, Pond G, et al. A mechanistic cohort study evaluating cognitive impairment in women treated for breast cancer. *Brain Imaging Behav*. 2019;13(1):15-26. doi:10.1007/s11682-017-9728-5
102. Oh P-J. Predictors of cognitive decline in people with cancer undergoing chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. 2017;27:53-59. doi:10.1016/j.ejon.2016.12.007
103. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, et al. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer*. 2006;94(6):828-834. doi:10.1038/sj.bjc.6603029
104. Shilling V, Jenkins V, Morris R, Deutsch G, Bloomfield D. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer--preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast*. 2005;14(2):142-150. doi:10.1016/j.breast.2004.10.004
105. Gullett JM, Cohen RA, Yang GS, et al. Relationship of fatigue with cognitive performance in women with early-stage breast cancer over 2 years. *Psychooncology*. 2019;28(5):997-1003. doi:10.1002/pon.5028
106. Rodriguez N, Fawcett JM, Rash JA, et al. Factors associated with cognitive impairment during the first year of treatment for nonmetastatic breast cancer. *Cancer Med*. 2021;10(4):1191-1200. doi:10.1002/cam4.3715
107. Li J, Yu L, Long Z, Li Y, Cao F. Perceived cognitive impairment in Chinese patients with breast cancer and its relationship with post-traumatic stress disorder symptoms and fatigue. *Psychooncology*. 2015;24(6):676-682. doi:10.1002/pon.3710
108. Amieva H, Phillips L, Della Sala S. Behavioral dysexecutive symptoms in normal aging. *Brain Cogn*. 2003;53(2):129-132. doi:10.1016/s0278-2626(03)00094-0
109. West RL. An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging. *Psychol Bull*. 1996;120(2):272-292. doi:10.1037/0033-2909.120.2.272



110. Parks CM, Iosif A-M, Farias S, Reed B, Mungas D, DeCarli C. Executive function mediates effects of white matter hyperintensities on episodic memory. *Neuropsychologia*. 2011;49(10):2817-2824. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2011.06.003
111. Turner GR, Spreng RN. Executive functions and neurocognitive aging: dissociable patterns of brain activity. *Neurobiol Aging*. 2012;33(4):826.e1-13. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2011.06.005
112. Mandelblatt JS, Hurria A, McDonald BC, et al. Cognitive effects of cancer and its treatments at the intersection of aging: what do we know; what do we need to know? *Semin Oncol*. 2013;40(6):709-725. doi:10.1053/j.seminoncol.2013.09.006
113. Gavrilov LA, Gavrilova NS. The reliability theory of aging and longevity. *J Theor Biol*. 2001;213(4):527-545. doi:10.1006/jtbi.2001.2430
114. Pilleron S, Sarfati D, Janssen-Heijnen M, et al. Global cancer incidence in older adults, 2012 and 2035: A population-based study. *Int J Cancer*. 2019;144(1):49-58. doi:10.1002/ijc.31664
115. Magnuson A, Mohile S, Janelins M. Cognition and Cognitive Impairment in Older Adults with Cancer. *Curr Geriatr Rep*. 2016;5(3):213-219. doi:10.1007/s13670-016-0182-9
116. 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):1337-1348. doi:10.1634/theoncologist.2016-0014
117. Morley KI, Montgomery GW. The genetics of cognitive processes: candidate genes in humans and animals. *Behav Genet*. 2001;31(6):511-531. doi:10.1023/a:1013337209957
118. Liu C-C, Liu C-C, Kanekiyo T, Xu H, Bu G. Apolipoprotein E and Alzheimer disease: risk, mechanisms and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(2):106-118. doi:10.1038/nrneurol.2012.263
119. Nathoo N, Chetty R, van Dellen JR, Barnett GH. Genetic vulnerability following traumatic brain injury: the role of apolipoprotein E. *Mol Pathol*. 2003;56(3):132-136. doi:10.1136/mp.56.3.132
120. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW, et al. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology*. 2003;12(6):612-619. doi:10.1002/pon.742
121. Nathan BP, Jiang Y, Wong GK, Shen F, Brewer GJ, Struble RG. Apolipoprotein E4 inhibits, and apolipoprotein E3 promotes neurite outgrowth in cultured adult mouse cortical neurons through the low-density lipoprotein receptor-related protein. *Brain Res*. 2002;928(1-2):96-105. doi:10.1016/s0006-8993(01)03367-4
122. Sabo T, Lomnitski L, Nyska A, et al. Susceptibility of transgenic mice expressing human apolipoprotein E to closed head injury: the allele E3 is neuroprotective whereas E4 increases fatalities. *Neuroscience*. 2000;101(4):879-884. doi:10.1016/s0306-4522(00)00438-3
123. Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry*. 2002;159(4):652-654. doi:10.1176/appi.ajp.159.4.652
124. Savitz J, Solms M, Ramesar R. The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes Brain Behav*. 2006;5(4):311-328. doi:10.1111/j.1601-183X.2005.00163.x

125. Zhao W, Huang L, Li Y, et al. Evidence for the contribution of COMT gene Val158/108Met polymorphism (rs4680) to working memory training-related prefrontal plasticity. *Brain Behav.* 2020;10(2):e01523. doi:10.1002/brb3.1523
126. Brotfain E, Gruenbaum SE, Boyko M, Kutz R, Zlotnik A, Klein M. Neuroprotection by Estrogen and Progesterone in Traumatic Brain Injury and Spinal Cord Injury. *Curr Neuropharmacol.* 2016;14(6):641-653. doi:10.2174/1570159x14666160309123554
127. Son S-W, Lee J-S, Kim H-G, Kim D-W, Ahn Y-C, Son C-G. Testosterone depletion increases the susceptibility of brain tissue to oxidative damage in a restraint stress mouse model. *J Neurochem.* 2016;136(1):106-117. doi:10.1111/jnc.13371
128. Cleber Gama de Barcellos Filho P, Campos Zanelatto L, Amélia Aparecida Santana B, Calado RT, Rodrigues Franci C. Effects chronic administration of corticosterone and estrogen on HPA axis activity and telomere length in brain areas of female rats. *Brain Res.* 2021;1750:147152. doi:10.1016/j.brainres.2020.147152
129. Damber J-E. Endocrine therapy for prostate cancer. *Acta Oncol.* 2005;44(6):605-609. doi:10.1080/02841860510029743
130. Killgore WDS. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res.* 2010;185:105-129. doi:10.1016/B978-0-444-53702-7.00007-5
131. Savard J, Ivers H, Villa J, Caplette-Gingras A, Morin CM. Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3580-3586. doi:10.1200/JCO.2010.33.2247
132. Liou KT, Ahles TA, Garland SN, et al. The Relationship Between Insomnia and Cognitive Impairment in Breast Cancer Survivors. *JNCI Cancer Spectr.* 2019;3(3):pkz041. doi:10.1093/jncics/pkz041
133. Moriarty O, McGuire BE, Finn DP. The effect of pain on cognitive function: a review of clinical and preclinical research. *Prog Neurobiol.* 2011;93(3):385-404. doi:10.1016/j.pneurobio.2011.01.002
134. Moriarty O, Finn DP. Cognition and pain. *Curr Opin Support Palliat Care.* 2014;8(2):130-136. doi:10.1097/SPC.0000000000000054
135. Hart RP, Wade JB, Martelli MF. Cognitive impairment in patients with chronic pain: The significance of stress. *Current Science Inc.* 2003;7(2):116-126. doi:10.1007/s11916-003-0021-5
136. Kurita GP, Sjøgren P, Ekholm O, et al. Prevalence and predictors of cognitive dysfunction in opioid-treated patients with cancer: a multinational study. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1297-1303. doi:10.1200/JCO.2010.32.6884
137. Von Ah D, Habermann B, Carpenter JS, Schneider BL. Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *Eur J Oncol Nurs.* 2013;17(2):236-241. doi:10.1016/j.ejon.2012.06.002
138. Kvale EA, Clay OJ, Ross-Meadows LA, et al. Cognitive speed of processing and functional declines in older cancer survivors: an analysis of data from the ACTIVE trial. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(1):110-117. doi:10.1111/j.1365-2354.2008.01018.x

139. Pamoukdjian F, Aparicio T, Zelek L, et al. Impaired mobility, depressed mood, cognitive impairment and polypharmacy are independently associated with disability in older cancer outpatients: The prospective Physical Frailty in Elderly Cancer patients (PF-EC) cohort study. *Journal of Geriatric Oncology*. 2017;8(3):190-195. doi:10.1016/j.jgo.2017.02.003
140. Comijs HC, Dik MG, Aartsen MJ, Deeg DJH, Jonker C. The impact of change in cognitive functioning and cognitive decline on disability, well-being, and the use of healthcare services in older persons. Results of Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005;19(5-6):316-323. doi:10.1159/000084557
141. Mastroianni CM, Viscomi C, Ceniti S, et al. Preferences of patients with advanced colorectal cancer for treatment with oral or intravenous chemotherapy. *Patient*. 2008;1(3):181-187. doi:10.2165/1312067-200801030-00005
142. Zogg JB, Woods SP, Saucedo JA, Wiebe JS, Simoni JM. The role of prospective memory in medication adherence: a review of an emerging literature. *J Behav Med*. 2012;35(1):47-62. doi:10.1007/s10865-011-9341-9
143. Ruddy K, Mayer E, Partridge A. Patient adherence and persistence with oral anticancer treatment. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2009;59(1):56-66. doi:10.3322/caac.20004
144. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-497. doi:10.1056/NEJMr050100
145. Stilley CS, Bender CM, Dunbar-Jacob J, Sereika S, Ryan CM. The impact of cognitive function on medication management: three studies. *Health Psychol*. 2010;29(1):50-55. doi:10.1037/a0016940
146. Insel K, Morrow D, Brewer B, Figueredo A. Executive function, working memory, and medication adherence among older adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2006;61(2):P102-107. doi:10.1093/geronb/61.2.p102
147. Smith D, Lovell J, Weller C, et al. A systematic review of medication non-adherence in persons with dementia or cognitive impairment. *PLoS One*. 2017;12(2):e0170651. doi:10.1371/journal.pone.0170651
148. Klepin HD, Geiger AM, Bandos H, et al. Cognitive factors associated with adherence to oral antiestrogen therapy: results from the cognition in the study of tamoxifen and raloxifene (Co-STAR) study. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2014;7(1):161-168. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-13-0165
149. Kardas P, Lewek P, Matyjaszczyk M. Determinants of patient adherence: a review of systematic reviews. *Front Pharmacol*. 2013;4:91. doi:10.3389/fphar.2013.00091
150. Seifart U, Schmielau J. Return to Work of Cancer Survivors. *Oncol Res Treat*. 2017;40(12):760-763. doi:10.1159/000485079
151. Von Ah D, Storey S, Crouch A. Relationship between self-reported cognitive function and work-related outcomes in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2018;12(2):246-255. doi:10.1007/s11764-017-0664-6
152. Todd BL, Feuerstein EL, Feuerstein M. When breast cancer survivors report cognitive problems at work. *Int J Psychiatry Med*. 2011;42(3):279-294. doi:10.2190/PM.42.3.d

153. Schmidt ME, Scherer S, Wiskemann J, Steindorf K. Return to work after breast cancer: The role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(4):e13051. doi:10.1111/ecc.13051
154. Wagner L, Sweet J, Butt Z, Lai JS, Cella D. Measuring patient self-reported cognitive function: development of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function instrument. *The journal of supportive oncology*. 2009;7:W32-W39.
155. Joly F, Lange M, Rigal O, et al. French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog) version 3. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3297-3305. doi:10.1007/s00520-012-1439-2
156. Lange M, Heutte N, Morel N, Eustache F, Joly F, Giffard B. Cognitive complaints in cancer: The French version of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog), normative data from a healthy population. *Neuropsychol Rehabil*. 2016;26(3):392-409. doi:10.1080/09602011.2015.1036890
157. Wagner LI, Gray RJ, Sparano JA, et al. Patient-Reported Cognitive Impairment Among Women With Early Breast Cancer Randomly Assigned to Endocrine Therapy Alone Versus Chemoendocrine Therapy: Results From TAILORx. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1875-1886. doi:10.1200/JCO.19.01866
158. Bray VJ, Dhillon HM, Bell ML, et al. Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms After Chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(2):217-225. doi:10.1200/JCO.2016.67.8201
159. Mihuta ME, Green HJ, Shum DHK. Web-based cognitive rehabilitation for survivors of adult cancer: A randomised controlled trial. *Psycho-Oncology*. 2018;27(4):1172-1179. doi:10.1002/pon.4615
160. Cheung YT, Foo YL, Shwe M, et al. Minimal clinically important difference (MCID) for the functional assessment of cancer therapy: Cognitive function (FACT-Cog) in breast cancer patients. *Journal of Clinical Epidemiology*. 2014;67(7):811-820. doi:10.1016/j.jclinepi.2013.12.011
161. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: A Quality-of-Life Instrument for Use in International Clinical Trials in Oncology. *JNCI Journal of the National Cancer Institute*. 1993;85(5):365-376. doi:10.1093/jnci/85.5.365
162. Fayers P, Aaronson NK, Bjordal K, Groenvold M, Curran D, Bottomley A. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual. (3rd ed.) European Organisation for Research and Treatment of Cancer, 2001.
163. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-198. doi:10.1016/0022-3956(75)90026-6
164. Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study, Matthews F, Marioni R, Brayne C. Examining the influence of gender, education, social class and birth cohort on MMSE tracking over time: a population-based prospective cohort study. *BMC Geriatr*. 2012;12(1):45. doi:10.1186/1471-2318-12-45

165. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(4):695-699. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
166. Rambeau A, Beuplet B, Laviec H, et al. Prospective comparison of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the Mini Mental State Examination (MMSE) in geriatric oncology. *J Geriatr Oncol.* 2019;10(2):235-240. doi:10.1016/j.jgo.2018.08.003
167. Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Brandt J. Hopkins Verbal Learning Test – Revised: Normative Data and Analysis of Inter-Form and Test-Retest Reliability. *The Clinical Neuropsychologist.* 1998;12(1):43-55. doi:10.1076/clin.12.1.43.1726
168. Rieu D, Bachoud-Lévi A-C, Laurent A, Jurion E, Dalla Barba G. [French adaptation of the Hopkins Verbal Learning Test]. *Rev Neurol (Paris).* 2006;162(6-7):721-728. doi:10.1016/s0035-3787(06)75069-x
169. Grober E, Buschke H. Genuine memory deficits in dementia. *Developmental Neuropsychology.* 1987;3(1):13-36. doi:10.1080/87565648709540361
170. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale 4th ed. San Antonio, TX: Pearson Assessment. 2008.
171. Baddeley A. Working memory and language: an overview. *Journal of Communication Disorders.* 2003;36:189-208.
172. Brickenkamp R. *Test d'attention Concentrée : D2.* Paris: Editions du Centre de Psychologie Appliquée.; 1998.
173. Reitan RM. Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Percept Mot Skills.* 1958;8(3):271-276. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271
174. Cardebat D, Doyon B, Puel M, Goulet P, Joannette Y. [Formal and semantic lexical evocation in normal subjects. Performance and dynamics of production as a function of sex, age and educational level]. *Acta Neurol Belg.* 1990;90(4):207-217.
175. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol.* 2008;19(4):623-629. doi:10.1093/annonc/mdm500
176. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *The Lancet Oncology.* 2011;12(7):703-708. doi:10.1016/S1470-2045(10)70294-1
177. Benton AL, Hamsher KDS. Multilingual Aphasia Examination. Manual of instructions (2nd ed), AJA Associates, Iowa City, 1989.
178. Ryan JJ, Lopez SJ. Wechsler Adult Intelligence Scale-III. In: Dorfman WI, Hersen M, eds. *Understanding Psychological Assessment.* Boston, MA: Springer US; 2001:19-42. doi:10.1007/978-1-4615-1185-4\_2
179. Gronwall DMA. Paced Auditory Serial-Addition Task: A Measure of Recovery from Concussion. *Percept Mot Skills.* 1977;44(2):367-373. doi:10.2466/pms.1977.44.2.367

180. Handforth C, Clegg A, Young C, et al. The prevalence and outcomes of frailty in older cancer patients: a systematic review. *Ann Oncol*. 2015;26(6):1091-1101. doi:10.1093/annonc/mdu540
181. Mitka M. Too few older patients in cancer trials: experts say disparity affects research results and care. *JAMA*. 2003;290(1):27-28. doi:10.1001/jama.290.1.27
182. Staff RT. Reserve, brain changes, and decline. *Neuroimaging Clin N Am*. 2012;22(1):99-105, viii-iv. doi:10.1016/j.nic.2011.11.006
183. Magnuson A, Ahles T, Chen BT, Mandelblatt J, Janelins MC. Cognitive Function in Older Adults With Cancer: Assessment, Management, and Research Opportunities. *J Clin Oncol*. 2021;39(19):2138-2149. doi:10.1200/JCO.21.00239
184. Soubeyran P, Bellera C, Goyard J, et al. Screening for vulnerability in older cancer patients: the ONCODAGE Prospective Multicenter Cohort Study. *PLoS One*. 2014;9(12):e115060. doi:10.1371/journal.pone.0115060
185. Mohile SG, Dale W, Somerfield MR, et al. Practical Assessment and Management of Vulnerabilities in Older Patients Receiving Chemotherapy: ASCO Guideline for Geriatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36(22):2326-2347. doi:10.1200/JCO.2018.78.8687
186. Borson S, Scanlan J, Brush M, Vitaliano P, Dokmak A. The mini-cog: a cognitive "vital signs" measure for dementia screening in multi-lingual elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(11):1021-1027. doi:10.1002/1099-1166(200011)15:11<1021::aid-gps234>3.0.co;2-6
187. Extermann M, Boler I, Reich RR, et al. Predicting the risk of chemotherapy toxicity in older patients: the Chemotherapy Risk Assessment Scale for High-Age Patients (CRASH) score. *Cancer*. 2012;118(13):3377-3386. doi:10.1002/cncr.26646
188. Wildiers H, Heeren P, Puts M, et al. International Society of Geriatric Oncology consensus on geriatric assessment in older patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(24):2595-2603. doi:10.1200/JCO.2013.54.8347
189. Decoster L, Van Puyvelde K, Mohile S, et al. Screening tools for multidimensional health problems warranting a geriatric assessment in older cancer patients: an update on SIOG recommendations†. *Ann Oncol*. 2015;26(2):288-300. doi:10.1093/annonc/mdu210
190. Chan RJ, McCarthy AL, Devenish J, Sullivan KA, Chan A. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):437-450. doi:10.1016/j.ejca.2014.12.017
191. Wilens TE. Effects of methylphenidate on the catecholaminergic system in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3 Suppl 2):S46-53. doi:10.1097/JCP.0b013e318173312f
192. Mar Fan HG, Clemons M, Xu W, et al. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer*. 2008;16(6):577-583. doi:10.1007/s00520-007-0341-9
193. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, et al. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage*. 2009;38(5):650-662. doi:10.1016/j.jpainsymman.2009.03.011

194. Escalante CP, Meyers C, Reuben JM, et al. A randomized, double-blind, 2-period, placebo-controlled crossover trial of a sustained-release methylphenidate in the treatment of fatigue in cancer patients. *Cancer J*. 2014;20(1):8-14. doi:10.1097/PPO.000000000000018
195. Minzenberg MJ, Carter CS. Modafinil: a review of neurochemical actions and effects on cognition. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(7):1477-1502. doi:10.1038/sj.npp.1301534
196. Kohli S, Fisher SG, Tra Y, et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer*. 2009;115(12):2605-2616. doi:10.1002/cncr.24287
197. Lundorff LE, Jønsson BH, Sjøgren P. Modafinil for attentional and psychomotor dysfunction in advanced cancer: a double-blind, randomised, cross-over trial. *Palliat Med*. 2009;23(8):731-738. doi:10.1177/0269216309106872
198. Cavado E, Grothe MJ, Colliot O, et al. Reduced basal forebrain atrophy progression in a randomized Donepezil trial in prodromal Alzheimer's disease. *Sci Rep*. 2017;7(1):11706. doi:10.1038/s41598-017-09780-3
199. Hampel H, Mesulam M-M, Cuello AC, et al. The cholinergic system in the pathophysiology and treatment of Alzheimer's disease. *Brain*. 2018;141(7):1917-1933. doi:10.1093/brain/awy132
200. Lawrence JA, Griffin L, Balcueva EP, et al. A study of donepezil in female breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1 to 5 years following adjuvant chemotherapy. *J Cancer Surviv*. 2016;10(1):176-184. doi:10.1007/s11764-015-0463-x
201. Reisberg B, Doody R, Stöffler A, et al. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2003;348(14):1333-1341. doi:10.1056/NEJMoa013128
202. Lynch M. Preservation of cognitive function following whole brain radiotherapy in patients with brain metastases: Complications, treatments, and the emerging role of memantine. *J Oncol Pharm Pract*. 2019;25(3):657-662. doi:10.1177/1078155218798176
203. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro Oncol*. 2013;15(10):1429-1437. doi:10.1093/neuonc/not114
204. Milano M, Schneider M. EPO in cancer anemia: benefits and potential risks. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007;62(2):119-125. doi:10.1016/j.critrevonc.2006.11.011
205. Rey F, Balsari A, Giallongo T, et al. Erythropoietin as a Neuroprotective Molecule: An Overview of Its Therapeutic Potential in Neurodegenerative Diseases. *ASN Neuro*. 2019;11:1759091419871420. doi:10.1177/1759091419871420
206. O'Shaughnessy JA, Vukelja SJ, Holmes FA, et al. Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer*. 2005;5(6):439-446.
207. Chang J, Couture FA, Young SD, Lau CY, Lee McWatters K. Weekly administration of epoetin alfa improves cognition and quality of life in patients with breast cancer receiving chemotherapy. *Support Cancer Ther*. 2004;2(1):52-58. doi:10.3816/SCT.2004.n.023
208. Birks J, Grimley Evans J. Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD003120. doi:10.1002/14651858.CD003120.pub3

209. Tan M-S, Yu J-T, Tan C-C, et al. Efficacy and adverse effects of ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis.* 2015;43(2):589-603. doi:10.3233/JAD-140837
210. Barton DL, Burger K, Novotny PJ, et al. The use of Ginkgo biloba for the prevention of chemotherapy-related cognitive dysfunction in women receiving adjuvant treatment for breast cancer, N00C9. *Support Care Cancer.* 2013;21(4):1185-1192. doi:10.1007/s00520-012-1647-9
211. Northey JM, Cherbuin N, Pumpa KL, Smee DJ, Rattray B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: a systematic review with meta-analysis. *Br J Sports Med.* 2018;52(3):154-160. doi:10.1136/bjsports-2016-096587
212. Ma C-L, Ma X-T, Wang J-J, Liu H, Chen Y-F, Yang Y. Physical exercise induces hippocampal neurogenesis and prevents cognitive decline. *Behav Brain Res.* 2017;317:332-339. doi:10.1016/j.bbr.2016.09.067
213. Numakawa T, Odaka H, Adachi N. Actions of Brain-Derived Neurotrophin Factor in the Neurogenesis and Neuronal Function, and Its Involvement in the Pathophysiology of Brain Diseases. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11). doi:10.3390/ijms19113650
214. Lee E, Son H. Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB Rep.* 2009;42(5):239-244. doi:10.5483/bmbrep.2009.42.5.239
215. Lippi G, Mattiuzzi C, Sanchis-Gomar F. Updated overview on interplay between physical exercise, neurotrophins, and cognitive function in humans. *J Sport Health Sci.* 2020;9(1):74-81. doi:10.1016/j.jshs.2019.07.012
216. Maass A, Düzel S, Brigadski T, et al. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults. *Neuroimage.* 2016;131:142-154. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.10.084
217. Muscari A, Giannoni C, Pierpaoli L, et al. Chronic endurance exercise training prevents aging-related cognitive decline in healthy older adults: a randomized controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2010;25(10):1055-1064. doi:10.1002/gps.2462
218. Zhu L, Li L, Wang L, Jin X, Zhang H. Physical Activity for Executive Function and Activities of Daily Living in AD Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Psychol.* 2020;11:560461. doi:10.3389/fpsyg.2020.560461
219. Murray DK, Sacheli MA, Eng JJ, Stoessl AJ. The effects of exercise on cognition in Parkinson's disease: a systematic review. *Transl Neurodegener.* 2014;3(1):5. doi:10.1186/2047-9158-3-5
220. Jehn CF, Becker B, Flath B, et al. Neurocognitive function, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and IL-6 levels in cancer patients with depression. *J Neuroimmunol.* 2015;287:88-92. doi:10.1016/j.jneuroim.2015.08.012
221. Ng T, Lee YY, Chae J-W, et al. Evaluation of plasma brain-derived neurotrophic factor levels and self-perceived cognitive impairment post-chemotherapy: a longitudinal study. *BMC Cancer.* 2017;17(1):867. doi:10.1186/s12885-017-3861-9
222. Myers JS, Erickson KI, Sereika SM, Bender CM. Exercise as an Intervention to Mitigate Decreased Cognitive Function From Cancer and Cancer Treatment: An Integrative Review. *Cancer Nurs.* 2018;41(4):327-343. doi:10.1097/NCC.0000000000000549



223. 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(1):192-202. doi:10.1002/cncr.30987
224. Campbell KL, Kam JWY, Neil-Sztramko SE, et al. Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept RCT. *Psychooncology*. 2018;27(1):53-60. doi:10.1002/pon.4370
225. Salerno EA, Rowland K, Kramer AF, McAuley E. Acute aerobic exercise effects on cognitive function in breast cancer survivors: a randomized crossover trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):371. doi:10.1186/s12885-019-5589-1
226. Northey JM, Pumpa KL, Quinlan C, et al. Cognition in breast cancer survivors: A pilot study of interval and continuous exercise. *J Sci Med Sport*. 2019;22(5):580-585. doi:10.1016/j.jsams.2018.11.026
227. 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):906-913. doi:10.1002/pon.3501
228. Harder H, Parlour L, Jenkins V. Randomised controlled trials of yoga interventions for women with breast cancer: a systematic literature review. *Support Care Cancer*. 2012;20(12):3055-3064. doi:10.1007/s00520-012-1611-8
229. Lin K-Y, Hu Y-T, Chang K-J, Lin H-F, Tsao J-Y. Effects of yoga on psychological health, quality of life, and physical health of patients with cancer: a meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2011;2011:659876. doi:10.1155/2011/659876
230. Bower JE, Garet D, Sternlieb B, et al. Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer*. 2012;118(15):3766-3775. doi:10.1002/cncr.26702
231. Zetzl T, Renner A, Pittig A, Jentschke E, Roch C, van Oorschot B. Yoga effectively reduces fatigue and symptoms of depression in patients with different types of cancer. *Support Care Cancer*. 2021;29(6):2973-2982. doi:10.1007/s00520-020-05794-2
232. Derry HM, Jaremka LM, Bennett JM, et al. Yoga and self-reported cognitive problems in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Psychooncology*. 2015;24(8):958-966. doi:10.1002/pon.3707
233. Janelins MC, Peppone LJ, Heckler CE, et al. YOCAS® 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):263-271. doi:10.1177/1534735415617021
234. Qi D, Wong NML, Shao R, et al. Qigong exercise enhances cognitive functions in the elderly via an interleukin-6-hippocampus pathway: A randomized active-controlled trial. *Brain Behav Immun*. 2021;95:381-390. doi:10.1016/j.bbi.2021.04.011
235. Jin J, Wu Y, Li S, et al. Effect of 1 Year of Qigong Exercise on Cognitive Function Among Older Chinese Adults at Risk of Cognitive Decline: A Cluster Randomized Controlled Trial. *Front Psychol*. 2020;11:546834. doi:10.3389/fpsyg.2020.546834

236. Ho RTH, Chan JSM, Wang C-W, et al. A Randomized Controlled Trial of Qigong Exercise on Fatigue Symptoms, Functioning, and Telomerase Activity in Persons with Chronic Fatigue or Chronic Fatigue Syndrome. *ann behav med.* 2012;44(2):160-170. doi:10.1007/s12160-012-9381-6
237. Myers JS, Mitchell M, Krigel S, et al. Qigong intervention for breast cancer survivors with complaints of decreased cognitive function. *Support Care Cancer.* 2019;27(4):1395-1403. doi:10.1007/s00520-018-4430-8
238. 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):1235-1242. doi:10.1007/s00520-011-1209-6
239. Sohlberg MM, Mateer CA. Introduction to cognitive rehabilitation : theory and practice. In: New-York: Guilford press. ; 1989.
240. Diller L, Gordon WA. Interventions for cognitive deficits in brain-injured adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology.* 1981;49(6):822-834. doi:10.1037/0022-006X.49.6.822
241. Cicerone KD, Goldin Y, Ganci K, et al. Evidence-Based Cognitive Rehabilitation: Systematic Review of the Literature From 2009 Through 2014. *Arch Phys Med Rehabil.* 2019;100(8):1515-1533. doi:10.1016/j.apmr.2019.02.011
242. Zeng Y, Cheng ASK, Chan CCH. Meta-Analysis of the Effects of Neuropsychological Interventions on Cognitive Function in Non-Central Nervous System Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther.* 2016;15(4):424-434. doi:10.1177/1534735416638737
243. Von Ah D, Carpenter JS, Saykin A, et al. Advanced cognitive training for breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2012;135(3):799-809. doi:10.1007/s10549-012-2210-6
244. Ercoli LM, Petersen L, Hunter AM, et al. Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial: Cognitive rehabilitation intervention for breast cancer survivors. *Psycho-Oncology.* 2015;24(11):1360-1367. doi:10.1002/pon.3769
245. Damholdt M, Mehlsen M, O'Toole M, Andreasen R, Pedersen A, Zachariae R. Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints-a randomized controlled trial: Web-based cognitive training for breast cancer survivors. *Psycho-Oncology.* 2016;25(11):1293-1300. doi:10.1002/pon.4058
246. Barak A, Hen L, Boniel-Nissim M, Shapira N. A Comprehensive Review and a Meta-Analysis of the Effectiveness of Internet-Based Psychotherapeutic Interventions. *Journal of Technology in Human Services.* 2008;26(2-4):109-160. doi:10.1080/15228830802094429
247. Barello S, Triberti S, Graffigna G, et al. eHealth for Patient Engagement: A Systematic Review. *Front Psychol.* 2016;6. doi:10.3389/fpsyg.2015.02013
248. Dos Santos M, Lange M, Gervais R, et al. Impact of anxio-depressive symptoms and cognitive function on oral anticancer therapies adherence. *Support Care Cancer.* 2019;27(9):3573-3581. doi:10.1007/s00520-019-4644-4

249. Dos Santos M, Hardy-Léger I, Rigal O, et al. Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: A 3-arm randomized trial. *Cancer*. 2020;126(24):5328-5336. doi:10.1002/cncr.33186
250. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. doi:10.1155/2015/217047
251. Aaldriks AA, Maartense E, le Cessie S, et al. Predictive value of geriatric assessment for patients older than 70 years, treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2011;79(2):205-212. doi:10.1016/j.critrevonc.2010.05.009
252. Bruijnen CP, van Harten-Krouwel DG, Koldenhof JJ, Emmelot-Vonk MH, Witteveen PO. Predictive value of each geriatric assessment domain for older patients with cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol*. 2019;10(6):859-873. doi:10.1016/j.jgo.2019.02.010
253. Soubeyran P, Fonck M, Blanc-Bisson C, et al. Predictors of early death risk in older patients treated with first-line chemotherapy for cancer. *J Clin Oncol*. 2012;30(15):1829-1834. doi:10.1200/JCO.2011.35.7442
254. Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, et al. Association of Survival With Adherence to the American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guidelines for Cancer Survivors After Colon Cancer Diagnosis: The CALGB 89803/Alliance Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):783-790. doi:10.1001/jamaoncol.2018.0126
255. Bell ML, Dhillon HM, Bray VJ, Vardy JL. Important differences and meaningful changes for the Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function (FACT-Cog). *Journal of Patient-Reported Outcomes*. 2018;2(1). doi:10.1186/s41687-018-0071-4
256. Furukawa TA, Noma H, Caldwell DM, et al. Waiting list may be a placebo condition in psychotherapy trials: a contribution from network meta-analysis. *Acta Psychiatr Scand*. 2014;130(3):181-192.



## VIII. ANNEXES

### Annexe 1 : FACT-Cog (version 3)

<u>DÉFICIENCES COGNITIVES PERÇUES PAR LE (LA) PATIENT(E)</u>		Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
CogA 1	J'ai eu du mal à construire mes pensées	0	1	2	3	4
CogA 3	Ma pensée a été lente.....	0	1	2	3	4
CogC 7	J'ai eu du mal à me concentrer.....	0	1	2	3	4
Cog M9	J'ai eu du mal à trouver mon chemin pour me rendre dans un endroit familier.....	0	1	2	3	4
Cog M10	J'ai eu du mal à me souvenir de l'endroit où j'avais mis des choses, comme mes clés ou mon portefeuille .....	0	1	2	3	4
Cog M12	J'ai eu du mal à me souvenir d'informations nouvelles, comme des numéros de téléphone ou des instructions simples	0	1	2	3	4
CogV 13	J'ai eu du mal à me rappeler du nom d'un objet alors que j'étais en train de parler à quelqu'un	0	1	2	3	4
CogV 15	J'ai eu du mal à trouver le(s) mot(s) juste(s) pour m'exprimer .....	0	1	2	3	4
CogV 16	J'ai utilisé un mauvais mot pour désigner un objet	0	1	2	3	4
CogV 17b	J'ai eu du mal à exprimer ce que je voulais dire dans mes conversations avec d'autres personnes .....	0	1	2	3	4
CogF 19	Je suis entré(e) dans une pièce et j'ai oublié ce que j'avais l'intention d'y prendre ou d'y faire .....	0	1	2	3	4
CogF 23	J'ai dû faire de gros efforts pour être attentif(-ve), sinon je faisais des erreurs .....	0	1	2	3	4
CogF 24	J'ai oublié le nom de personnes peu de temps après qu'on me les ait présentées .....	0	1	2	3	4

		Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
CogF 25	Mes réactions dans des situations de la vie de tous les jours ont été lentes .....	0	1	2	3	4
Cog C31	J'ai dû faire plus d'efforts que d'habitude pour garder le fil de ce que je faisais	0	1	2	3	4
Cog C32	Ma pensée a été plus lente que d'habitude .....	0	1	2	3	4
Cog C33a	J'ai dû faire plus d'efforts que d'habitude pour m'exprimer clairement.....	0	1	2	3	4
Cog C33c	J'ai dû avoir recours à des listes écrites plus souvent que d'habitude pour ne pas oublier des choses.....	0	1	2	3	4

**COMMENTAIRES D'AUTRES PERSONNES**

		Jamais	Environ une fois par semaine	Deux à trois fois par semaine	Presque tous les jours	Plusieurs fois par jour
Cog O1	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à me <u>souvenir d'informations</u> .....	0	1	2	3	4
Cog O2	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à <u>parler clairement</u> .....	0	1	2	3	4
Cog O3	Des personnes m'ont dit que je semblais avoir du mal à <u>penser clairement</u> .....	0	1	2	3	4
Cog O4	Des personnes m'ont dit que je semblais <u>avoir l'esprit confus</u> .....	0	1	2	3	4

**Pas du tout    Un peu    Moyennement    Beaucoup    Énormément**

**APTITUDES COGNITIVES PERÇUES PAR LE (LA) PATIENT(E)**

Cog PC1	J'ai été capable de me concentrer .....	0	1	2	3	4
Cog PV1	J'ai été capable de trouver les mots que je voulais utiliser en parlant à quelqu'un .....	0	1	2	3	4
Cog PM1	J'ai été capable de me souvenir de choses, comme de l'endroit où j'avais laissé mes clés ou mon portefeuille .....	0	1	2	3	4
Cog PM2	J'ai été capable de me souvenir de faire des choses, comme prendre mes médicaments ou acheter ce dont j'avais besoin .....	0	1	2	3	4
Cog PF1	Je suis capable d'être attentif(-ive) et de garder le fil de ce que je suis en train de faire sans effort supplémentaire .....	0	1	2	3	4
Cog PCH 1	Mon esprit est aussi vif qu'il l'a toujours été .....	0	1	2	3	4
Cog PCH 2	Ma mémoire est aussi bonne qu'elle l'a toujours été .....	0	1	2	3	4

**Pas du tout    Un peu    Moyennement    Beaucoup    Énormément**

**IMPACT SUR LA QUALITÉ DE VIE**

Cog Q35	Ces problèmes m'ont contrarié(e).....	0	1	2	3	4
Cog Q37	Ces problèmes ont perturbé ma capacité à travailler .....	0	1	2	3	4
Cog Q38	Ces problèmes ont perturbé ma capacité à faire des choses que j'aime.....	0	1	2	3	4
Cog Q41	Ces problèmes ont perturbé ma qualité de vie.....	0	1	2	3	4

## Annexe 2 : EORTC QLQ-C30 (version 3)

**Nous nous intéressons à vous et à votre santé. Répondez vous-même à toutes les questions en entourant le chiffre qui correspond le mieux à**

**vos situation. Il n'y a pas de "bonne" ou de "mauvaise" réponse. Ces informations sont strictement confidentielles.**

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
1. Avez-vous des difficultés à faire certains efforts physiques pénibles comme porter un sac à provision chargé ou une valise?	1	2	3	4
2. Avez-vous des difficultés à faire une <u>longue</u> promenade?	1	2	3	4
3. Avez-vous des difficultés à faire un <u>petit</u> tour dehors?	1	2	3	4
4. Etes-vous obligé de rester au lit ou dans un fauteuil pendant la journée?	1	2	3	4
5. Avez-vous besoin d'aide pour manger, vous habiller, faire votre toilette ou aller aux W.C.?	1	2	3	4

### Au cours de la semaine passée :

	Pas du tout	Un peu	Assez	Beaucoup
6. Avez-vous été gêné pour faire votre travail ou vos activités de tous les jours?	1	2	3	4
7. Avez-vous été gêné dans vos activités de loisirs?	1	2	3	4
8. Avez-vous eu le souffle court?	1	2	3	4
9. Avez-vous eu mal?	1	2	3	4
10. Avez-vous eu besoin de repos?	1	2	3	4
11. Avez-vous eu des difficultés pour dormir?	1	2	3	4
12. Vous êtes-vous senti faible?	1	2	3	4
13. Avez-vous manqué d'appétit?	1	2	3	4
14. Avez-vous eu des nausées (mal au coeur)?	1	2	3	4
15. Avez-vous vomi?	1	2	3	4



**Au cours de la semaine passée:**

	<b>Pas du tout</b>	<b>Un peu</b>	<b>Assez</b>	<b>Beaucoup</b>
16. Avez-vous été constipé ?	1	2	3	4
17. Avez-vous eu de la diarrhée ?	1	2	3	4
18. Etiez-vous fatigué ?	1	2	3	4
19. Des douleurs ont-elles perturbé vos activités quotidiennes ?	1	2	3	4
20. Avez-vous eu des difficultés à vous concentrer sur certaines choses par exemple pour lire le journal ou regarder la télévision ?	1	2	3	4
21. Vous êtes-vous senti tendu ?	1	2	3	4
22. Vous êtes-vous fait du souci ?	1	2	3	4
23. Vous êtes-vous senti(e) irritable?	1	2	3	4
24. Vous êtes-vous senti déprimé ?	1	2	3	4
25. Avez-vous eu des difficultés pour vous souvenir de certaines choses?	1	2	3	4
26. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans votre vie <u>familiale</u> ?	1	2	3	4
27. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils gêné dans vos activités <u>sociales</u> (par exemple sortir avec des amis, aller au cinéma...)?	1	2	3	4
28. Votre état physique ou votre traitement médical vous ont-ils causé des problèmes financiers?	1	2	3	4

**Pour les questions suivantes, veuillez répondre en entourant le chiffre entre 1 et 7 qui s'applique le mieux à votre situation**

29. Comment évalueriez-vous votre état de santé au cours de la semaine passée?

1            2            3            4            5            6            7

*Très mauvais*

*Excellent*

30. Comment évalueriez-vous l'ensemble de votre qualité de vie au cours de la semaine passée?

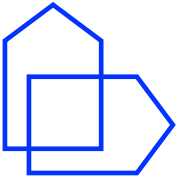
1            2            3            4            5            6            7

*Très mauvais*

*Excellent*

### Annexe 3 : MMSE

Activité	Item	Score
<b>ORIENTATION</b>		
<u>Temporelle</u>	<p>Quelle est la date complète d'aujourd'hui ? Si la réponse est incorrecte ou incomplète, posez les questions restées sans réponse dans l'ordre suivant.</p> <p>1. En quelle année sommes nous ? Coter 0 ou 1</p> <p>2. En quelle saison ?</p> <p>3. En quel mois ?</p> <p>4. Quel jour du mois ?</p> <p>5. Quel jour de la semaine ?</p>	<p>Sous total</p> <p>/5</p>
<u>Spaciale</u>	<p>Je vais vous poser maintenant des questions sur l'endroit où nous nous trouvons. Coter 0 ou 1</p> <p>6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes</p> <p>7. Dans quelle ville se trouve-t-il ?</p> <p>8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ?</p> <p>9. Dans quelle province ou région est situé ce département ?</p> <p>10. A quel étage sommes-nous ici ?</p>	<p>Sous total</p> <p>/5</p>
<b>APPRENTISSAGE</b>	<p>Je vais vous dire 3 mots ; je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir, car je vous les redemanderai tout à l'heure.</p> <p>11. Cigare Coter 0 ou 1</p> <p>12. Fleur</p> <p>13. Porte</p> <p>Répétez les 3 mots</p>	<p>Sous total</p> <p>/3</p>
<b>ATTENTION ET CALCUL</b>	<p>Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ? Coter 0 ou 1</p> <p>14. <math>100 - 7 = 93</math></p> <p>15. <math>93 - 7 = 86</math></p> <p>16. <math>86 - 7 = 79</math></p> <p>17. <math>79 - 7 = 72</math></p> <p>18. <math>72 - 7 = 65</math></p> <p>Pour tous les sujets même pour ceux qui ont obtenu le maximum de points demander, « voulez-vous épeler le mot « monde » à l'envers ? » : ednom</p> <p>Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global</p>	<p>Sous total</p> <p>/5</p>

<p><b>RAPPEL</b></p>	<p>Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandés de répéter et de retenir tout à l'heure ?</p> <p>19. Cigare Coter 0 ou 1  20. Fleur  21. Porte  Répétez les 3 mots</p>	<p>Sous total  /3</p>
<p><b>LANGAGE</b></p>	<p>22. Montrer un crayon. « Quel est le nom de cet objet ?  23. Montrer une montre. « Quel est le nom de cet objet ?  24. Ecoutez bien et répétez après moi « pas de mais, ni de si, ni de et. »  25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant « écoutez bien et faites ce que je vais vous dire : prenez cette feuille de papier avec la main droite »  26. « pliez la en 2 »  27. « et jetez la par terre »  28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères « fermez les yeux » et lui dire, « faites ce qui est écrit ».  29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo en disant « voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière ?</p>	<p>Sous total  /8</p>
<p><b>PRAXIES  CONSTRUCTIVES</b></p>	<p>30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander « voulez-vous recopier ce dessin ? »</p> 	<p>Sous total  /1</p>

**SCORE TOTAL (0 à 30) : [ \_ \_ ]**

## Annexe 4 : MoCA

VISUOSPATIAL / EXÉCUTIF							POINTS	
		Copier le cube					Dessiner HORLOGE (11 h 10 min) (3 points)	
[ ]		[ ]		[ ]	[ ]	[ ]	___/5	
Contour		Chiffres		Aiguilles				
DÉNOMINATION								
[ ]		[ ]		[ ]		___/3		
MÉMOIRE		Lire la liste de mots, le patient doit répéter. Faire 2 essais même si le 1er essai est réussi. Faire un rappel 5 min après.					Pas de point	
		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE		
1 <sup>er</sup> essai								
2 <sup>ème</sup> essai								
ATTENTION		Lire la série de chiffres (1 chiffre/ sec.). Le patient doit la répéter. [ ] 2 1 8 5 4 Le patient doit la répéter à l'envers. [ ] 7 4 2					___/2	
Lire la série de lettres. Le patient doit taper de la main à chaque lettre A. Pas de point si 2 erreurs		[ ] FBACMNAAJKLBAFAKDEAAAJAMOF AAB					___/1	
Soustraire série de 7 à partir de 100.		[ ] 93	[ ] 86	[ ] 79	[ ] 72	[ ] 65	___/3	
		4 ou 5 soustractions correctes : 3 pts, 2 ou 3 correctes : 2 pts, 1 correcte : 1 pt, 0 correcte : 0 pt						
LANGAGE		Répéter : Le colibri a déposé ses œufs sur le sable. [ ] L'argument de l'avocat les a convaincus. [ ]					___/2	
Fluidité de langage. Nommer un maximum de mots commençant par la lettre «F» en 1 min		[ ] _____ (N ≥ 11 mots)					___/1	
ABSTRACTION		Similitude entre ex : banane - orange = fruit [ ] train - bicyclette [ ] montre - règle					___/2	
RAPPEL		Doit se souvenir des mots SANS INDICES					Points pour rappel SANS INDICES seulement	
		VISAGE	VELOURS	ÉGLISE	MARGUERITE	ROUGE	___/5	
		[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]		
Optionnel		Indice de catégorie						
		Indice choix multiples						
ORIENTATION		[ ] Date	[ ] Mois	[ ] Année	[ ] Jour	[ ] Endroit	[ ] Ville	
							___/6	
© Z.Nasreddine MD		www.mocatest.org		Normal ≥ 26 / 30		TOTAL ___/30		
Administré par :							Ajouter 1 point si scolarité ≤ 12 ans	

## Annexe 5 : Questionnaire G8

### Questionnaire G8

#### Test de dépistage du recours au gériatre chez un patient âgé atteint de cancer

Questions (temps médian de remplissage = 4,4 minutes)	Réponses	Cotations
Le patient présente-t-il une perte d'appétit? A-t-il mangé moins ces 3 derniers mois par manque d'appétit, problèmes digestifs, difficultés de mastication ou de déglutition?	Anorexie sévère Anorexie modérée Pas d'anorexie	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Perte de poids dans les 3 derniers mois	>3 Kg Ne sait pas Entre 1 et 3 Kg Pas de perte de poids	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Motricité	Lit – Fauteuil Autonome à l'intérieur Sort du domicile	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Troubles neuro-psychiatriques	Démence ou dépression sévère Démence ou dépression modérée Pas de trouble psychiatrique	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Indice de Masse Corporelle = Poids/(Taille) <sup>2</sup>	< 19 19 – 21 21 – 23 > 23	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3
Plus de 3 médicaments	Oui Non	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1
Le patient se sent-il en meilleure ou en moins bonne santé que la plupart des personnes de son âge?	Moins bonne Ne sais pas Aussi bonne Meilleure	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 0,5 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Age	> 85 ans 80 – 85 ans < 80 ans	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Score total		/17
Interprétation	> 14 = Prise en charge standard ≤ 14 = Evaluation gériatrique spécialisée	

## **Annexe 6 : Autres articles publiés**

### **Fatigue et troubles cognitifs à long terme chez les patientes traitées pour un cancer du sein.**

#### **Résumé**

Les patientes traitées pour un cancer du sein à un stade localisé peuvent signaler des effets secondaires liés au traitement qui persistent pendant plusieurs années après la fin du traitement. Parmi ceux-ci, la fatigue et les troubles cognitifs sont des plaintes fréquentes qui peuvent avoir un impact négatif sur la qualité de vie.

La fatigue liée au cancer est un effet secondaire pénible à long terme qui s'améliore généralement après la fin du traitement, bien que de nombreux patients signalent une fatigue sévère plusieurs années après le traitement. Les troubles cognitifs sont également fréquents chez les patientes traitées pour un cancer du sein, surtout si elles ont été traitées par chimiothérapie. Ces symptômes sont généralement légers à modérés et souvent transitoires. Une récupération cognitive est fréquemment observée dans les mois ou quelques années après la fin de la chimiothérapie ou thérapie. Cependant, certaines patientes peuvent avoir des difficultés cognitives persistantes.

De nombreux types d'interventions se sont avérés bénéfiques pour réduire la fatigue liée au cancer et les troubles cognitifs. La plupart de ces interventions contre la fatigue agiraient en réduisant l'inflammation. Des études complémentaires sont nécessaires sur les prises en charge prometteuses des troubles cognitifs.

Cette revue narrative résume l'état de l'art concernant la fatigue et les troubles cognitifs à long terme chez les patientes atteintes d'un cancer du sein à un stade localisé, en décrivant la prévalence, l'impact, la physiopathologie, les facteurs de risque, et les interventions disponibles.

# Long-Term Fatigue and Cognitive Disorders in Breast Cancer Survivors

Florence Joly <sup>1,2,3,4,\*</sup>, Marie Lange <sup>1,2,3</sup>, Melanie Dos Santos <sup>1,2,3,4,5</sup>, Ines Vaz-Luis <sup>5</sup> and Antonio Di Meglio <sup>5</sup> 

<sup>1</sup> Clinical Research Department, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France; m.lange@baclesse.unicancer.fr (M.L.); m.dossantos@baclesse.unicancer.fr (M.D.S.)

<sup>2</sup> INSERM U1086, ANTICIPE, Normandie Univ, UNICAEN, 14000 Caen, France

<sup>3</sup> Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14000 Caen, France

<sup>4</sup> University Hospital of Caen, 14000 Caen, France

<sup>5</sup> INSERM Unit 981, Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France; INES-MARIA.VAZ-DUARTE-LUIS@gustaveroussy.fr (I.V.-L.); Antonio.DI-MEGLIO@gustaveroussy.fr (A.D.M.)

\* Correspondence: f.joly@baclesse.unicancer.fr; Tel.: +33-231-45-53-97; Fax: +33-231-45-50-97

Received: 10 October 2019; Accepted: 26 November 2019; Published: 28 November 2019

**Abstract:** Survivors of early-stage breast cancer may report treatment-related side effects that persist for several years after the end of primary treatment. Among these, fatigue and cognitive disorders are frequent complaints and can negatively impact quality of life. Cancer-related fatigue is a very prevalent and distressing long-term side effect among breast cancer survivors that typically improves after completion of treatment, although many patients report severe fatigue several years post-treatment. Cognitive disorders are also common among survivors of breast cancer, especially if treated with chemotherapy. These symptoms are usually mild-to-moderate and often transient. Cognitive recovery is frequently observed within months or a few years after completion of chemotherapy or endocrine therapy. However, some breast cancer survivors may have persistent cognitive difficulties. Several types of interventions have proved to be beneficial in reducing cancer-related fatigue and cognitive difficulties. Most of these interventions for cancer-related fatigue are thought to be effective by reducing inflammation or disrupting pro-inflammatory circuits. Further studies are needed on cognitive management that has showed promising results. This narrative review summarizes the state of the art regarding long-term fatigue and cognitive disorders in patients with early breast cancer, describing prevalence, impact, pathophysiology, and risk factors, and focusing on available interventions.

**Keywords:** breast cancer; survivors; fatigue; cognition; late effects

---

## 1. Introduction

Breast cancer is one of the most common cancers worldwide, with almost 80% of patients expecting long-term disease-free survival. As cure rates have substantially improved, there is now an increased awareness of long-term side effects of cancer treatment [1–3]. Cancer-related fatigue and cognitive complaints are common symptoms after breast cancer diagnosis and treatment. Both of these symptoms can persist for years after the end of primary treatment and result in substantial adverse physical, psychosocial, and socio-economic consequences [4–10].

This review presents an update of the state of the art regarding long-term fatigue and cognitive disorders in patients with early breast cancer, describing prevalence, impact, pathophysiology, and risk factors, and focuses on available interventions. We performed a narrative review of studies published up until September 2019. We restricted our search to papers in the English language, and included observational studies, randomized controlled trials, as well as meta-analyses and systematic reviews.

## 2. Long-Term Cancer-Related Fatigue in Breast Cancer Survivors: Prevalence, Trajectory, and Impact

### 2.1. Assessment and Prevalence

Cancer-related fatigue is an extremely prevalent long-term side effect among breast cancer survivors [11], defined as “a distressing, persistent, subjective sense of physical, emotional, and/or cognitive tiredness or exhaustion related to cancer and/or cancer treatment that is not proportional to recent activity and interferes with usual functioning” [12]. Cancer-related fatigue can have distinct physical, cognitive, and emotional dimensions, and seems to be more severe, persistent, and debilitating than normal fatigue. Several studies have suggested that the intensity and duration of fatigue experienced by cancer patients and survivors is significantly greater than that of individuals without a history of cancer [13,14].

Because fatigue is a subjective experience, the gold standard to evaluate cancer-related fatigue is self-reporting. A practical way of evaluating fatigue is to ask patients to evaluate their fatigue using a scale ranging from 0–10, which classifies fatigue as mild if patients score 1–3, moderate if 4–6, and severe if 7–10. In addition, cancer-related fatigue can be evaluated by a number of validated questionnaires that vary from single-item to multi-dimensional instruments, which can characterize different aspects of fatigue, including severity, duration, interference, and dimensions. Some of the validated instruments to assess cancer-related fatigue are listed in Table 1 [5,6,8]. Of note, the great heterogeneity that exists in instruments to evaluate fatigue is often reported as a major limitation in the available literature.

**Table 1.** Validated instruments to assess self-reported fatigue [5,6,8].

Instruments to Assess Fatigue
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Breast Cancer Survivor Symptom Survey fatigue subscale</li> <li>• Brief Fatigue Inventory</li> <li>• European Organization for Research and Treatment of Cancer–Quality-of-Life Questionnaire (EORTC)-C30 fatigue subscale</li> <li>• EORTC Quality of Life Module Measuring Cancer Related Fatigue (EORTC QLQ-FA12)</li> <li>• Fatigue Symptom Inventory</li> <li>• Memorial Symptoms Assessment Scale Short Form</li> <li>• Piper Fatigue Scale-revised</li> <li>• Somatic and Psychological Health Report fatigue scale</li> </ul>

Overall, during the phase of active treatment, the vast majority of patients experience some fatigue, with 30–60% categorizing their fatigue as moderate or severe, depending on patient population, patterns of treatment, and instrument of evaluation. Although fatigue typically improves after completion of primary treatment for breast cancer (surgery, radiation, and/or chemotherapy), around 30% of patients continue to experience severe fatigue in the year after treatment, and 20% of patients still report severe fatigue at 10 years post-treatment [5,6,8]. Recently, investigators from the Mind-Body Study characterized five longitudinal trajectories of fatigue after breast cancer treatment over time up to 6 years after treatment among 191 breast cancer patients [15]. The identified groups included: (1) High fatigue (11%), characterized by persistently elevated fatigue; (2) recovery (28%), characterized by initially high but then decreasing fatigue; (3) late (17%), characterized by initially low but gradually increasing fatigue; (4) low (34%), characterized by initially low and gradually decreasing fatigue; and (5) very low (10%), characterized by persistently stable and low fatigue.

### 2.2. Impact of Cancer-Related Fatigue after Breast Cancer

Data suggest that fatigue can affect patients’ social and work lives (e.g., a small minority of patients will be so debilitated by fatigue that they will be unable to work or regain their pre-morbid level of health) [11]. Fatigue can substantially impact breast cancer survivors’ ability to respond



to work demands, in particular in the case of heavy workload or work-related stress. In addition, fatigue may have substantial negative consequences on quality of life and other daily activities. Cancer-related fatigue is often associated with severe emotional and role dysfunction and with a lack of life meaning [6,7,16]. Reports show that patients consider fatigue as a highly distressing symptom, which is often being referred to as more difficult to cope with than vomiting or pain [17]. Nevertheless, despite the prevalence and impact of this symptom, data also suggest that fatigue is highly underreported by patients and remains an often unaddressed issue by oncology providers.

### 2.3. Risk Factors and Mechanisms of Long-Term Cancer-Related Fatigue after Treatments for Breast Cancer

Fatigue is a complex and multidimensional symptom. A number of studies have investigated and proposed a variety of risk factors and mechanisms of onset for long-term cancer-related fatigue [8,18].

#### 2.3.1. Risk Factors of Cancer-Related Fatigue

Demographic and contextual factors such as young age, being single, having a low income, as well as medical and psychosocial factors, including multiple comorbidities, physical inactivity, elevated body mass index, pre-treatment fatigue, depression, early stress, sleep disturbance, dysfunctional coping, and loneliness, have all been associated with increased risk of fatigue [18]. In this setting, pre-treatment fatigue has been identified as the most consistent predictor of post-treatment fatigue [11]. In addition, tumor and treatment factors can also impact risk of cancer-related fatigue. Patients with higher cancer stage are at increased risk of fatigue, as well as those treated with combination modalities that include surgery and radiotherapy with or without hormone therapy. On the contrary, patients treated only with local strategies such as surgery with or without radiotherapy are at lower risk of severe fatigue [5,6,8]. More recently, some studies also identified genetic risk factors that were linked to increased risk of developing cancer-related fatigue. Most of such studies focused on genes associated with inflammation using a candidate-gene approach. Among these, polymorphisms in TNF $\alpha$ , IL6, and IL1-b were associated with fatigue after breast cancer treatment completion. However, these results were not consistently replicated across studies. These polymorphisms have been associated with fatigue also in non-cancer populations, suggesting that they may play a role in the biology underlying fatigue in a more generalizable fashion [19,20].

#### 2.3.2. Mechanisms of Cancer-Related Fatigue

Several mechanisms have been proposed to be linked with cancer-related fatigue. These include, among others, inflammation, hypothalamic pituitary adrenal (HPA) dysfunction, five hydroxyl tryptophan (5-HT) dysregulation, alterations in the autonomic nervous system, alterations in adenosine triphosphate and muscle metabolism, changes in leukocyte subsets, reactivation of latent herpes viruses, anemia, and down-regulation of genes with response elements for the glucocorticoid receptor [21–25]. The lack of longitudinal studies in this setting makes it difficult to interpret whether or not all of the cited biological changes are only driven by cancer and cancer treatment or might also be present before cancer diagnosis.

The most commonly explored biological and mechanistic model for cancer-related fatigue involves inflammation and associated neurologic activation. Several studies have documented increased inflammation markers post breast cancer treatment, including elevation of IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, soluble TNF receptor type II (sTNF-RII), IL-1 receptor antagonist (IL-1RA), soluble IL-6 receptor (sIL-6R), and C-reactive protein (CRP), with the hypothesis that peripheral inflammatory cytokines may promote signals to the central nervous system that generate symptoms of fatigue [11,26–28]. This is consistent with studies performed among otherwise healthy individuals where sub-clinical levels of inflammatory markers are associated with the development of fatigue [11,29–31]. These data can intersect with evidence highlighting the relation of fatigue and alterations of the HPA axis and autonomous nervous system. Indeed, both of these systems have important anti-inflammatory effects since they interfere with cytokine production, or, such as in the case of the HPA axis, via glucocorticoid production or

decreased sensitivity of glucocorticoid receptor [11,21,27,32–35]. Another biological process that may influence fatigue includes alterations of the immune system, which can also be linked with increased inflammation [11,21,27,32–34].

### 3. Interventions to Reduce Cancer-Related Fatigue

Several types of interventions have proved to be beneficial in reducing cancer-related fatigue among survivors of breast cancer, although no clear superiority of one over the other has been demonstrated, and standards are lacking to select the most appropriate intervention for individual patients. Most of these interventions are thought to be effective because they reduce inflammation or disrupt pro-inflammatory circuits [11]. Leading cancer societies, including the National Comprehensive Cancer Network (NCCN), the Oncology Nursing Society (ONS), and the American Society of Clinical Oncology (ASCO), have released several recommendations about interventions that can be offered to patients to reduce cancer-related fatigue. Most of these recommendations are based on studies that largely included breast cancer survivors.

Assessment and correction of treatable contributing factors, including nutrition status (e.g., vitamin status, weight/caloric intake changes, and fluid electrolyte imbalances), are strongly encouraged before considering interventions to reduce fatigue.

A summary of the proposed interventions for cancer-related fatigue is presented in Table 2.

**Table 2.** Interventions to reduce fatigue among survivors of breast cancer post-treatment.

<b>Non-Pharmacologic</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Counseling/education (delivered in person or remotely)</li> <li>• Physical activity (maintaining recommended levels of activity, i.e., 150 minutes of moderate intensity activity/week, combining endurance and resistance training; beware of safety issues, personalize activity levels if needed; consider physical therapy and rehabilitation if needed)</li> <li>• Other physical and mind–body interventions</li> <li>• Yoga</li> <li>• Massage therapy</li> <li>• Acupuncture</li> <li>• Music therapy</li> <li>• Mindfulness meditation and relaxation</li> <li>• Reiki</li> <li>• Qigong</li> <li>• Psychosocial interventions</li> <li>• Psycho-educational therapies</li> <li>• Cognitive-behavioral therapy</li> <li>• Treatment for emotional distress</li> <li>• Sleep hygiene</li> </ul>
<b>Pharmacologic</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Supplements (ginseng, vitamin D)</li> </ul>

Note: Not all listed interventions have the same level of evidence and indications in the treatment of cancer-related fatigue. Refer to the text for specific settings, patient population, and strength of available evidence regarding each specific intervention. Consider also adjusting treatments for concomitant symptoms such as pain, address existing comorbidities, and assess and improve nutrition if needed.

#### 3.1. Counseling and Education on Cancer-Related Fatigue

In a Cochrane review of randomized trials among cancer patients, educational interventions reduced cancer-related fatigue and its interference with daily life [36]. Therefore, in general, all patients should be educated on cancer-related fatigue (e.g., how it differs from normal fatigue, what are the contributing factors, and how to self-monitor fatigue levels, and how to manage cancer-related fatigue). This is particularly relevant for patients that receive treatments that have been linked with increased risk of cancer-related fatigue, including radiation and chemotherapy. Cancer survivors should always

be made aware of providers and facilities they can refer to in order to engage in programs that may help reduce cancer-related fatigue, and this includes distant-based alternatives. Indeed, studies have also shown that counseling can also be effectively delivered remotely via tele-health/internet to patients that are not in the active phase of treatment [37].

### 3.2. Physical Activity Interventions

Among non-pharmacologic interventions, the strongest and most consistent evidence supports the effectiveness and safety of physical activity interventions in reducing cancer-related fatigue. A large number of studies have evaluated the impact of exercise on fatigue in the active treatment or immediate post-treatment settings, with fewer data available on longer-term cancer-related fatigue. A meta-analysis of 27 exercise intervention trials showed that exercise training among patients with various types of cancer led to a significant reduction in fatigue. Exercise significantly reduced cancer-related fatigue with a mean effect size of 0.32 (95% Confidence Interval [CI] 0.21–0.43) during cancer treatment and 0.38 (95% CI 0.21–0.54) following treatment completion. In the post-treatment setting, longer time between treatment completion and exercise intervention initiation and shorter exercise program length were linked to larger improvements in fatigue score [38]. In another meta-analysis of 72 studies among patients with either solid or hematological or mixed malignancies, exercise reduced cancer-related fatigue compared to control, with a moderate effect (standardized mean difference (SMD),  $-0.45$ ; 95% CI  $-0.57$  to  $-0.32$ ) [39]. Finally, a Cochrane meta-analysis conducted including 56 randomized trials, 36 of which enrolled patients in the phase of active cancer treatment, demonstrated that there was both a decrease in fatigue from baseline to 12 weeks after baseline and better fatigue scores at 12 weeks after baseline, favoring patients in the exercise intervention arms (SMD,  $-0.38$ ; 95% CI  $-0.57$  to  $-0.18$  and SMD  $-0.73$ ; 95% CI  $-1.14$  to  $-0.31$ , respectively) [40].

Based on these data, the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) diffused guidelines supporting physical activity intervention as a Category 1 recommendation for the treatment of cancer-related fatigue, particularly among patients who have completed treatment [12]. Although there is still no evidence to recommend a specific amount of physical activity, all patients are encouraged to engage in at least moderate levels of physical activity after cancer treatment to reduce cancer-related fatigue, as reported in specific guidelines published by ASCO. A minimum of 150 minutes of moderate aerobic exercise per week is sufficient to meet the threshold of the recommended level, and this may include whatever form of aerobic training (e.g., fast walking, cycling, or swimming) in addition to 2–3 sessions of strength training (e.g., including weight lifting), unless specific contraindications exist [41].

Nevertheless, exercise interventions to reduce cancer-related fatigue should be tailored to the individual patient, based on factors including age, gender, and baseline level of physical fitness. Specifically, the choice of the most appropriate physical activity intervention to offer should account for patients' medical history and comorbidities (including neuropathy, cardiomyopathy, or other long-term effects of therapy), as well as for physical limitations, risk of injury, and other safety concerns, particularly in the case of structural bone problems or blood test abnormalities such as moderate-to-severe anemia or thrombocytopenia [12]. However, several exercise programs exist that are suitable and considered safe for most cancer survivors, particularly those programs that are walking-based.

Some evidence has demonstrated that yoga interventions are able to reduce fatigue during cancer treatment. The majority of tested interventions were conducted among women with breast cancer undergoing chemotherapy. For example, a small randomized clinical trial included 60 patients with breast cancer during active adjuvant chemotherapy, and showed that 8 weeks of Anusara yoga sessions twice per week improved fatigue [42]. Nevertheless, evidence on the relationship between engaging in yoga practices and reduction in cancer-related fatigue is not always consistent. A larger trial of 352 women with early-stage breast cancer receiving chemotherapy failed to demonstrate that participation in a Tibetan yoga program during active chemotherapy and over the following six months significantly reduces cancer-related fatigue compared to a stretching program or usual care; despite this, the yoga

program was associated with better sleep outcomes in exploratory analyses, and an amelioration of such sleep parameters may in turn translate into improved cancer-related fatigue [43].

### 3.3. Other Physical-Based Therapies and Mind–Body Interventions

There are varying degrees of evidence strength about the effectiveness of interventions such as massage therapy, acupuncture, music therapy, mindfulness meditation and relaxation, reiki, and qigong on reducing cancer-related fatigue. Most of the studies we present below included a substantial proportion of breast cancer survivors evaluated in the post-treatment setting.

A meta-analysis of randomized controlled trials included 18 studies and compared the impact of regular use of massage therapy versus control on fatigue symptoms in patients with breast cancer. Regular massage therapy determined greater reduction in fatigue compared to control (SMD,  $-0.61$ ; 95% CI  $-1.09$  to  $-0.13$ ) [44].

Acupuncture interventions were also tested among the cancer population to evaluate their benefits in reducing cancer-related fatigue, including in patients during and after chemotherapy treatment. These trials have been generally small and some have reported positive effects of acupuncture on fatigue [45]. One such trial compared infrared laser moxibustion (i.e., acupuncture combined with burning of herb moxa on or near the skin by acupoints) with sham laser moxibustion, showing improved fatigue among the group treated with the former treatment [46].

Finally, some other interventions may also offer some benefit to mitigate cancer-related fatigue, including music therapy, meditation and relaxation, reiki, and qigong [47,48]. However, available evidence is not yet very robust, and often limited by small sample study size, limited power, suboptimal adherence in interventional arms of these trials, and scarce data that could inform practice in specific settings, particularly in the long-term post-treatment setting. Importantly, ASCO recommends that if physical or mind–body interventions are prescribed, patients should be referred to practitioners that specialize in cancer and are trained and used to protocols empirically validated in cancer survivors [41].

### 3.4. Psychosocial Interventions

Cognitive-behavioral therapy and psycho-educational/educational therapies can be beneficial in reducing cancer-related fatigue, as demonstrated by some randomized trials and meta-analyses. The rationale that prompted the utilization of psychosocial interventions to reduce fatigue builds on the strong correlation that exist between emotional distress and cancer-related fatigue. Studies that evaluated psychosocial interventions aimed at targeting biologic mechanisms such as neurotransmitter deregulation, vagal activation, or circadian rhythm dysfunction to be able to modulate cancer-related fatigue, although little is known regarding the precise mechanisms that mediate this relationship. In fact, most of the studied psychosocial interventions have tried to improve coping mechanisms, through which patients would be more able to deal with fatigue rather than disrupting the underlying biological and mechanistic process of onset of fatigue [12,41].

Most of the available evidence comes from studies in a diverse population of cancer survivors, not only breast cancer patients. In a study that targeted dysfunctional thoughts about fatigue, cognitive-behavioral therapy determined a significant reduction in fatigue that was also sustained two years after completion of the program [49]. Analogously, an Internet-based tailored education program was evaluated among disease-free cancer survivors who had completed primary cancer treatment within the past 24 months, and that complained of moderate-to-severe cancer-related fatigue, and the trial demonstrated that the intervention group had greater improvements in fatigue compared to control [50]. Finally, in a combined and comprehensive systematic and meta-analytic review of non-pharmacological interventions in adults with cancer that looked both at exercise and psychological interventions, those that were based on restorative approaches, supportive-expressive, and cognitive-behavioral psychosocial therapy showed potential to improve cancer-related fatigue [51].

### 3.5. Pharmacologic Interventions

Evidence regarding the use of pharmacologic interventions in reducing long-term fatigue in patients with early breast cancer is still limited. Psychostimulants (e.g., methylphenidate) and other wakefulness agents (e.g., modafinil, a non-amphetamine psychostimulant) were shown to be effective in reducing cancer-related fatigue among patients with advanced disease or those undergoing active cancer treatment [52,53]. However, whether these drugs are effective for patients who are disease-free after active treatment is still an open question. In addition, safety concerns and only marginal improvements in cancer-related fatigue observed with some of these compounds limit the ability to recommend their utilization as a primary choice for cancer-related fatigue.

The use of supplements has also been investigated, and use of ginseng and vitamin D has been linked to some degree with improved cancer-related fatigue [54]. However, evidence is still heterogeneous and weak.

## 4. Long-Term Cognitive Disorders in Breast Cancer Survivors

Cancer-related cognitive impairment (CRCI) has been described after chemotherapy in breast cancer women (“chemobrain”) and is characterized by impairment of memory, executive functions, attention, and processing speed [55,56].

Cognitive functioning is usually distinct between objective cognition, assessed with neuropsychological tests, and subjective cognition, also called cognitive complaints, reported by the patients and assessed with self-report questionnaires. Cognitive complaints were reported by ≥50% of breast cancer patients after chemotherapy; however, only 15–25% had objective cognitive decline [57]. Cognitive complaints, often reported by patients with poor emotional status or reported fatigue, are not always linked to objective cognitive disorders [58]. Indeed, many studies showed an association between reported cognitive complaints and psychological factors such as depression [59–61] or anxiety [61,62], as well as with fatigue and sleep difficulties [63,64]. Nevertheless, although there is a lack of correlation between objective and subjective cognitive problems, patients’ perceptions of cognitive disorders represent an important survivorship issue because of their significant effect on quality of life.

Although CRCI is a well-described phenomenon and awareness of such a problem has recently increased among the medical community, only 37% of breast cancer survivors with cognitive difficulties report to have discussed these concerns with a healthcare provider [65], and most healthcare professionals declare to be uncertain about how to manage CRCI [66].

### 4.1. Chemotherapy and Cognitive Impairment

After chemotherapy, objective cognitive difficulties are usually mild-to-moderate and are often transient. Cognitive decline shortly after chemotherapy was reported by some breast cancer patients, followed by partial recovery one year after treatment completion [67]. Patients treated with anthracycline-containing chemotherapy regimens are more at risk to present decline of verbal memory performances compared to those not treated with anthracyclines [68]. However, reduced cognitive performance and white matter alterations observed on imaging were found to recover in a group of breast cancer survivors 3–4 years after chemotherapy [69].

Nevertheless, some breast cancer survivors had worse performances on cognitive tests compared to healthy controls for up to 20 years after the end of adjuvant chemotherapy [70], including fine motor function deficits [71]. Furthermore, an imaging study showed that time since cancer treatment was inversely associated with lower global and focal white matter integrity [72]. Decreased responsiveness of brain regions related to memory encoding and executive functioning was also observed 10 years after chemotherapy in breast cancer survivors [73]. In addition, a dose-dependent effect of adjuvant chemotherapy was also suggested on grey matter volume one decade after treatment [74].

Some longitudinal studies have focused on cognitive complaints in breast cancer survivors, suggesting partial recovery from cognitive complaints six months after chemotherapy, but without returning to pretreatment level [61]. Heterogeneous cognitive complaint trajectories have been described 15 months post-chemotherapy: 53% of breast cancer survivors did not report cognitive complaints, 30% showed significant cognitive alterations, 16% had acute cognitive changes, and 11% persistent difficulties [75]. Specifically, in older breast cancer survivors followed up annually for 7 years, the majority reported good long-term cognition and only 6% who received chemotherapy presented accelerated cognitive decline [76].

#### 4.2. Endocrine Therapy and Cognitive Impairment

In addition to the impact of chemotherapy on cognition, endocrine therapies could also affect cognition. In a recent meta-analysis, endocrine therapy was associated with impaired performance on some neuropsychological tests, especially those which assessed verbal learning/memory domain [77]. Difference of the impact on cognition of tamoxifen or aromatase inhibitors is still debated. However, cognitive impairment has been shown more frequently with non-steroid aromatase inhibitors [55]. Up to 18 months after the start of treatment, breast cancer survivors who received anastrozole had lower executive function scores than healthy controls [78]. In the same study, 12–18 months after initiation of therapy, women being treated with anastrozole alone exhibited decrease in working memory and concentration. Verbal memory also appeared to be affected one year post-treatment [79], whereas no detrimental effect of endocrine therapy on cognition was shown 6 years after the start of treatment [80].

#### 4.3. Impact of Cognitive Impairment

Cognitive dysfunction may substantially impact quality of life and social function. An example of such negative impact is the ability of return to work after cancer treatment. Indeed, five years post-diagnosis, in addition to fatigue and psychological problems, cognitive disorders are related with difficulties in returning to work in breast cancer survivors [81]. Furthermore, cognitive complaints were shown to be associated with poorer work ability, work performance, and work productivity [82]. Stressing the relevance of this concern from a patient's perspectives, some reports have shown that breast cancer survivors with CRCI express the need of appropriate support to maintain their quality of life and be facilitated to return to work [83,84].

#### 4.4. Mechanisms of Long-Term Cognitive Disorders After Treatment for Breast Cancer

The mechanisms involved in CRCI are complex and still not fully understood [55].

In addition to the impact of cancer and cancer treatments, the risk of persistent cognitive impairment is linked to a patient's characteristics, such as lifestyle, comorbidities, physiological, psychological, and genetic parameters [85]. Individual factors induce some vulnerabilities for long-term cognitive impairment in breast cancer patients: The physiological age associated with some comorbidities (e.g., vascular disease, diabetes), low cognitive reserve, acceleration of shortened telomere length, and some psychosocial situations (e.g., maladaptive patterns of coping, post-traumatic stress, depression, low socioeconomic status, education) [86–88].

Neuroimaging studies, including structural and functional magnetic resonance imaging, have contributed to elucidating the mechanisms involved in long-term persisting cognitive decline. Some breast cancer survivors treated with chemotherapy presented brain gray volume loss, with a predominantly prefrontal and frontal cortex hypo-activation, white matter microstructural disruption, reduced gray matter density, and impaired cerebral blood flow [89–91]. Some other studies showed decreased network connectivity particularly in the frontal and temporal regions of breast cancer patients, even 10 years after chemotherapy [91,92]. Additionally, hippocampal structures are involved in different domains of cognitive impairment [93]. In some patients with cognitive difficulties, activation of compensatory mechanisms has been shown with the involvement of additional brain areas and the

creation of new neural connections [94]. In a study of long-term breast cancer survivors treated with chemotherapy, patients who had greater memory dysfunction had more oxidative DNA damages due to oxidative stress and reduced gray matter density in comparison to controls [95].

Recent results have demonstrated a direct cerebral damage due to systemic anticancer treatments, but have also suggested a role for the dysregulation of immune system, inflammatory mediators, hormonal changes, and genetic predisposition as potential mechanisms of persistent cognitive decline [96].

Some chemotherapy drugs used in breast cancer, such as 5-fluorouracil, are able to cross the blood–brain barrier and have a direct neurotoxic effect on the brain with damage to neurons or glial cells, ischemic vascular damage, and a reduced number of hippocampal proliferating cells [97,98]. Inflammation has been suggested to play a critical role in long-term cognitive disorders with a strong association between blood cell-based inflammatory markers and cognitive performance in breast cancer survivors, even 20 years and over after cessation of chemotherapy [99]. High levels of CRP and cytokines (mainly IL6, IL1 $\beta$ , and sTNF-RII) have been also reported in others studies among breast cancer survivors with cognitive impairment that suggested a dysregulation of the immune system as a possible mechanism of onset of cognitive decline [100,101]. The cortisol and hypothalamic pituitary adrenal axis has also been hypothesized to play a role in persistent cognitive impairment in breast cancer, associated with fatigue [34]. An elevation of circulating corticosterone is considered to be associated with memory impairment [102]. The negative impact of glucocorticoid levels on cognition is correlated with concomitant reductions in the volume of the hippocampus and with deficits in neurogenesis and synaptic plasticity [103]. Finally, genetic predispositions (such as Apolipoprotein Ee4, some polymorphisms of Catechol-O-Methyltransferase or Brain-derived Neurotropic Factor) have been shown to be associated with increased risk for cognitive disorders in survivorship [104,105].

## 5. Interventions for Cognitive Impairment after Breast Cancer Treatment

Supportive care of CRCI after treatments remains an emerging area of research. Despite the high demand of management by patients [106], currently there is no preventive measure and no medication that has clearly been established to improve or manage CRCI [107]. A summary of the proposed interventions for CRCI is presented in Table 3. Non-pharmacologic interventions include mainly cognitive rehabilitation and physical activity or relaxation programs.

Recently, guidelines for the assessment and management of long-term side-effects, including cognitive impairment, have been published by the American Cancer Society/ASCO Breast Cancer Survivorship Care. They recommend that primary care clinicians should ask patients if they are experiencing cognitive impairment and should assess whether factors contribute to their cognitive difficulties. In addition, they should treat optimally when possible and refer patients with signs of cognitive disorders for cognitive assessment and rehabilitation, including, if available, group cognitive training [2].

**Table 3.** Interventions to reduce cancer-related cognitive impairment among breast cancer survivors.

Publication	Study Design	Intervention	Participants	Outcomes	Tool	Results	Adverse Events	Conclusion
<b>Cognitive Rehabilitation Intervention</b>								
Von Ah et al. [108]	3-arms RCT	6–8 week of memory (A) or processing (B) intervention or WL (C)	82 breast cancer survivors ≥1 year post-CT (26 memory training, 27 speed training, 27 WL)	Objective cognition Subjective cognition QoL Fatigue	RAVLT FACT-Cog SF-36 FACT-F	A and B > C A and B > C B > C B > C	Not reported	Improvements in cognitive function, fatigue, and QoL.
Ercoli et al. [109]	RCT	5-week CR or WL	48 breast cancer survivors 18 months–5 years post-CT (32 CR, 16 WL)	Objective cognition Subjective cognition	RAVLT PAOFI	$p = 0.02$ $p = 0.01$	Not reported	Improvements in cognitive complaints and memory scores.
Damholdt et al. [110]	RCT	6-week web-based CR or WL	157 breast cancer survivors (94 CR, 63 WL)	Objective cognition Subjective cognition	PASAT CFQ	NS NS	Not reported	NS impact on cognitive function.
Bray et al. [111]	RCT	15-week web-based CR or WL	242 cancer survivors, 89% breast cancer, 6–60 months post-adjvant CT (122 CR, 121 WL)	Objective cognition Subjective cognition QoL Fatigue	Cogstate FACT-Cog PCI FACT-G FACT-F	NS $p < 0.001$ Better score Better score	Not reported	Improvements in cognitive complaints, QoL, and fatigue.
Mihuta et al. [112]	RCT	4-week web-based CR or WL	65 cancer survivors, 97% breast cancer, >6 months post-CT	Objective cognition Subjective cognition	ReCog FACT-Cog PCI	NS $p = 0.089$	Not reported	Improvement trends in cognitive complaints.
<b>Physical Activity or Relaxation Program Interventions</b>								
Campbell et al. [113]	RCT	24-week aerobic exercise or control	19 breast cancer, 3 months–3 years post-adjvant CT (10 exercise, 9 control)	Objective cognition Subjective cognition	TMT-A FACT-Cog	$p < 0.01$ NS	Not reported	Processing speed improved but not cognitive complaints.
Hartman et al. [114]	RCT	12-week physical activity or control	87 breast cancer survivors with CT completion (43 exercise, 44 control)	Objective cognition Subjective cognition	NIH Toolbox PROMIS	NS NS	Not reported	NS impact on cognitive function.
Northey et al. [115]	3-arms RCT	12-week HIIT, MOD, or WL	17 breast cancer survivors <2 years post-diagnosis (6 HIIT, 5 MOD, 6 WL)	Objective cognition Cerebrovascular function	CogState MCAVmean	NS NS	Not reported	NS impact on cognitive and cerebrovascular outcomes.
Derry et al. [116]	RCT	12-week yoga intervention or WL	200 breast cancer survivors, 2 months–3 years post-adjvant CT (100 yoga, 100 placebo)	Subjective cognition	BCPT Cognitive Problems Scale	$p = 0.003$ 3 months after yoga	Not reported	Improvements in cognitive complaints at 3-month follow-up.
Myers et al. [117]	3-arms RCT	8-week qigong (A), gentle exercise (B), or survivors support (C)	50 breast cancer survivors, 2 months–8 years post-adjvant CT (19 qigong, 20 exercise, 9 support)	Objective cognition Subjective cognition	TMT-A RAVLT FACT-Cog PCI	A > B NS A > C $p = 0.01$	Not reported	Improvements in cognitive complaints and processing speed.



Table 3. Cont.

Publication	Study Design	Intervention	Participants	Outcomes	Tool	Results	Adverse Events	Conclusion
<b>Pharmacologic Interventions</b>								
Mar Fan et al. [118]	Double-blind RCT	Dexamethylphenidate until CT completion or placebo	57 breast cancer (29 experimental, 28 placebo) under adjuvant CT	Objective cognition QoL Fatigue	HSCS HVLT-R FACT-G FACT-F	NS NS NS NS	Higher with more events that led to discontinuation	NS impact on cognition, QoL, or fatigue and more adverse events.
Lower et al. [119]	Double-blind RCT	Dexamethylphenidate 8 weeks or placebo	154 cancer patients, 75% breast cancer (76 experimental, 78 placebo) CT completion $\geq$ 2 months	Objective cognition Fatigue	HSCS SNAP FACT-F	NS NS $p = 0.02$	Higher with more events that led to discontinuation	NS impact on cognitive function and more adverse events.
Kohli et al. [120]	RCT	Modanil 4 weeks or placebo if positive response after 4 previous weeks	68 breast cancer survivors (34 modanil, 34 placebo)	Objective cognition	CDR computerized assessment	NS	Not reported	NS impact on cognitive function.
Lawrence et al. [121]	Double-blind RCT	Donepezil 24 weeks or placebo	62 breast cancer survivors, adjuvant CT 1–5 years prior, with cognitive dysfunction (31 donepezil, 31 placebo)	Objective cognition Subjective cognition QoL Fatigue	HVLT-R FACT-Cog SF-36 FACT-F	$p = 0.03$ NS NS NS	Not reported	NS impact on cognitive complaint, QoL, and fatigue.
O'Shaughnessy et al. [122]	Double-blind RCT	Epoetin alpha 12 weeks or placebo	94 breast cancer with adjuvant or neoadjuvant CT (47 epoetin, 47 placebo)	Objective cognition QoL Fatigue	EXIT25 LASA FACT-An	NS Better score Better score	1 death with epoetin alfa (CVA)	NS impact on cognitive function. Improvement of fatigue and QoL.

Abbreviations: RCT: Randomized Controlled Trial; WL: Wait-list control; CT: Chemotherapy; QoL: Quality of life; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; FACT-Cog: Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognition; SF-36: 36-Item Short Form Health Survey; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy-Fatigue; CR: Cognitive rehabilitation; PAOFI: Patient's Assessment of Own Functioning Inventory; PASAT: Paced Auditory Serial Addition Test; NS: Non-significant; CFQ: Cognitive Failures Questionnaire; PCI: Perceived cognitive impairment; FACT-G: Functional Assessment of Cancer Therapy-General; ReCog: Responding to Cognitive Concerns; TMT: Trail making test; NIH: The National Institutes of Health; PROMIS: Patient-Reported Outcomes Measurement Information System; HIIT: High-intensity interval training; MOD: Moderate-intensity continuous training; MCAVmean: Mean flow velocity in the right middle cerebral artery; BCPT: Breast Cancer Prevention Trial; HSCS: High Sensitivity Cognitive Screen; HVLT-R: Revised Hopkins Verbal Learning Test; SNAP: Modified Swanson, Nelson and Pelham Attention Deficit/Hyperactivity Scale; FACT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; CDR: Cognitive Drug Research; EXIT25: Executive Interview; LASA: Linear Analog Scale Assessment; FACT-An: Functional Assessment of Cancer Therapy-Anemia; CVA: Cerebrovascular accident.

### 5.1. Cognitive Rehabilitation

Randomized controlled trials investigated the impact of cognitive rehabilitation program on cognitive impairment in breast cancer patients, with a positive impact on cognitive complaint and Quality of life. Von ah et al. evaluated, among 82 breast cancer survivors, 6–8 weeks of memory or processing intervention, with improvements in perceived cognitive functioning, symptom distress, and Quality of life [108]. Ercoli et al. demonstrated improvements in self-reported cognitive complaints [109]. Damholdt et al. evaluated 6-week web-based cognitive rehabilitation among 157 breast cancer survivors, with working memory as primary outcome measured by the Paced Auditory Serial Addition Test, with no significant difference found [110]. Bray et al. demonstrated improvements in cognitive complaints and symptom distress among 242 cancer patients, mostly with breast cancer (89%), with cognitive complaints after chemotherapy, randomly assigned to 15-week computer-assisted cognitive rehabilitation or control group [111]. No significant difference was found in objective cognitive assessment. Mihuta et al. also found a positive impact on perceived cognitive impairments in 4-week cognitive rehabilitation [112].

### 5.2. Physical Activity or Relaxation Program Interventions

Physical activity has already proven its worth for age-related cognitive decline [123]. However, few studies have evaluated its benefit on CRCI in the breast cancer survivors. Campbell et al. evaluated a randomized controlled trial of 24-week aerobic exercise intervention compared to usual lifestyle control among 19 women with self-reported cognitive dysfunction following chemotherapy for breast cancer [113]. Exercise intervention improved processing speed, but not self-reported cognitive function. Hartman et al. conducted a randomized controlled trial with 87 breast cancer survivors randomly assigned to a 12-week physical activity or control group [114]. An improvement on processing speed was also found, but only for patients diagnosed within the past 2 years, and no difference was demonstrated on self-reported cognition. Northey et al. conducted a 3-arm trial with 17 patients to compare high-intensity interval training, moderate-intensity continuous training, and wait-list control [115]. No significant difference was observed in the cognitive and cerebrovascular outcomes. Yoga was also evaluated in a few studies. Derry et al. conducted a large randomized controlled trial, with 200 breast cancer survivors reporting cognitive complaints, randomized to a 12-week twice-weekly yoga intervention or a wait-list. Cognitive complaints did not differ significantly between groups immediately post-intervention. However, at the 3-month follow-up visit, yoga participants reported significantly fewer cognitive complaints than wait-list participants [116]. Myers et al. evaluated in a 3-arm randomized controlled trial the impact of qigong, which is a mindfulness-based form of exercise originating from Chinese medicine, on cognitive function for breast cancer survivors with complaints [117]. Fifty patients were randomly assigned to qigong or gentle exercise or survivorship support. The qigong group showed significant improvements in cognitive complaints, processing speed, and distress compared to the two other arms.

### 5.3. Pharmacologic Interventions

Pharmacologic interventions include psychostimulants, with some studies evaluating particularly methylphenidate, a psychostimulant dopamine agonist, which is better known for the management of cancer-related fatigue [124,125]. No evidence of improvement in cognitive impairment was showed with this drug in two randomized controlled trials with cancer patients treated with chemotherapy compared with placebo [118,119]. Moreover, a higher rate of grade 3/4 side effects was reported in the experimental arm. Another psychostimulant, the modafinil, used in the treatment of narcolepsy, was also evaluated in an open-label Phase I/II study involving 82 breast cancer patients, with no significant effect on cognitive outcomes compared to placebo [120]. A recent clinical trial evaluated donepezil, an anti-Alzheimer's medication compared to placebo among 62 breast cancer survivors with self-reported cognitive dysfunction 1–5 years following adjuvant chemotherapy [121]. After 24 weeks

of intervention, donepezil showed improvement in memory scores, but not in subjective cognitive function or Quality of life. The impact of erythropoietin was also studied, with no robust evidence for a positive impact on CRCI [122].

## 6. Conclusions—Perspectives

Improved cure rates for survivors of early-stage breast cancer have contributed to shift the attention to long-term downstream effects of cancer treatment, and to the fact that some breast cancer survivors may report treatment-related side effects that last up to several years after the end of active treatment. Among these effects, cancer-related fatigue and cognitive disorders have been clearly identified as very prevalent in certain subgroups of breast cancer survivors and can be extremely distressing.

The most robust evidence links inflammatory processes, which can be triggered or worsened by cancer treatment, to the onset and persistence of fatigue and cognitive impairment. Accordingly, several types of interventions have proven to be beneficial in reducing these symptoms by acting on pro-inflammatory mediators, particularly interventions aimed at increasing physical activity. At the same time, although there has been progress in the definition of the pathophysiology of cancer-related fatigue and cognitive impairment, particularly with the use of neuroimaging and biological data, complementary studies are needed to better elucidate the underlying mechanisms and predictors of these persistent symptoms. More research is warranted to look further away from completion of treatment and up to years into the survivorship period, in order to evaluate patients with sufficient follow-up time for studies to be informative about the long-term impact of interventions on persistence of symptoms. In addition, larger and adequately powered trials and assessment of combination of programs are encouraged.

Despite the acknowledged urgency to address late and long-term survivorship issues among patients with breast cancer, it has often been remarked that there is still a lack of appropriate identification and correct management of long-term symptoms in clinical practice, and that there is a substantial risk that problems like fatigue and cognitive difficulties remain under-diagnosed or under-reported, and therefore under-treated. Consensus exists among major cancer societies that cancer-related fatigue and cognitive problems should be managed in a multidisciplinary setting and with a comprehensive approach. This includes providing specific counseling and being able to refer patients to professionals with adequate expertise to address such symptoms, including physical therapists, psychologists, behavioral therapists, nutritionists, and social workers. Although awareness about these issues has now increased, more education, training of healthcare professionals, as well as improved consistency of practice across institutions and involvement of policy-makers is needed, not only to improve cancer-related fatigue and cognitive difficulties, but also to avoid many other long-term effects of cancer treatment among breast cancer survivors.

**Funding:** This research received no external funding.

**Conflicts of Interest:** I.V.L. received honoraria from Kephren, Novartis, A.-Z. A.D.M. received honoraria from Thermo-Fisher.

## References

1. Otto, S.J.; Fracheboud, J.; Verbeek, A.L.; Boer, R.; Reijerink-Verheij, J.C.; Otten, J.D.; Broeders, M.J.; de Koning, H.J. Mammography screening and risk of breast cancer death: A population-based case-control study. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2012**, *21*, 66–73. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Runowicz, C.D.; Leach, C.R.; Henry, N.L.; Henry, K.S.; Mackey, H.T.; Cowens-Alvarado, R.L.; Cannady, R.S.; Pratt-Chapman, M.L.; Edge, S.B.; Jacobs, L.A.; et al. American Cancer Society/American Society of Clinical Oncology Breast Cancer Survivorship Care Guideline. *J. Clin. Oncol.* **2016**, *34*, 611–635. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Siegel, R.; Ma, J.; Zou, Z.; Jemal, A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J. Clin.* **2014**, *64*, 9–29. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

4. Reid-Arndt, S.A.; Hsieh, C.; Perry, M.C. Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology* **2010**, *19*, 535–544. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Bower, J.E.; Ganz, P.A.; Desmond, K.A.; Bernards, C.; Rowland, J.H.; Meyerowitz, B.E.; Belin, T.R. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: A longitudinal investigation. *Cancer* **2006**, *106*, 751–758. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Bower, J.E.; Ganz, P.A.; Desmond, K.A.; Rowland, J.H.; Meyerowitz, B.E.; Belin, T.R. Fatigue in breast cancer survivors: Occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J. Clin. Oncol.* **2000**, *18*, 743–753. [[CrossRef](#)]
7. Curt, G.A.; Breitbart, W.; Cella, D.; Groopman, J.E.; Horning, S.J.; Itri, L.M.; Johnson, D.H.; Miaskowski, C.; Scherr, S.L.; Portenoy, R.K.; et al. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: New findings from the Fatigue Coalition. *Oncologist* **2000**, *5*, 353–360. [[CrossRef](#)]
8. Abrahams, H.J.; Gielissen, M.F.; Schmits, I.C.; Verhagen, C.A.; Rovers, M.M.; Knoop, H. Risk factors, prevalence, and course of severe fatigue after breast cancer treatment: A meta-analysis involving 12 327 breast cancer survivors. *Ann. Oncol.* **2016**, *27*, 965–974. [[CrossRef](#)]
9. Broeckel, J.A.; Jacobsen, P.B.; Horton, J.; Balducci, L.; Lyman, G.H. Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **1998**, *16*, 1689–1696. [[CrossRef](#)]
10. Dow, K.H.; Ferrell, B.R.; Leigh, S.; Ly, J.; Gulasekaram, P. An evaluation of the quality of life among long-term survivors of breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **1996**, *39*, 261–273. [[CrossRef](#)]
11. Bower, J.E. Cancer-related fatigue—Mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* **2014**, *11*, 597–609. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. NCCN guidelines for supportive care. Available online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/fatigue.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf) (accessed on 1 November 2019).
13. Andrykowski, M.A.; Curran, S.L.; Lightner, R. Off-treatment fatigue in breast cancer survivors: A controlled comparison. *J. Behav. Med.* **1998**, *21*, 1–18. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Cella, D.; Lai, J.S.; Chang, C.H.; Peterman, A.; Slavin, M. Fatigue in cancer patients compared with fatigue in the general United States population. *Cancer* **2002**, *94*, 528–538. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Bower, J.E.; Wiley, J.; Petersen, L.; Irwin, M.R.; Cole, S.W.; Ganz, P.A. Fatigue after breast cancer treatment: Biobehavioral predictors of fatigue trajectories. *Health Psychol.* **2018**, *37*, 1025–1034. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Curt, G.; Johnston, P.G. Cancer fatigue: The way forward. *Oncologist* **2003**, *8* (Suppl. S1), 27–30. [[CrossRef](#)]
17. Hinds, P.S.; Quargnenti, A.; Bush, A.J.; Pratt, C.; Fairclough, D.; Rissmiller, G.; Betcher, D.; Gilchrist, G.S. An evaluation of the impact of a self-care coping intervention on psychological and clinical outcomes in adolescents with newly diagnosed cancer. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2000**, *4*, 6–17. [[CrossRef](#)]
18. Donovan, K.A.; Small, B.J.; Andrykowski, M.A.; Munster, P.; Jacobsen, P.B. Utility of a cognitive-behavioral model to predict fatigue following breast cancer treatment. *Health Psychol.* **2007**, *26*, 464–472. [[CrossRef](#)]
19. Collado-Hidalgo, A.; Bower, J.E.; Ganz, P.A.; Irwin, M.R.; Cole, S.W. Cytokine gene polymorphisms and fatigue in breast cancer survivors: Early findings. *Brain Behav. Immun.* **2008**, *22*, 1197–1200. [[CrossRef](#)]
20. Reinertsen, K.V.; Grenaker Alnaes, G.I.; Landmark-Hoyvik, H.; Loge, J.H.; Wist, E.; Kristensen, V.N.; Fossa, S.D.; Edvardsen, H. Fatigued breast cancer survivors and gene polymorphisms in the inflammatory pathway. *Brain Behav. Immun.* **2011**, *25*, 1376–1383. [[CrossRef](#)]
21. Collado-Hidalgo, A.; Bower, J.E.; Ganz, P.A.; Cole, S.W.; Irwin, M.R. Inflammatory biomarkers for persistent fatigue in breast cancer survivors. *Clin. Cancer Res.* **2006**, *12*, 2759–2766. [[CrossRef](#)]
22. Bower, J.E.; Ganz, P.A.; Irwin, M.R.; Arevalo, J.M.; Cole, S.W. Fatigue and gene expression in human leukocytes: Increased NF-kappaB and decreased glucocorticoid signaling in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Brain Behav. Immun.* **2011**, *25*, 147–150. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Orre, I.J.; Reinertsen, K.V.; Aukrust, P.; Dahl, A.A.; Fossa, S.D.; Ueland, T.; Murison, R. Higher levels of fatigue are associated with higher CRP levels in disease-free breast cancer survivors. *J. Psychosom. Res.* **2011**, *71*, 136–141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Bower, J.E.; Ganz, P.A.; Aziz, N.; Fahey, J.L. Fatigue and proinflammatory cytokine activity in breast cancer survivors. *Psychosom. Med.* **2002**, *64*, 604–611. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Bower, J.E.; Ganz, P.A.; Tao, M.L.; Hu, W.; Belin, T.R.; Sepah, S.; Cole, S.; Aziz, N. Inflammatory biomarkers and fatigue during radiation therapy for breast and prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* **2009**, *15*, 5534–5540. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

26. Geinitz, H.; Zimmermann, F.B.; Stoll, P.; Thamm, R.; Kaffenberger, W.; Ansorg, K.; Keller, M.; Busch, R.; van Beuningen, D.; Molls, M. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **2001**, *51*, 691–698. [[CrossRef](#)]
27. Bower, J.E.; Ganz, P.A.; Aziz, N.; Olmstead, R.; Irwin, M.R.; Cole, S.W. Inflammatory responses to psychological stress in fatigued breast cancer survivors: Relationship to glucocorticoids. *Brain Behav. Immun.* **2007**, *21*, 251–258. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
28. Ganz, P.A.; Kwan, L.; Stanton, A.L.; Bower, J.E.; Belin, T.R. Physical and psychosocial recovery in the year after primary treatment of breast cancer. *J. Clin. Oncol.* **2011**, *29*, 1101–1109. [[CrossRef](#)]
29. Harris, T.B.; Savage, P.J.; Tell, G.S.; Haan, M.; Kumanyika, S.; Lynch, J.C. Carrying the burden of cardiovascular risk in old age: Associations of weight and weight change with prevalent cardiovascular disease, risk factors, and health status in the Cardiovascular Health Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **1997**, *66*, 837–844. [[CrossRef](#)]
30. Cho, H.J.; Kivimaki, M.; Bower, J.E.; Irwin, M.R. Association of C-reactive protein and interleukin-6 with new-onset fatigue in the Whitehall II prospective cohort study. *Psychol. Med.* **2013**, *43*, 1773–1783. [[CrossRef](#)]
31. Cho, H.J.; Seeman, T.E.; Bower, J.E.; Kiefe, C.I.; Irwin, M.R. Prospective association between C-reactive protein and fatigue in the coronary artery risk development in young adults study. *Biol. Psychiatry* **2009**, *66*, 871–878. [[CrossRef](#)]
32. Fagundes, C.P.; Murray, D.M.; Hwang, B.S.; Gouin, J.P.; Thayer, J.F.; Sollers, J.J., III; Shapiro, C.L.; Malarkey, W.B.; Kiecolt-Glaser, J.K. Sympathetic and parasympathetic activity in cancer-related fatigue: More evidence for a physiological substrate in cancer survivors. *Psychoneuroendocrinology* **2011**, *36*, 1137–1147. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. McEwen, B.S.; Biron, C.A.; Brunson, K.W.; Bulloch, K.; Chambers, W.H.; Dhabhar, F.S.; Goldfarb, R.H.; Kitson, R.P.; Miller, A.H.; Spencer, R.L.; et al. The role of adrenocorticoids as modulators of immune function in health and disease: Neural, endocrine and immune interactions. *Brain Res. Rev.* **1997**, *23*, 79–133. [[CrossRef](#)]
34. Bower, J.E.; Ganz, P.A.; Aziz, N. Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosom. Med.* **2005**, *67*, 277–280. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
35. Chauvet-Gelinier, J.C.; Roussot, A.; Cottenet, J.; Brindisi, M.C.; Petit, J.M.; Bonin, B.; Verges, B.; Quantin, C. Depression and obesity, data from a national administrative database study: Geographic evidence for an epidemiological overlap. *PLoS ONE* **2019**, *14*, e0210507. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Bennett, S.; Pigott, A.; Beller, E.M.; Haines, T.; Meredith, P.; Delaney, C. Educational interventions for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, *11*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
37. Foster, C.; Grimmett, C.; May, C.M.; Ewings, S.; Myall, M.; Hulme, C.; Smith, P.W.; Powers, C.; Calman, L.; Armes, J.; et al. A web-based intervention (RESTORE) to support self-management of cancer-related fatigue following primary cancer treatment: A multi-centre proof of concept randomised controlled trial. *Support. Care Cancer* **2016**, *24*, 2445–2453. [[CrossRef](#)]
38. Puetz, T.W.; Herring, M.P. Differential effects of exercise on cancer-related fatigue during and following treatment: A meta-analysis. *Am. J. Prev. Med.* **2012**, *43*, e1–e24. [[CrossRef](#)]
39. Tomlinson, D.; Diorio, C.; Beyene, J.; Sung, L. Effect of exercise on cancer-related fatigue: A meta-analysis. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **2014**, *93*, 675–686. [[CrossRef](#)]
40. Tian, L.; Lu, H.J.; Lin, L.; Hu, Y. Effects of aerobic exercise on cancer-related fatigue: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Support. Care Cancer* **2016**, *24*, 969–983. [[CrossRef](#)]
41. Bower, J.E.; Bak, K.; Berger, A.; Breitbart, W.; Escalante, C.P.; Ganz, P.A.; Schnipper, H.H.; Lacchetti, C.; Ligibel, J.A.; Lyman, G.H.; et al. Screening, assessment, and management of fatigue in adult survivors of cancer: An American Society of Clinical oncology clinical practice guideline adaptation. *J. Clin. Oncol.* **2014**, *32*, 1840–1850. [[CrossRef](#)]
42. Taso, C.J.; Lin, H.S.; Lin, W.L.; Chen, S.M.; Huang, W.T.; Chen, S.W. The effect of yoga exercise on improving depression, anxiety, and fatigue in women with breast cancer: A randomized controlled trial. *J. Nurs. Res.* **2014**, *22*, 155–164. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Chaoul, A.; Milbury, K.; Spelman, A.; Basen-Engquist, K.; Hall, M.H.; Wei, Q.; Shih, Y.T.; Arun, B.; Valero, V.; Perkins, G.H.; et al. Randomized trial of Tibetan yoga in patients with breast cancer undergoing chemotherapy. *Cancer* **2018**, *124*, 36–45. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

44. Pan, Y.Q.; Yang, K.H.; Wang, Y.L.; Zhang, L.P.; Liang, H.Q. Massage interventions and treatment-related side effects of breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int. J. Clin. Oncol.* **2014**, *19*, 829–841. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Sood, A.; Barton, D.L.; Bauer, B.A.; Loprinzi, C.L. A critical review of complementary therapies for cancer-related fatigue. *Integr. Cancer Ther.* **2007**, *6*, 8–13. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Mao, H.; Mao, J.J.; Guo, M.; Cheng, K.; Wei, J.; Shen, X.; Shen, X. Effects of infrared laser moxibustion on cancer-related fatigue: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* **2016**, *122*, 3667–3672. [[CrossRef](#)]
47. Chuang, C.Y.; Han, W.R.; Li, P.C.; Young, S.T. Effects of music therapy on subjective sensations and heart rate variability in treated cancer survivors: A pilot study. *Complement. Ther. Med.* **2010**, *18*, 224–226. [[CrossRef](#)]
48. Oh, B.; Butow, P.; Mullan, B.; Clarke, S.; Beale, P.; Pavlakis, N.; Kothe, E.; Lam, L.; Rosenthal, D. Impact of medical Qigong on quality of life, fatigue, mood and inflammation in cancer patients: A randomized controlled trial. *Ann. Oncol.* **2010**, *21*, 608–614. [[CrossRef](#)]
49. Gielissen, M.F.; Verhagen, C.A.; Bleijenberg, G. Cognitive behaviour therapy for fatigued cancer survivors: Long-term follow-up. *Br. J. Cancer* **2007**, *97*, 612–618. [[CrossRef](#)]
50. Yun, Y.H.; Lee, K.S.; Kim, Y.W.; Park, S.Y.; Lee, E.S.; Noh, D.Y.; Kim, S.; Oh, J.H.; Jung, S.Y.; Chung, K.W.; et al. Web-based tailored education program for disease-free cancer survivors with cancer-related fatigue: A randomized controlled trial. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 1296–1303. [[CrossRef](#)]
51. Kangas, M.; Bovbjerg, D.H.; Montgomery, G.H. Cancer-related fatigue: A systematic and meta-analytic review of non-pharmacological therapies for cancer patients. *Psychol. Bull.* **2008**, *134*, 700–741. [[CrossRef](#)]
52. Jean-Pierre, P.; Morrow, G.R.; Roscoe, J.A.; Heckler, C.; Mohile, S.; Janelins, M.; Peppone, L.; Hemstad, A.; Esparaz, B.T.; Hopkins, J.O. A phase 3 randomized, placebo-controlled, double-blind, clinical trial of the effect of modafinil on cancer-related fatigue among 631 patients receiving chemotherapy: A University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program Research base study. *Cancer* **2010**, *116*, 3513–3520. [[PubMed](#)]
53. Minton, O.; Richardson, A.; Sharpe, M.; Hotopf, M.; Stone, P. Drug therapy for the management of cancer-related fatigue. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2010**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Finnegan-John, J.; Molassiotis, A.; Richardson, A.; Ream, E. A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue. *Integr. Cancer Ther.* **2013**, *12*, 276–290. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Joly, F.; Giffard, B.; Rigal, O.; de Ruiter, M.B.; Small, B.J.; Dubois, M.; LeFel, J.; Schagen, S.B.; Ahles, T.A.; Wefel, J.S.; 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*, 830–841. [[CrossRef](#)]
56. Lange, M.; Joly, F. How to Identify and Manage Cognitive Dysfunction After Breast Cancer Treatment. *J. Oncol. Pract.* **2017**, *13*, 784–790. [[CrossRef](#)]
57. Lange, M.; Joly, F.; Vardy, J.; Ahles, T.; Dubois, M.; Tron, L.; Winocur, G.; De Ruiter, M.; Castel, H. Cancer Related Cognitive Impairment: An update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann. Oncol.* **2019**. [[CrossRef](#)]
58. Bray, V.J.; Dhillon, H.M.; Vardy, J.L. Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment. *J. Cancer Surviv.* **2018**, *12*, 537–559. [[CrossRef](#)]
59. Seliktar, N.; Polek, C.; Brooks, A.; Hardie, T. Cognition in breast cancer survivors: Hormones versus depression. *Psycho-Oncology* **2015**, *24*, 402–407. [[CrossRef](#)]
60. Van, D.K.; Hunter, A.M.; Ercoli, L.; Petersen, L.; Leuchter, A.F.; Ganz, P.A. Evaluating cognitive complaints in breast cancer survivors with the FACT-Cog and quantitative electroencephalography. *Breast Cancer Res. Treat.* **2017**, *166*, 157–166.
61. Janelins, M.C.; Heckler, C.E.; Peppone, L.J.; Kamen, C.; Mustian, K.M.; Mohile, S.G.; Magnuson, A.; Kleckner, I.R.; Guido, J.J.; Young, K.L.; 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*, 506–514. [[CrossRef](#)]
62. Ramalho, M.; Fontes, F.; Ruano, L.; Pereira, S.; Lunet, N. Cognitive impairment in the first year after breast cancer diagnosis: A prospective cohort study. *Breast* **2017**, *32*, 173–178. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

63. Liou, K.T.; Ahles, T.A.; Garland, S.N.; Li, Q.S.; Bao, T.; Li, Y.; Root, J.C.; Mao, J.J. The Relationship Between Insomnia and Cognitive Impairment in Breast Cancer Survivors. *JNCI Cancer Spectr.* **2019**, *3*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
64. Henneghan, A.; Stuijbergen, A.; Becker, H.; Kesler, S.; King, E. Modifiable correlates of perceived cognitive function in breast cancer survivors up to 10 years after chemotherapy completion. *J. Cancer Surviv.* **2018**, *12*, 224–233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Buchanan, N.D.; Dasari, S.; Rodriguez, J.L.; Lee, S.J.; Hodgson, M.E.; Weinberg, C.R.; Sandler, D.P. Post-treatment Neurocognition and Psychosocial Care Among Breast Cancer Survivors. *Am. J. Prev. Med.* **2015**, *49*, S498–S508. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Smidt, K.; Mackenzie, L.; Dhillon, H.; Vardy, J.; Lewis, J.; Loh, S.Y. The perceptions of Australian oncologists about cognitive changes in cancer survivors. *Support. Care Cancer* **2016**, *24*, 4679–4687. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Collins, B.; Mackenzie, J.; Tasca, G.A.; Scherling, C.; Smith, A. Persistent cognitive changes in breast cancer patients 1 year following completion of chemotherapy. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* **2014**, *20*, 370–379. [[CrossRef](#)]
68. Kesler, S.R.; Blayney, D.W. Neurotoxic Effects of Anthracycline-vs Nonanthracycline-Based Chemotherapy on Cognition in Breast Cancer Survivors. *JAMA Oncol.* **2016**, *2*, 185–192. [[CrossRef](#)]
69. Billiet, T.; Emsell, L.; Vandenbulcke, M.; Peeters, R.; Christiaens, D.; Leemans, A.; Van Hecke, W.; Smeets, A.; Amant, F.; Sunaert, S.; et al. Recovery from chemotherapy-induced white matter changes in young breast cancer survivors? *Brain Imaging Behav.* **2018**, *12*, 64–77. [[CrossRef](#)]
70. Koppelmans, V.; Breteler, M.M.; Boogerd, W.; Seynaeve, C.; Gundy, C.; Schagen, S.B. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 1080–1086. [[CrossRef](#)]
71. Hoogendam, Y.Y.; Schagen, S.B.; Ikram, M.A.; Boogerd, W.; Seynaeve, C.; Seidler, R.D.; Breteler, M.M.; Van der Geest, J.N.; Koppelmans, V. Late effects of adjuvant chemotherapy for breast cancer on fine motor function. *Psycho-Oncology* **2015**, *24*, 1799–1807. [[CrossRef](#)]
72. Koppelmans, V.; de Ruiter, M.B.; van der Lijn, F.; Boogerd, W.; Seynaeve, C.; van der Lugt, A.; Vrooman, H.; Niessen, W.J.; Breteler, M.M.; Schagen, S.B. Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res. Treat.* **2012**, *132*, 1099–1106. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
73. de Ruiter, M.B.; Reneman, L.; Boogerd, W.; Veltman, D.J.; van Dam, F.S.; Nederveen, A.J.; Boven, E.; Schagen, S.B. Cerebral hypo-responsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Hum. Brain Mapp.* **2011**, *32*, 1206–1219. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
74. Stouten-Kemperman, M.M.; de Ruiter, M.B.; Koppelmans, V.; Boogerd, W.; Reneman, L.; Schagen, S.B. Neurotoxicity in breast cancer survivors  $\geq 10$  years post-treatment is dependent on treatment type. *Brain Imaging Behav.* **2015**, *9*, 275–284. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Ng, T.; Dorajoo, S.R.; Cheung, Y.T.; Lam, Y.C.; Yeo, H.L.; Shwe, M.; Gan, Y.X.; Foo, K.M.; Loh, W.K.; Koo, S.L.; et al. Distinct and Heterogeneous Trajectories of Self-perceived Cognitive Impairment among Asian Breast Cancer Survivors. *Psycho-Oncology* **2018**, *27*, 1185–1192. [[CrossRef](#)]
76. Mandelblatt, J.S.; Clapp, J.D.; Luta, G.; Faul, L.A.; Tallarico, M.D.; McClendon, T.D.; Whitley, J.A.; Cai, L.; Ahles, T.A.; Stern, R.A.; et al. Long-term trajectories of self-reported cognitive function in a cohort of older survivors of breast cancer: CALGB 369901 (Alliance). *Cancer* **2016**, *122*, 3555–3563. [[CrossRef](#)]
77. Underwood, E.A.; Rochon, P.A.; Moineddin, R.; Lee, P.E.; Wu, W.; Pritchard, K.I.; Tierney, M.C. Cognitive sequelae of endocrine therapy in women treated for breast cancer: A meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* **2018**, *168*, 299–310. [[CrossRef](#)]
78. Bender, C.M.; Merriman, J.D.; Gentry, A.L.; Ahrendt, G.M.; Berga, S.L.; Brufsky, A.M.; Casillo, F.E.; Dailey, M.M.; Erickson, K.I.; Kratochvil, F.M.; et al. Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer* **2015**, *121*, 2627–2636. [[CrossRef](#)]
79. Underwood, E.A.; Jerzak, K.J.; Lebovic, G.; Rochon, P.A.; Elser, C.; Pritchard, K.I.; Tierney, M.C. Cognitive effects of adjuvant endocrine therapy in older women treated for early-stage breast cancer: A 1-year longitudinal study. *Support. Care Cancer* **2019**, *27*, 3035–3043. [[CrossRef](#)]
80. Van, D.K.; Crespi, C.M.; Bower, J.E.; Castellon, S.A.; Petersen, L.; Ganz, P.A. The cognitive effects of endocrine therapy in survivors of breast cancer: A prospective longitudinal study up to 6 years after treatment. *Cancer* **2019**, *125*, 681–689.

81. Schmidt, M.E.; Scherer, S.; Wiskemann, J.; Steindorf, K. Return to work after breast cancer: The role of treatment-related side effects and potential impact on quality of life. *Eur. J. Cancer Care* **2019**, *28*, e13051. [[CrossRef](#)]
82. Von, A.D.; Storey, S.; Crouch, A. Relationship between self-reported cognitive function and work-related outcomes in breast cancer survivors. *J. Cancer Surviv.* **2018**, *12*, 246–255. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
83. Myers, J.S. Chemotherapy-related cognitive impairment: The breast cancer experience. *Oncol. Nurs. Forum* **2012**, *39*, E31–E40. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
84. Rust, C.; Davis, C. Chemobrain in underserved African American breast cancer survivors: A qualitative study. *Clin. J. Oncol. Nurs.* **2013**, *17*, E29–E34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Ahles, T.A.; Root, J.C. Cognitive Effects of Cancer and Cancer Treatments. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* **2018**, *14*, 425–451. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Mandelblatt, J.S.; Small, B.J.; Luta, G.; Hurria, A.; Jim, H.; McDonald, B.C.; Graham, D.; Zhou, X.; Clapp, J.; Zhai, W.; et al. Cancer-Related Cognitive Outcomes Among Older Breast Cancer Survivors in the Thinking and Living With Cancer Study. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 3211–3222. [[CrossRef](#)]
87. Carroll, J.E.; Van, D.K.; Bower, J.E.; Sciric, Z.; Petersen, L.; Schiestl, R.; Irwin, M.R.; Ganz, P.A. Cognitive performance in survivors of breast cancer and markers of biological aging. *Cancer* **2019**, *125*, 298–306. [[CrossRef](#)]
88. Lange, M.; Rigal, O.; Clarisse, B.; Giffard, B.; Sevin, E.; Barillet, M.; Eustache, F.; Joly, F. Cognitive dysfunctions in elderly cancer patients: A new challenge for oncologists. *Cancer Treat. Rev.* **2014**, *40*, 810–817. [[CrossRef](#)]
89. Simo, M.; Rifa-Ros, X.; Rodriguez-Fornells, A.; Bruna, J. Chemobrain: A systematic review of structural and functional neuroimaging studies. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2013**, *37*, 1311–1321. [[CrossRef](#)]
90. Feng, Y.; Zhang, X.D.; Zheng, G.; Zhang, L.J. Chemotherapy-induced brain changes in breast cancer survivors: Evaluation with multimodality magnetic resonance imaging. *Brain Imaging Behav.* **2019**, 1–16. [[CrossRef](#)]
91. Andryszak, P.; Wilkosc, M.; Izdebski, P.; Zurawski, B. A systemic literature review of neuroimaging studies in women with breast cancer treated with adjuvant chemotherapy. *Contemp. Oncol.* **2017**, *21*, 6–15. [[CrossRef](#)]
92. Bruno, J.; Hosseini, S.M.; Kesler, S. Altered resting state functional brain network topology in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Neurobiol. Dis.* **2012**, *48*, 329–338. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
93. Apple, A.C.; Schroeder, M.P.; Ryals, A.J.; Wagner, L.I.; Cella, D.; Shih, P.A.; Reilly, J.; Penedo, F.J.; Voss, J.L.; Wang, L. Hippocampal functional connectivity is related to self-reported cognitive concerns in breast cancer patients undergoing adjuvant therapy. *Neuroimage Clin.* **2018**, *20*, 110–118. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
94. Reuter-Lorenz, P.A.; Cimprich, B. Cognitive function and breast cancer: Promise and potential insights from functional brain imaging. *Breast Cancer Res. Treat.* **2013**, *137*, 33–43. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
95. Conroy, S.K.; McDonald, B.C.; Smith, D.J.; Moser, L.R.; West, J.D.; Kamendulis, L.M.; Klaunig, J.E.; Champion, V.L.; Unverzagt, F.W.; Saykin, A.J. Alterations in brain structure and function in breast cancer survivors: Effect of post-chemotherapy interval and relation to oxidative DNA damage. *Breast Cancer Res. Treat.* **2013**, *137*, 493–502. [[CrossRef](#)]
96. Castel, H.; Denouel, A.; Lange, M.; Tonon, M.C.; Dubois, M.; Joly, F. Biomarkers Associated with Cognitive Impairment in Treated Cancer Patients: Potential Predisposition and Risk Factors. *Front. Pharmacol.* **2017**, *8*, 138. [[CrossRef](#)]
97. Dubois, M.; Lapinte, N.; Villier, V.; Lecointre, C.; Roy, V.; Tonon, M.C.; Gandolfo, P.; Joly, F.; Hilber, P.; Castel, D.H. Chemotherapy-induced long-term alteration of executive functions and hippocampal cell proliferation: Role of glucose as adjuvant. *Neuropharmacology* **2014**, *79*, 234–248. [[CrossRef](#)]
98. Ahles, T.A.; Saykin, A.J.; Noll, W.W.; Furstenberg, C.T.; Guerin, S.; Cole, B.; Mott, L.A. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psycho-Oncology* **2003**, *12*, 612–619. [[CrossRef](#)]
99. van der Willik, K.D.; Koppelmans, V.; Hauptmann, M.; Compter, A.; Ikram, M.A.; Schagen, S.B. Inflammation markers and cognitive performance in breast cancer survivors 20 years after completion of chemotherapy: A cohort study. *Breast Cancer Res.* **2018**, *20*, 135. [[CrossRef](#)]
100. Kesler, S.; Janelins, M.; Koovakkattu, D.; Palesh, O.; Mustian, K.; Morrow, G.; Dhabhar, F.S. Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Brain Behav. Immun.* **2013**, *30*, S109–S116. [[CrossRef](#)]



101. Cheung, Y.T.; Ng, T.; Shwe, M.; Ho, H.K.; Foo, K.M.; Cham, M.T.; Lee, J.A.; Fan, G.; Tan, Y.P.; Yong, W.S.; 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*, 1446–1451. [[CrossRef](#)]
102. Solas, M.; Gerenu, G.; Gil-Bea, F.J.; Ramirez, M.J. Mineralocorticoid receptor activation induces insulin resistance through c-Jun N-terminal kinases in response to chronic corticosterone: Cognitive implications. *J. Neuroendocrinol.* **2013**, *25*, 350–356. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
103. Coluccia, D.; Wolf, O.T.; Kollias, S.; Roozendaal, B.; Forster, A.; de Quervain, D.J. Glucocorticoid therapy-induced memory deficits: Acute versus chronic effects. *J. Neurosci.* **2008**, *28*, 3474–3478. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
104. Ng, T.; Teo, S.M.; Yeo, H.L.; Shwe, M.; Gan, Y.X.; Cheung, Y.T.; Foo, K.M.; Cham, M.T.; Lee, J.A.; Tan, Y.P.; et al. Brain-derived neurotrophic factor genetic polymorphism (rs6265) is protective against chemotherapy-associated cognitive impairment in patients with early-stage breast cancer. *Neuro-Oncology* **2015**, *18*, 244–251. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
105. Ahles, T.A.; Root, J.C.; Ryan, E.L. Cancer- and cancer treatment-associated cognitive change: An update on the state of the science. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 3675–3686. [[CrossRef](#)]
106. Lange, M.; Licaj, I.; Clarisse, B.; Humbert, X.; Grellard, J.M.; Tron, L.; Joly, F. Cognitive complaints in cancer survivors and expectations for support: Results from a web-based survey. *Cancer Med.* **2019**. [[CrossRef](#)]
107. Chan, R.J.; McCarthy, A.L.; Devenish, J.; Sullivan, K.A.; Chan, A. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *Eur. J. Cancer* **2015**, *51*, 437–450. [[CrossRef](#)]
108. Von Ah, D.; Carpenter, J.S.; Saykin, A.; Monahan, P.; Wu, J.; Yu, M.; Rebok, G.; Ball, K.; Schneider, B.; Weaver, M.; et al. Advanced cognitive training for breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Breast Cancer Res. Treat.* **2012**, *135*, 799–809. [[CrossRef](#)]
109. Ercoli, L.M.; Petersen, L.; Hunter, A.M.; Castellon, S.A.; Kwan, L.; Kahn-Mills, B.A.; Embree, L.M.; Cernin, P.A.; Leuchter, A.F.; Ganz, P.A. Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: Results of a randomized clinical trial. *Psycho-Oncology* **2015**, *24*, 1360–1367. [[CrossRef](#)]
110. Damholdt, M.F.; Mehlsen, M.; O’Toole, M.S.; Andreasen, R.K.; Pedersen, A.D.; Zachariae, R. Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints—a randomized controlled trial. *Psycho-Oncology* **2016**, *25*, 1293–1300. [[CrossRef](#)]
111. Bray, V.J.; Dhillon, H.M.; Bell, M.L.; Kabourakis, M.; Fiero, M.H.; Yip, D.; Boyle, F.; Price, M.A.; Vardy, J.L. Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms After Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **2017**, *35*, 217–225. [[CrossRef](#)]
112. Mihuta, M.E.; Green, H.J.; Shum, D.H.K. Web-based cognitive rehabilitation for survivors of adult cancer: A randomised controlled trial. *Psycho-Oncol.* **2018**, *27*, 1172–1179. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
113. Campbell, K.L.; Kam, J.W.Y.; Neil-Sztramko, S.E.; Liu, A.T.; Handy, T.C.; Lim, H.J.; Hayden, S.; Hsu, L.; Kirkham, A.A.; Gotay, C.C.; et al. Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept RCT. *Psycho-Oncology* **2018**, *27*, 53–60. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
114. Hartman, S.J.; Nelson, S.H.; Myers, E.; Natarajan, L.; Sears, D.D.; Palmer, B.W.; Weiner, L.S.; Parker, B.A.; Patterson, R.E. 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. [[PubMed](#)]
115. Northey, J.M.; Pumpa, K.L.; Quinlan, C.; Ikin, A.; Toohey, K.; Smee, D.J.; Rattray, B. Cognition in breast cancer survivors: A pilot study of interval and continuous exercise. *J. Sci. Med. Sport* **2019**, *22*, 580–585. [[CrossRef](#)]
116. Derry, H.M.; Jaremka, L.M.; Bennett, J.M.; Peng, J.; Andridge, R.; Shapiro, C.; Malarkey, W.B.; Emery, C.F.; Layman, R.; Mrozek, E.; et al. Yoga and self-reported cognitive problems in breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Psycho-Oncology* **2015**, *24*, 958–966. [[CrossRef](#)]
117. Myers, J.S.; Mitchell, M.; Krigel, S.; Steinhoff, A.; Boyce-White, A.; Van, G.K.; Valla, M.; Dai, J.; He, J.; Liu, W.; et al. Qigong intervention for breast cancer survivors with complaints of decreased cognitive function. *Support. Care Cancer* **2019**, *27*, 1395–1403. [[CrossRef](#)]
118. Mar Fan, H.G.; Clemons, M.; Xu, W.; Chemerynsky, I.; Breunis, H.; Braganza, S.; Tannock, I.F. A randomised, placebo-controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support. Care Cancer* **2008**, *16*, 577–583. [[CrossRef](#)]

119. Lower, E.E.; Fleishman, S.; Cooper, A.; Zeldis, J.; Faleck, H.; Yu, Z.; Manning, D. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: A randomized clinical trial. *J. Pain Symptom Manag.* **2009**, *38*, 650–662. [[CrossRef](#)]
120. Kohli, S.; Fisher, S.G.; Tra, Y.; Adams, M.J.; Mapstone, M.E.; Wesnes, K.A.; Roscoe, J.A.; Morrow, G.R. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* **2009**, *115*, 2605–2616. [[CrossRef](#)]
121. Lawrence, J.A.; Griffin, L.; Balcueva, E.P.; Groteluschen, D.L.; Samuel, T.A.; Lesser, G.J.; Naughton, M.J.; Case, L.D.; Shaw, E.G.; Rapp, S.R. 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*, 176–184. [[CrossRef](#)]
122. O’Shaughnessy, J.A.; Vukelja, S.J.; Holmes, F.A.; Savin, M.; Jones, M.; Royall, D.; George, M.; Von, H.D. Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Clin. Breast Cancer* **2005**, *5*, 439–446. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
123. Northey, J.M.; Cherbuin, N.; Pumpa, K.L.; Smees, D.J.; Rattray, B. Exercise interventions for cognitive function in adults older than 50: A systematic review with meta-analysis. *Br. J. Sports Med.* **2018**, *52*, 154–160. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
124. Gong, S.; Sheng, P.; Jin, H.; He, H.; Qi, E.; Chen, W.; Dong, Y.; Hou, L. Effect of methylphenidate in patients with cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e84391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
125. Qu, D.; Zhang, Z.; Yu, X.; Zhao, J.; Qiu, F.; Huang, J. Psychotropic drugs for the management of cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer Care* **2016**, *25*, 970–979. [[CrossRef](#)]



© 2019 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

## **Intervention informatisée pour l'amélioration des difficultés cognitives chez les femmes traitées pour un cancer du sein : étude pilote COG-STIM**

### **Résumé**

**Contexte :** Les troubles cognitifs liés au cancer sont un effet secondaire fréquent des traitements anticancéreux avec des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients. Les résultats d'une enquête nationale menée par la Plateforme Cancer et Cognition en collaboration avec l'association les Seintinelles, montrent que 75% des participantes auraient souhaité bénéficier d'une intervention spécifique dont préférentiellement une stimulation cognitive (72%), plus ou moins associée à la pratique d'une activité physique (32%). La stimulation cognitive et l'activité physique se sont avérées être les interventions les plus efficaces pour améliorer les troubles cognitifs. Toutefois, ces interventions sont difficiles à mettre en place en routine clinique. Récemment, pour pallier à ces limites, l'attention s'est tournée vers les interventions informatisées, en raison de leur bon rapport qualité/prix/accessibilité, de leur adaptabilité aux besoins individuels, ainsi que de leur capacité à promouvoir l'engagement et à soutenir la motivation.

**Objectifs :** L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité d'une intervention multimodale informatisée et à domicile, comportant des séances d'activité physique adaptée (APA) à des séances de stimulation cognitive. Les objectifs secondaires sont d'évaluer la satisfaction des participantes au programme, ainsi que d'identifier les motifs de non-participation, d'abandon et les limites du programme.

**Méthode/conception :** Il est prévu d'inclure 20 patientes dans cette étude pilote interventionnelle monocentrique. Les patientes réaliseront à domicile, pendant 12 semaines, un programme comportant 2 séances /semaine de stimulation cognitive sur un logiciel en ligne (HappyNeuron, 20min / séance), et 2 séances / semaine d'APA (Mooven, 30min / séance) encadrées en visio-conférence par un éducateur sportif spécialisé en APA. La faisabilité de l'étude sera évaluée à travers la réalisation de 70% du contenu du programme (critère de jugement principal). L'acceptabilité du programme sera évaluée grâce à un questionnaire de satisfaction. La plainte cognitive (questionnaire FACT-Cog) et les performances cognitives objectives (logiciel CNS Vital Signs), ainsi que l'anxiété/ dépression (HADS), les troubles du sommeil (ISI) et la fatigue (FACIT), seront évaluées avant intervention (T0) et à la fin du programme (T1).

**Discussion :** Cette étude est un prérequis indispensable avant d'envisager une étude de plus grande ampleur (essai randomisé contrôlé multicentrique) visant à évaluer l'intérêt et l'efficacité d'une prise en charge cognitive informatisée combinée à des séances d'APA, moderne et facilement généralisable, auprès de patientes atteintes d'un cancer du sein, dans la perspective de réduire leur plainte cognitive.

Study Protocol

# Multimodal Web-Based Intervention for Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: Cog-Stim Feasibility Study Protocol

Giulia Binarelli <sup>1,2,\*</sup>, Marie Lange <sup>1,2,3</sup>, Mélanie Dos Santos <sup>1,2</sup>, Jean-Michel Grellard <sup>1</sup>, Anaïs Lelaidier <sup>4</sup>, Laure Tron <sup>2,3</sup>, Sophie Lefevre Arbogast <sup>1,2,3</sup>, Benedicte Clarisse <sup>1</sup> and Florence Joly <sup>1,2,3</sup>

**Citation:** Binarelli, G.; Lange, M.; Dos Santos, M.; Grellard, J.-M.; Lelaidier, A.; Tron, L.; Lefevre Arbogast, S.; Clarisse, B.; Joly, F. Multimodal Web-Based Intervention for Cancer-Related Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: Cog-Stim Feasibility Study Protocol. *Cancers* **2021**, *13*, 4868. <https://doi.org/10.3390/cancers13194868>

Academic Editors: Thomas Licht and Pirkko Kellokumpu-Lehtinen

Received: 9 July 2021

Accepted: 23 September 2021

Published: 28 September 2021

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

- <sup>1</sup> Clinical Research Department, Centre François Baclesse, 14000 Caen, France; m.lange@baclesse.unicancer.fr (M.L.); m.dossantos@baclesse.unicancer.fr (M.D.S.); JM.GRELLARD@baclesse.unicancer.fr (J.-M.G.); s.lefevre-arbogast@baclesse.unicancer.fr (S.L.A.); clarb@baclesse.unicancer.fr (B.C.); f.joly@baclesse.unicancer.fr (F.J.)
  - <sup>2</sup> Interdisciplinary Research Unit for the Prevention and Treatment of Cancers (ANTICIPE), National Institute of Health and Medical Research (INSERM), University of Caen Normandie (UNICAEN), Normandie University, 14000 Caen, France; laure.tron@inserm.fr
  - <sup>3</sup> Cancer and Cognition Platform, Ligue Nationale Contre le Cancer, 14000 Caen, France
  - <sup>4</sup> Northwest Data Center (CTD-CNO), Ligue Nationale Contre le Cancer and French National Cancer Institute (INCa), 14000 Caen, France; a.lelaidier@baclesse.unicancer.fr
- \* Correspondence: giulia.binarelli@unicaen.fr; Tel: +33-2-31-45-86-09; Fax: +33-2-31-45-50-97

**Simple Summary:** Cognitive difficulties and their impact on patients' quality of life are frequently reported by patients treated for breast cancer, who ask for support to improve these difficulties. Cognitive stimulation and physical activity resulted as beneficial for cognitive difficulties, but they are challenging to generalize in hospitals. To overcome this limitation, home-based computerized interventions have been proposed. In this study, the feasibility of a combined intervention of web-based cognitive stimulation and physical activity among breast cancer patients undergoing radiotherapy will be investigated. The overall goal is to develop interventions for cognitive difficulties adapted to supportive care units.

**Abstract:** Cancer-related cognitive impairment (CRCI) is a frequent side-effect of cancer treatment, with important consequences on patients' quality of life. Cognitive stimulation and physical activity are the most efficient in improving cognitive impairment, but they are challenging to generalize in hospitals' routine and to patients' needs and schedules. Moreover, the added value of a combination of these interventions needs to be more investigated. The Cog-Stim study is an interventional study investigating the feasibility of a web-based multimodal intervention (combining cognitive stimulation and physical activity for the improvement of cognitive complaints among breast-cancer patients currently treated with radiotherapy ( $n = 20$ ). Patients will take part in a 12-week program, proposing two sessions per week of web-based cognitive stimulation (20 min/session with HappyNeuron<sup>®</sup>) and two sessions per week of web-based physical activity (30 min/session with Mooven<sup>®</sup> platform). Cognitive complaints (FACT-Cog) and objective cognitive functioning (CNS Vital Signs<sup>®</sup>), anxiety, depression (HADS), sleep disorders (ISI) and fatigue (FACIT-Fatigue) will be assessed before and after the intervention. The primary endpoint is the adherence rate to the intervention program. Patients' satisfaction, reasons for non-adherence and non-adherence to the program will also be assessed. The overall goal of this study is to collect information to develop web-based interventions for cognitive difficulties in supportive care units.

**Keywords:** cancer-related cognitive impairment; web-based interventions; multimodal interventions; breast cancer; physical activity; cognitive stimulation

## 1. Introduction

Cancer-related cognitive impairment (CRCI) is one of the most frequent side-effects of cancer and its treatments [1–5]. The impact of chemotherapy on cognition is the most documented in the literature [1]. However, studies show that radiation therapy and hormone therapy can also affect cognition [6,7]. However, 20% to 30% of patients were shown to experience CRCI even before adjuvant treatment [8]. Furthermore, breast cancer patients had more objective cognitive impairment before any treatment (including breast cancer surgery), compared with healthy controls [9]. Patients treated for cancer frequently report (40–75%) having trouble in remembering, thinking, concentrating or finding the right words [2,10,11]. These symptoms can persist even 10 to 20 years after breast cancer chemotherapy [12,13] and the repercussions are so profound that they perceive themselves as “chemobrain victims” [14]. Indeed, these symptoms impact patients’ quality of life [15–17], disrupt their return to work [18] and lead to a decrease in self-confidence at work or in social relationships [15,19–21]. For example, in interviews conducted one year after breast cancer treatment, survivors reported deterioration in quality of life and daily functioning due to cognitive difficulties, as well as coping strategies implemented to manage their work and social life [15]. Some patients also reported that cognitive impairment was the most troublesome symptom after treatment. In addition, approximately 6 years after chemotherapy, patients in remission from breast cancer found that cognitive difficulties were frustrating and affected their self-confidence and social relationships [21]. Half of these women reported working harder to complete tasks and using compensatory strategies to complete tasks at work [21]. Because these symptoms can occur before or during cancer-treatment, it seems crucial to intervene during medical treatment, to alleviate their impact on patients’ quality of life and to help them gain self-esteem before returning to work. Moreover, as suggested by Lonkhuizen et al. [22], an early intervention could prevent or delay worsening of CRCI, resulting in a better long-term efficacy. To date, there are still no available and validated guidelines for the management of cognitive complaints. The majority of cancer survivors reporting CRCI (75%) would like to receive support, especially cognitive stimulation (72%) combined or not with physical activity [2].

Different methods have been evaluated and preliminary findings have shown beneficial effects of non-pharmacological approaches [23]. Among these, cognitive stimulation and physical activity are especially promising for the improvement of cognitive complaints and quality-of-life of cancer patients [2,22,24–26].

Nevertheless, further high-quality studies are needed to identify the best efficient approach between these interventions. Indeed, to date, the efficacy of either cognitive stimulation or physical activity has been only compared to “standard care” (“standard group” or “wait-list” group only). Therefore, comparative studies are needed to identify the best possible intervention.

Furthermore, the intervention, whatever its modality, has been proposed mostly to survivors a long time after the start of symptoms, and few of these studies evaluated adherence ratings in the different groups of interventions.

The possible cognitive enhancing effects of a combination of physical activity and cognitive stimulation have been suggested by several authors. Indeed, it seems that both interventions can increase neuroplasticity and processes related to cognition and associative learning, but via different neuronal mechanisms [27,28]. Fissler et al. (2013) [28] proposed the model “guided plasticity facilitation” in which they suggest physical activity to be the “plasticity facilitator” because it facilitates synaptic plasticity and neurogenesis, while cognitive training regulates (guides) synapse formation and elimination [29].

This hypothesis has been confirmed by several studies outside oncology research, [27,28,30–35] although, in the field of CRCI, to our knowledge, only two small (10 and 28 patients, respectively) studies, with low statistical power, have reported some preliminary results on the potential effect of a computer-based intervention combining cognitive stimulation and physical activity [36,37]. In both studies, the intervention consisted of 12 weeks of computer-based cognitive training; aerobic training, or a combination of both

cognitive and aerobic training followed by flexibility (30 min-stretching). In both studies, the control group performed a 30-min flexibility training. The combined intervention was done on a Motion Fitness Brain-Bike, on which it was possible to do cognitive and physical exercises at the same time. The electric bicycle was equipped with a screen on which patients did cognitive exercises while pedaling. In neither study did the combined intervention lead to a significant increase in cognition. Authors suggested that the absence of significant beneficial effects could be a result of the high level of difficulty and stress reported among patients included in the combined intervention group. Results from these studies differ from previous results from studies investigating the efficacy of simultaneous combined intervention in other populations [28,32,38]. It can be suspected that the mode of intervention in these two studies was too overwhelming and stressful for patients so that it could result with beneficial effects on cognition.

The setup of such multimodal interventions in standard supportive care is difficult, due to structural or health system-related barriers (such as cost and lack of trained healthcare providers). Such programs are also not adapted to patients' schedule and needs (e.g., patients had to return frequently to the care center for the center's sessions in addition to their doctor's appointments). E-Health approaches represent one solution to overcome these barriers because it allows home-based and remotely supervised interventions. The potential of such approaches has already been shown in multiple domains of mental health [39–42] and also for the improvement of quality of life [43] and CRCI in cancer patients [44–50]. Furthermore, e-Health interventions have been shown to improve patients' engagement [51] and to promote physical activity [52]. However, patients' acceptance and easiness in the use of computerized interventions, and their opinion concerning the length of the program and frequency and length of the sessions is still unclear.

In conclusion, while previous studies have enlightened the interest of using a computerized multimodal intervention, combining cognitive stimulation and physical activity, it is imperative to investigate further the feasibility and acceptability of a computerized multimodal intervention, before exploring their efficacy for cognitive improvement in randomized controlled studies. Thus, in this pilot study, we aim to bridge this gap, investigating the feasibility and acceptability of a program proposing a web-based multimodal intervention combining cognitive stimulation and adapted physical activity (APA) to breast cancer patients undergoing radiotherapy who have cognitive complaints.

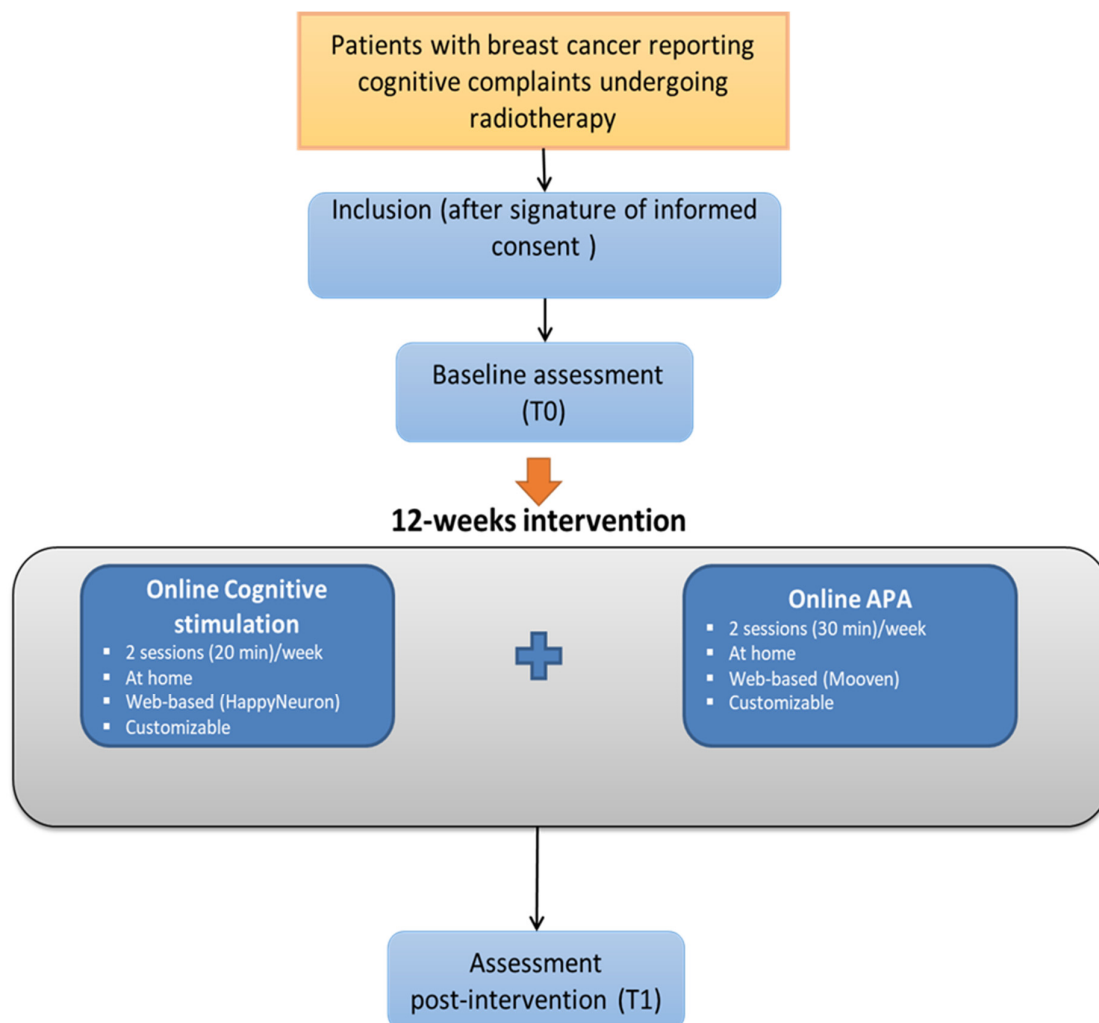
## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study design

The Cog-Stim study is a feasibility interventional study conducted in the Cancer Comprehensive Center of Caen (Caen, France).

Several meta-analysis aiming at evaluating the efficacy of combined interventions reported better efficacy in interventions with less than five sessions per week, with short (<45 min) or medium (45 to 60 min) duration per session [32,38]. Conversely, the length of the intervention was not shown to impact on the efficacy of the combined intervention.

Based on these findings and considering the design of previous studies on combined interventions in oncology [36,37], we designed a 12-week program combining web-based cognitive stimulation (2 sessions per week, 20 min per session) and APA (2 sessions per week, 30 min per session). The program will be proposed to breast cancer patients reporting cognitive complaints and undergoing adjuvant radiotherapy. Participants will be assessed pre-intervention (T0) and post-intervention (T1) (Figure 1).



**Figure 1.** Study flowchart. APA: adapted physical activity.

## 2.2. Objectives

### 2.2.1. Primary Outcome

The main objective of the Cog-Stim study is to evaluate adherence of breast cancer patients with cognitive complaints undergoing radiotherapy to a 12-weeks intervention combining web-based cognitive stimulation and web-based adapted physical activity. A patient will be considered as adherent to the 12-weeks intervention if 70% of the planned sessions or more are realized. A session will be considered performed if at least 70% of the session has been completed.

### 2.2.2. Secondary Outcomes

Secondary objectives are:

- (1) To evaluate the proportion of acceptance (attrition) of the study among breast cancer patients starting adjuvant radiotherapy, and according to previous adjuvant chemotherapy. The number of patients contacted, program rejection and acceptance rates, as well as reasons for rejection will be recorded, along with the presence or absence of prior chemotherapy treatment.
- (2) To evaluate patients' satisfaction regarding the proposed intervention program (frequency, duration, content of the sessions, whether the moment to

initiate cognitive rehabilitation throughout the oncologic management is appropriate, obstacles to access and use the different software, and the perceived usefulness of the program). This information will be collected using a 13-item questionnaire, developed in our institution for this study.

- (3) To identify barriers to accessing the program (impossibility or inability to use the computer, no access to internet connections etc.) or to achieve its completion (motives of non-eligibility, non-participation, and drop-out, etc.). This information will be collected and stored by the neuropsychologist throughout the research program;
- (4) To evaluate exercise intensity and training burden and its possible impact on adherence to the protocol. This information will be collected by the APA specialist and stored on the Mooven App.

These secondary objectives will enable us to identify potential limitations of the program and to consider adjustments to improve and optimize the study design to develop a randomized control trial with web-based multimodal intervention.

Furthermore, the pre-post intervention of cognitive complaints, cognitive objective functioning, anxiety, depression, sleep disorder and fatigue will be assessed.

### 2.3. Participants: Recruitment and Procedure

This feasibility study aims to recruit 20 patients with breast cancer, reporting significant cognitive complaints related to cancer and its treatments and undergoing radiotherapy. Patients will be enrolled while undergoing radiotherapy treatment, in order to assess the feasibility of an early combined intervention during medical care. All patients will give their written informed consent to the study which was approved by the local ethics committee [Ref. 2019-67, Comité de protection des personnes Nord Ouest III, France]. This trial is registered as ID RCB 2019-A02500-57, clinical trial NCT04213365 (<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04213365?term=cog+stim&draw=2&rank=1>, accessed on 27 January 2021).

### 2.4. Inclusion Criteria

Patients will be included if they meet all the following criteria: (1) breast cancer patient aged 18 or more; (2) undergoing adjuvant radiotherapy, independently of previous chemotherapy but before any hormone therapy treatment; (3) reporting cognitive complaints with significant impact on their quality of life (quality of life subscale of the Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Scale (FACT-Cog) score  $\leq$  the 10th percentile, according to age [53]); (4) absence of any major cognitive dysfunction that could prevent the patient from achieving the neuropsychological testing (threshold based on Montreal Cognitive Assessment (MoCA) score [54], according for patient's age and educational level, GRECOGVASC normative data [55]); (5) absence of personality disorder or any other known progressive psychiatric pathology (e.g., schizophrenia); (6) absence of neurological antecedent (neurological sequelae of brain injury, stroke with loss of consciousness  $>30$  min, multiple sclerosis, epilepsy, neurodegenerative pathology, etc.); (7) patient having completed at least an educational level of "end of primary school"; (8) patient with an access to a functional laptop/computer with a keyboard, headphones or speakers, internet connection and an e-mail account-being able to use those tools alone; (9) fluent in French; (10) having signed the informed consent to participate in the study.

Participants who fulfil any of the following criteria will not be included in this study: (1) excessive alcohol intake or drug use (according to medical record since frequency of alcohol and drug intake is collected in routine hospital practice during medical management of patients); (2) major visual and/or hearing deficit; (3) patient who might not be able to complete neuropsychological testing; (4) medical contraindication to adapted physical activity; (5) refusal to participate; (6) patient deprived of liberty or under guardianship;



(7) patient who might not be able to participate due to geographic, social or psychopathological reasons (patients living in rural areas with a poor internet connection, absence of time, poor physical or mental conditions etc.).

### 2.5. Assessments

The baseline assessment (T0), before participating in the intervention program, will be performed by a neuropsychologist in the Cancer Comprehensive center and the follow-up assessment after the 3-month intervention program (T1), on-site or at home, based on the patient's preference. The MoCA test will be performed at baseline (inclusion criteria).

Objective cognitive function will be assessed at T0 and T1 with the computerized neurocognitive test battery CNS Vital Sign [56]. This battery uses computerized forms of traditional tests such as symbol digit coding, the Stroop test and finger tapping and has also the capacity to automatically quantify "speed factor" via multiple parameters such as reaction time, psychomotor speed and processing speed. Test-retest reliability, concurrent validity with traditional tests and discriminant validity was assessed and showed similar characteristics to the traditional neuropsychological tests [56]. In this study, we will use the 7 main tests of this battery (30 min):

- Verbal Memory (VBM), which investigates word recognition and words memorization ability (immediate and delayed recall);
- Visual Memory (VIM), which investigates recognition and memorization of geometric shapes (immediate and delayed recall);
- Finger Tapping (FTT), for motor speed and fine motor control assessment;
- Symbol Digit (SDC) to investigate information processing speed, complex attention, visual-perceptual speed and complex information processing speed-accuracy;
- Stroop test (ST) for simple and complex reaction time, inhibition/disinhibition abilities, processing speed and frontal or executive skills assessment;
- Shifting Attention (SAT) to assess executive functions, decision making and reaction time;
- Continuous Performance (CPT) for sustained attention, impulsivity and choice reaction time.

Subjective cognitive complaints will be evaluated at T0 and T1 through the self-report questionnaire FACT-Cog, which is validated in French, with normative data, and has 4 subscales: Perceived Cognitive Impairments (PCI), Impact on Quality of Life (QoL), Comments from Others (Oth), and Perceived Cognitive Abilities (PCA) [53,57].

To explore the potential secondary effects of the intervention, the following will be assessed at T0 and T1: anxiety and depression will be assessed with the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) [58], fatigue with the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-Fatigue) [59], and quality of sleep with the Insomnia Severity Index (ISI) [60]. Patients' satisfaction will be evaluated at T1 through a 13-items self-report questionnaire developed in our institution for this study. The questionnaire focuses on patients' general appreciation on the program; on frequency, difficulty, contents and length of physical and cognitive sessions; software's easiness of use; the time of the proposed study. Each question has 4 possible answers (from not satisfied at all, to very satisfied) (see Supplementary Material).

Data collection information is summarized in Table 1.

**Table 1.** Details concerning data collection.

Data collection	Before Inclusion	Baseline Assessment (T0)	Assessment Post-Intervention (T1)
Signature of Informed Consent	✱		
Clinical Examination Including medical history ECOG and vital signs	✱		
Cognitive Assessment AND Quality of Life Questionnaires			
FACT-COG	✱		✱
MoCA	✱		
CNS Vital signs battery		✱	✱
HADS, FACIT-F, ISI		✱	✱
Patient's Satisfaction			✱

ECOG: Scale of Performance Status; FACT-COG: Functional Assessment of Cancer Therapy—Cognitive Function; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; FACIT-F: The Functional Assessment of Chronic Illness Therapy—Fatigue; ISI: Insomnia Severity Index.

### 2.6. The Multimodal Web-Based Intervention

All participants will be enrolled in a web-home-based multimodal intervention for 12 weeks and will be asked to perform two 20-min sessions of cognitive stimulation per week and two 30-min sessions of APA per week (Figure 1).

After inclusion in the study, participants will meet a neuropsychologist who will introduce and explain to them the 2 online platforms and will give them all the needed materials. A starter kit will be provided at that moment, including a heart rate monitor to adapt the activity during the APA sessions as well as a webcam (if necessary) for the video-conference sessions. This meeting will allow participants to familiarize themselves with all instruments of the study and with the person with whom they will be in contact during the study.

Furthermore, an APA specialist will conduct an initial physical activity interview (45-to-60-min) during which he/she will present the program to the patient and check the patient's availability for APA sessions and medical contraindications to adapt the sessions according to the needs and constraints of the patients.

#### 2.6.1. Cognitive Stimulation—HappyNeuron Platform®

Cognitive stimulation will be remotely provided with the HAPPYNeuron® PRESCO online program (<https://www.happyneuronpro.com/>, accessed on 27 September 2021). This software has been developed by a neurologist and it is available in 11 languages allowing a comparison of results between international studies. It has already been used in several clinical studies, mainly in the psychiatric field, and in a study with breast cancer patients [47]. This home-based program trains 12 cognitive domains, especially attention, memory, executive functions and processing speed—which are the most impaired after cancer treatments [2] and included 41 different exercises and 9 difficulty levels. This program is particularly appropriate for an interventional study because it allows a standardized intervention targeting a wide range of cognitive domains impaired by cancer treatments (Table 2). Moreover, its user-friendly and intuitive interface, along with its ludic component, may help maintaining patients' motivation and their adherence to the program.

**Table 2.** HappyNeuron® exercises used for cognitive stimulation.

Cognitive Domains Trained	Exercises
Memory (Verbal and Visual)	Words, Where are you?
	Elephant Memory
	Shapes and Colours
	Heraldry
	Displaced Characters
	Displaced Images
	N-Back
	Around the World in 80 trips
	I Remember You!
	Restaurant
Executive functions	An American in Paris
	Find Your Way!
	Chunking
Attention	Objects, Where are You?
	Towers of Hanoi
	Basketball in New-York
Information processing speed	Hurry for Change!
	Pay Attention!
	Private Eye!
	Sound Check!
Language	Ancient Writing
	Two-Timing
	Under Pressure
	Gulf Stream
	Catch the Ladybug!
	Split words
	Embroidery
Logic	Secret files
	Speak Your Mind!
	Decipher
	Writing in the Stars
	This Story is Full of Blanks!
visuospatial abilities	Which One is Alike?
	The Right Count
	Countdown
	Ready, Steady, Count!
	Sleight of Hands
	Entangled Figures
	Point of View
	Turn Around and Around

Participants will have access to the training session through a link sent by e-mail and will have access to it until they receive another mail with the next planned session. All patients will start with the first difficulty's level, which will increase accordingly with their performance during exercises. Patients will reach the next level after two successful repetitions of the exercise at the given level. Instructions and demonstrations precede each exercise as well as a test to verify if instructions have been well understood. Automatic feedback is generated after each exercise to congratulate patients or to encourage them to

persevere if they fail. When starting a new session, patients will carry on at the level they stopped during the previous session.

The neuropsychologist will have access to patients' results to estimate the evolution of their performance and to verify the frequency with which sessions are being completed. The neuropsychologist also will perform a weekly check for patients' achievement to the cognitive stimulation program and in case of non-achievement of two following sessions, he/she will contact the patient to verify reasons of non-achievement.

#### 2.6.2. Adapted Physical Activity Training—Mooven® Platform

Participants will access adapted physical activity sessions through the online platform "Mooven®" (<https://mooven.app/>, accessed on 27 September 2021). It is currently involved in more than 15 projects, including a trial with cancer patients.

Participants will schedule two 30-min sessions per week with an APA specialist who will remotely supervise the session through a video-conference system. APA sessions will be standardized and will consist of a warm-up (5 min), endurance/cardio or muscle-strengthening activities (20 min) and then stretching (5 min), as recommended by the French National Cancer Institute [61]. The content of the sessions will be adapted to breast cancer patients [62,63] and if necessary, to their constraints and medical contraindications. Patients' heartbeat will be constantly monitored using a wrist heart rate monitor and data will be updated in patients' profile. Furthermore, patients' rating of perceived exertion will be measured by the Borg rating of the perceived exertion scale [64]. This scale ranges from 6 (no exertion at all) to 20 (maximal exertion).

Patients will have access to their calendar with the next planned video-conference sessions. In case of patient's inability to attend the video call with the APA specialist, the latter will submit a description of the session to be carried out in autonomy (video supports or sheets) and will contact them after the session to collect the difficulties encountered by the patients through a phone-administered questionnaire. The APA specialist will also report reasons for non-achievement if these do occur.

#### 2.7. Statistical Analysis

For the pilot/feasibility study, the inclusion of 20 patients is needed to meet the main objective of evaluating adherence of breast cancer patients with cognitive complaints undergoing radiotherapy to a 12-weeks intervention combining web-based cognitive stimulation and web-based adapted physical activity. A sample size of 20 patients to be enrolled (including the augmentation to anticipate a maximum of 10% of patients with non-evaluable data) will allow estimation with a 95% confidence interval of width  $\pm 20\%$  an adherence rate of at least 70%.

We expect to reach an adherence rate of 70% (to the APA sessions and the cognitive training sessions) in the present study. Completed sessions and duration will be checked by the neuropsychologist from the patients' statistics in the HAPPYNeuron® platform regarding cognitive training. Regarding APA sessions, the APA specialist will collect the information directly from patients' feedback after each session and will confront this self-reported information to those collected by the pedometer (objective measure).

Analysis of non-eligibility motives and factors associated with participation (through data collected by the neuropsychologist at baseline and the coach during the follow-up) as well as analysis of the satisfaction questionnaire will enable us to raise potential limitations of the program such as:

- social barriers (patients living in remote areas with a poor internet connection, patients with limited access to computer material or low skills in informatics, etc., resulting in selection bias of more affluent women and social inequalities in the access to the program),
- technological barriers (patients with limited skills in informatics, inappropriate material),

- or availability barriers (already in an APA or cognitive training program, program too demanding/exhausting, not available enough to complete it, not the good time during cancer therapeutic management to propose cognitive management, etc.).

These key elements will be crucial to identify potential improvements and adjustments of the intervention design for the next steps to develop a randomized study.

Data analysis will be based on the data obtained from the total population (“intent to treat” analysis) enrolled in the protocol. Exploratory data analyses will provide, for qualitative variables, the frequencies and their exact 95% confidence interval (binomial law); for quantitative variables, the mean, the standard deviation of the mean, the median and the quartiles. The demographic, clinical and biological characteristics of the patients will be described using the “intention-to-treat” population. Whenever possible, non-parametric tests will be used. The adherence of breast cancer patients to cognitive stimulation sessions coupled with adapted physical activity will be described in detail as well as the reasons for non-acceptance of the study.

### 3. Discussion

Breast Cancer patients are actively demanding interventions to improve their cancer-related cognitive impairment [14,65]. Nevertheless, without available and validated guidelines for the management of cognitive complaints, only 30% of patients receive the help demanded for their cognitive impairment [66]. While the beneficial effects of both cognitive stimulation and physical activity have been proved [2,23–26], many barriers limit the setup of such interventions in supportive care units in hospitals. Web-based interventions have been used to reduce some of these barriers, including the cost of interventions, while increasing convenience for patients, also reaching patients who are normally isolated and cannot benefit from these interventions [67] and have resulted as efficient in the improvement of CRCI [44–50]. Nevertheless, little is known about patients’ preferences in terms of length of the program, length, and frequency of the sessions. This pilot study aims to bridge this gap, collecting patients’ opinion on this topic. Thereafter, based on the results from this pilot study, a multisite randomized controlled study will be conducted, to identify the best computerized intervention for the improvement of CRCI.

The web-based/home-based nature of the Cog-Stim study program will allow a generalization of this intervention for all cancer patients with cognitive complaints. This will provide better support for cancer patients with cognitive difficulties by helping them go back more smoothly to daily living activities, social interactions and work, thus improving their quality of life during and after cancer treatments. The value of such interventions has also increased with the COVID-19 outbreak, during which, thanks to web-based approaches, it has been possible to provide remote support.

### 4. Conclusions

The efficacy of web-based cognitive stimulation and physical activity has been demonstrated, but the added value of a combination of these interventions needs to be more investigated. This study will assess the acceptability and feasibility of such combined intervention using web-based platforms in breast cancer patients with cognitive complaints. The data collected from the Cog-Stim study will be the base for the development of a personalized combined intervention to help patients to cope with CRCI.

**Supplementary Material:** The following are available online at [www.mdpi.com/xxx/s1](http://www.mdpi.com/xxx/s1), Questionnaire.

**Author Contributions:** Writing—original draft preparation, G.B. and M.L.; writing—review and editing, F.J., L.T., S.L.A., B.C., A.L, J.-M.G. and M.D.S. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This work is supported by grants from the French Cancer Institute (INCa) as part as the call for project “Population health intervention research: Addressing all dimensions of cancer control” 2018 (Ref. RISP19-033\_AM, INCA\_13703), the French League against cancer (Ligue contre le cancer) as part as the “Prix Rose sur Green” 2019, the association Géfluc Normandie, the Calvados League and the doctoral grant RIN 50% 2020. The platform “cancer and cognition” is also supported by the National League Against Cancer. RIN CancerCOG: This research was supported by Normandy Region and the European Union. Europe gets involved in Normandy with European Regional Development Fund (ERDF).

**Institutional Review Board Statement:** This study received ethical approval from the Medical Ethics Committee North-West III in December 2019 (Reference 2019-67, N° ID-RCB: 2019-A02500-57). All patients will give their written informed consent before any study-related procedure. The study will be conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki

**Informed Consent Statement:** Informed consent will be obtained from all subjects involved in the study.

**Data Availability Statement:** The data presented in this study are available on request from the corresponding author. The data are not publicly available accordingly to good clinical practice (GCP) guidelines.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

- Janelins, M.C.; Heckler, C.E.; Peppone, L.J.; Kamen, C.; Mustian, K.M.; Mohile, S.G.; Magnuson, A.; Kleckner, I.R.; Guido, J.J.; Young, K.L. 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*, 506.
- Lange, M.; Joly, F.; Vardy, J.; Ahles, T.; Dubois, M.; Tron, L.; Winocur, G.; De Ruyter, M.; Castel, H. Cancer-Related Cognitive Impairment: An Update on State of the Art, Detection, and Management Strategies in Cancer Survivors. *Ann. Oncol.* **2019**, *30*, 1925–1940.
- Bower, J.E. Behavioral Symptoms in Breast Cancer Patients and Survivors: Fatigue, Insomnia, Depression, and Cognitive Disturbance. *J. Clin. Oncol.* **2008**, *26*, 768.
- Harrington, C.B.; Hansen, J.A.; Moskowitz, M.; Todd, B.L.; Feuerstein, M. It’s Not over When It’s over: Long-Term Symptoms in Cancer Survivors—a Systematic Review. *Int. J. Psychiatry Med.* **2010**, *40*, 163–181.
- Stein, K.D.; Syrjala, K.L.; Andrykowski, M.A. Physical and Psychological Long-term and Late Effects of Cancer. *Cancer* **2008**, *112*, 2577–2592.
- Phillips, K.M.; Jim, H.S.; Small, B.J.; Laronga, C.; Andrykowski, M.A.; Jacobsen, P.B. Cognitive Functioning after Cancer Treatment: A 3-Year Longitudinal Comparison of Breast Cancer Survivors Treated with Chemotherapy or Radiation and Noncancer Controls. *Cancer* **2012**, *118*, 1925–1932, doi:10.1002/cncr.26432.
- Shibayama, O.; Yoshiuchi, K.; Inagaki, M.; Matsuoka, Y.; Yoshikawa, E.; Sugawara, Y.; Akechi, T.; Wada, N.; Imoto, S.; Murakami, K.; et al. Association between Adjuvant Regional Radiotherapy and Cognitive Function in Breast Cancer Patients Treated with Conservation Therapy. *Cancer Med.* **2014**, *3*, 702–709, doi:10.1002/cam4.174.
- Ahles, T.A.; Root, J.C.; Ryan, E.L. Cancer- and Cancer Treatment–Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 3675–3686, doi:10.1200/JCO.2012.43.0116.
- Lange, M.; Hardy-Léger, I.; Licaj, I.; Pistilli, B.; Rigal, O.; Le Fel, J.; Lévy, C.; Capel, A.; Coutant, C.; Meyer, J.; et al. Cognitive Impairment in Patients with Breast Cancer before Surgery: Results from a CANTO Cohort Subgroup. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2020**, *29*, 1759–1766, doi:10.1158/1055-9965.EPI-20-0346.
- Joly, F.; Giffard, B.; Rigal, O.; De Ruyter, M.B.; Small, B.J.; Dubois, M.; LeFel, J.; Schagen, S.B.; Ahles, T.A.; Wefel, J.S.; 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*, 830–841, doi:10.1016/j.jpainsymman.2015.06.019.
- Myers, J.S. Cancer- and Chemotherapy-Related Cognitive Changes: The Patient Experience. *Semin. Oncol. Nurs.* **2013**, *29*, 300–307, doi:10.1016/j.soncn.2013.08.010.
- Koppelmans, V.; Breteler, M.; Boogerd, W.; Seynaeve, C.; Gundy, C.; Schagen, S. Neuropsychological Performance in Survivors of Breast Cancer More than 20 Years after Adjuvant Chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **2012**, *30*, 1080–1086.
- Yamada, T.H.; Denburg, N.L.; Beglinger, L.J.; Schultz, S.K. Neuropsychological Outcomes of Older Breast Cancer Survivors: Cognitive Features Ten or More Years after Chemotherapy. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* **2010**, *22*, 48–54.
- Selamat, M.H.; Loh, S.Y.; Mackenzie, L.; Vardy, J. Chemobrain Experienced by Breast Cancer Survivors: A Meta-Ethnography Study Investigating Research and Care Implications. *PLoS ONE* **2014**, *9*, e108002.
- Boykoff, N.; Moieni, M.; Subramanian, S.K. 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.

16. Downie, F.P.; Mar Fan, H.G.; Houédé-Tchen, N.; Yi, Q.; Tannock, I.F. Cognitive Function, Fatigue, and Menopausal Symptoms in Breast Cancer Patients Receiving Adjuvant Chemotherapy: Evaluation with Patient Interview after Formal Assessment. *Psycho-Oncol. J. Psychol. Soc. Behav. Dimens. Cancer* **2006**, *15*, 921–930.
17. Le Fel, J.; Daireaux, A.; Vandenbosshe, S.; Heutte, N.; Rigal, O.; Rovira, K.; Joly, F.; Roy, V. Impact Des Traitements En Cancérologie Sur Les Fonctions Cognitives: Le Point de Vue Des Patients, Leur Attente et Leur Souhait de Participer à Des Ateliers de Rééducation Cognitive. *Bull. Cancer* **2013**, *100*, 223–229.
18. Nieuwenhuijsen, K.; Boer, A. de; Spelten, E.; Sprangers, M.A.G.; Verbeek, J.H.A.M. The Role of Neuropsychological Functioning in Cancer Survivors' Return to Work One Year after Diagnosis. *Psychooncology* **2009**, *18*, 589–597, doi:10.1002/pon.1439.
19. Cheung, Y.T.; Shwe, M.; Chui, W.K.; Chay, W.Y.; Ang, S.F.; Dent, R.A.; Yap, Y.S.; Lo, S.K.; Ng, R.C.H.; Chan, A. Effects of Chemotherapy and Psychosocial Distress on Perceived Cognitive Disturbances in Asian Breast Cancer Patients. *Ann. Pharmacother.* **2012**, *46*, 1645–1655.
20. Munir, F.; Burrows, J.; Yarker, J.; Kalawsky, K.; Bains, M. Women's Perceptions of Chemotherapy-Induced Cognitive Side Effects on Work Ability: A Focus Group Study. *J. Clin. Nurs.* **2010**, *19*, 1362–1370, doi:10.1111/j.1365-2702.2009.03006.x.
21. Von Ah, D.; Habermann, B.; Carpenter, J.S.; Schneider, B.L. Impact of Perceived Cognitive Impairment in Breast Cancer Survivors. *Eur. J. Oncol. Nurs.* **2013**, *17*, 236–241.
22. Lonkhuizen, P.J.C.; Klaver, K.M.; Wefel, J.S.; Sitskoorn, M.M.; Schagen, S.B.; Gehring, K. Interventions for Cognitive Problems in Adults with Brain Cancer: A Narrative Review. *Eur. J. Cancer Care* **2019**, *28*, e13088, doi:10.1111/ecc.13088.
23. Chan, R.J.; McCarthy, A.L.; Devenish, J.; Sullivan, K.A.; Chan, A. Systematic Review of Pharmacologic and Non-Pharmacologic Interventions to Manage Cognitive Alterations after Chemotherapy for Breast Cancer. *Eur. J. Cancer* **2015**, *51*, 437–450.
24. Olsson Möller, U.; Beck, I.; Rydén, L.; Malmström, M. A Comprehensive Approach to Rehabilitation Interventions Following Breast Cancer Treatment—A Systematic Review of Systematic Reviews. *BMC Cancer* **2019**, *19*, 472, doi:10.1186/s12885-019-5648-7.
25. Fernandes, H.A.; Richard, N.M.; Edelstein, K. Cognitive Rehabilitation for Cancer-Related Cognitive Dysfunction: A Systematic Review. *Support. Care Cancer* **2019**, *27*, 3253–3279, doi:10.1007/s00520-019-04866-2.
26. Vance, D.E.; Frank, J.S.; Bail, J.; Triebel, K.L.; Niccolai, L.M.; Gerstenecker, A.; Meneses, K. Interventions for Cognitive Deficits in Breast Cancer Survivors Treated with Chemotherapy. *Cancer Nurs.* **2017**, *40*, E11–E27.
27. Curlik, D.M.; Shors, T.J. Training Your Brain: Do Mental and Physical (MAP) Training Enhance Cognition through the Process of Neurogenesis in the Hippocampus? *Neuropharmacology* **2013**, *64*, 506–514, doi:10.1016/j.neuropharm.2012.07.027.
28. Fissler, P.; Küster, O.; Schlee, W.; Kolassa, I.-T. Novelty Interventions to Enhance Broad Cognitive Abilities and Prevent Dementia. In *Progress in Brain Research*; Elsevier: Amsterdam, The Netherlands, 2013; Volume 207, pp. 403–434, ISBN 978-0-444-63327-9.
29. Bamidis, P.D.; Fissler, P.; Papageorgiou, S.G.; Zilidou, V.; Konstantinidis, E.I.; Billis, A.S.; Romanopoulou, E.; Karagianni, M.; Beratis, I.; Tsapanou, A.; et al. Gains in Cognition through Combined Cognitive and Physical Training: The Role of Training Dosage and Severity of Neurocognitive Disorder. *Front. Aging Neurosci.* **2015**, *7*, 152, doi:10.3389/fnagi.2015.00152.
30. Bamidis, P.D.; Vivas, A.B.; Styliadis, C.; Frantzidis, C.; Klados, M.; Schlee, W.; Siountas, A.; Papageorgiou, S.G. A Review of Physical and Cognitive Interventions in Aging. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2014**, *44*, 206–220, doi:10.1016/j.neubiorev.2014.03.019.
31. Hötting, K.; Röder, B. Beneficial Effects of Physical Exercise on Neuroplasticity and Cognition. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2013**, *37*, 2243–2257, doi:10.1016/j.neubiorev.2013.04.005.
32. Gheysen, F.; Poppe, L.; DeSmet, A.; Swinnen, S.; Cardon, G.; De Bourdeaudhuij, I.; Chastin, S.; Fias, W. Physical Activity to Improve Cognition in Older Adults: Can Physical Activity Programs Enriched with Cognitive Challenges Enhance the Effects? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Behav. Nutr. Phys. Act.* **2018**, *15*, 63, doi:10.1186/s12966-018-0697-x.
33. Park, H.; Park, J.H.; Na, H.R.; Hiroyuki, S.; Kim, G.M.; Jung, M.K.; Kim, W.K.; Park, K.W. Combined Intervention of Physical Activity, Aerobic Exercise, and Cognitive Exercise Intervention to Prevent Cognitive Decline for Patients with Mild Cognitive Impairment: A Randomized Controlled Clinical Study. *J. Clin. Med.* **2019**, *8*, 940.
34. Lauenroth, A.; Ioannidis, A.E.; Teichmann, B. Influence of Combined Physical and Cognitive Training on Cognition: A Systematic Review. *BMC Geriatr.* **2016**, *16*, 141, doi:10.1186/s12877-016-0315-1.
35. Law, L.L.F.; Barnett, F.; Yau, M.K.; Gray, M.A. Effects of Combined Cognitive and Exercise Interventions on Cognition in Older Adults with and without Cognitive Impairment: A Systematic Review. *Ageing Res. Rev.* **2014**, *15*, 61–75, doi:10.1016/j.arr.2014.02.008.
36. Medrano, J.; Brown, J.; Shackelford, D.; Beebe, C.; Brennecke, A. The Effects of a Twelve-Week Aerobic and Cognitive Training Intervention on Cognitive Function in Cancer Survivors. *Ursidae Undergrad. Res. J. Univ. North. Colo.* **2014**, *4*, 1.
37. Peterson, B.M.; Johnson, C.; Case, K.R.; Shackelford, D.Y.; Brown, J.M.; Lalonde, T.L.; Hayward, R. Feasibility of a Combined Aerobic and Cognitive Training Intervention on Cognitive Function in Cancer Survivors: A Pilot Investigation. *Pilot Feasibility Stud.* **2018**, *4*, 50.
38. Zhu, X.; Yin, S.; Lang, M.; He, R.; Li, J. The More the Better? A Meta-Analysis on Effects of Combined Cognitive and Physical Intervention on Cognition in Healthy Older Adults. *Ageing Res. Rev.* **2016**, *31*, 67–79.
39. Luxton. *Artificial Intelligence in Behavioral and Mental Health Care*; Academic Press: Cambridge, MA, USA, 2015; ISBN: 978-0-12-800792-1.
40. Barak, A.; Hen, L.; Boniel-Nissim, M.; Shapira, N. A Comprehensive Review and a Meta-Analysis of the Effectiveness of Internet-Based Psychotherapeutic Interventions. *J. Technol. Hum. Serv.* **2008**, *26*, 109–160, United States.

41. Marks, I.M.; Cavanagh, K.; Gega, L. *Hands-on Help: Computer-Aided Psychotherapy*; Psychology Press: Oxfordshire, UK, 2007; ISBN 1-135-43045-4.
42. Murray, E.; Burns, J.; Tai, S.S.; Lai, R.; Nazareth, I. Interactive Health Communication Applications for People with Chronic Disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2004**, *4*, doi:10.1002/14651858.CD004274.pub3.
43. Triberti, S.; Savioni, L.; Sebbi, V.; Pravettoni, G. EHealth for Improving Quality of Life in Breast Cancer Patients: A Systematic Review. *Cancer Treat. Rev.* **2019**, *74*, 1–14, doi:10.1016/j.ctrv.2019.01.003.
44. Bellens, A.; Roelant, E.; Sabbe, B.; Peeters, M.; van Dam, P.A. A Video-Game Based Cognitive Training for Breast Cancer Survivors with Cognitive Impairment: A Prospective Randomized Pilot Trial. *Breast* **2020**, *53*, 23–32.
45. Bray, V.J.; Dhillon, H.M.; Bell, M.L.; Kabourakis, M.; Fiero, M.H.; Yip, D.; Boyle, F.; Price, M.A.; Vardy, J.L. Evaluation of a Web-Based Cognitive Rehabilitation Program in Cancer Survivors Reporting Cognitive Symptoms after Chemotherapy. *Am. Soc. Clin. Oncol.* **2017**, doi:10.1200/JCO.2016.67.8201.
46. Conklin, H.M.; Ogg, R.J.; Ashford, J.M.; Scoggins, M.A.; Zou, P.; Clark, K.N.; Martin-Elbahesh, K.; Hardy, K.K.; Merchant, T.E.; Jeha, S. Computerized Cognitive Training for Amelioration of Cognitive Late Effects among Childhood Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Oncol.* **2015**, *33*, 3894.
47. Damholdt, M.; Mehlsen, M.; O'Toole, M.; Andreasen, R.; Pedersen, A.; Zachariae, R. Web-Based Cognitive Training for Breast Cancer Survivors with Cognitive Complaints—a Randomized Controlled Trial: Web-Based Cognitive Training for Breast Cancer Survivors. *Psychooncology*. **2016**, *25*, 1293–1300, doi:10.1002/pon.4058.
48. Dos Santos, M.; Hardy - Léger, I.; Rigal, O.; Licaj, I.; Dauchy, S.; Levy, C.; Noal, S.; Segura, C.; Delcambre, C.; Allouache, D.; et al. Cognitive Rehabilitation Program to Improve Cognition of Cancer Patients Treated with Chemotherapy: A 3-arm Randomized Trial. *Cancer* **2020**, *126*, 5328–5336, doi:10.1002/cncr.33186.
49. Gehring, K.; Stuiver, M.M.; Visser, E.; Kloek, C.; van den Bent, M.; Hanse, M.; Tijssen, C.; Rutten, G.-J.; Taphoorn, M.J.B.; Aaronson, N.K.; et al. A Pilot Randomized Controlled Trial of Exercise to Improve Cognitive Performance in Patients with Stable Glioma: A Proof of Concept. *NeuroOncology* **2020**, *22*, 103–115, doi:10.1093/neuonc/noz178.
50. Galiano-Castillo, N.; Cantarero-Villanueva, I.; Fernández-Lao, C.; Ariza-García, A.; Díaz-Rodríguez, L.; Del-Moral-Ávila, R.; Arroyo-Morales, M. Telehealth System: A Randomized Controlled Trial Evaluating the Impact of an Internet-Based Exercise Intervention on Quality of Life, Pain, Muscle Strength, and Fatigue in Breast Cancer Survivors: Telehealth System in Breast Cancer. *Cancer* **2016**, *122*, 3166–3174, doi:10.1002/cncr.30172.
51. Barello, S.; Triberti, S.; Graffigna, G.; Libreri, C.; Serino, S.; Hibbard, J.; Riva, G. EHealth for Patient Engagement: A Systematic Review. *Front. Psychol.* **2016**, *6*, 2013, doi:10.3389/fpsyg.2015.02013.
52. Haberman, C.; O'Dwyer, T.; Mockler, D.; Moran, J.; O'Donnell, D.M.; Broderick, J. The Use of EHealth to Promote Physical Activity in Cancer Survivors: A Systematic Review. *Support. Care Cancer* **2018**, *26*, 3323–3336.
53. Lange, M.; Heutte, N.; Morel, N.; Eustache, F.; Joly, F.; Giffard, B. Cognitive Complaints in Cancer: The French Version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog), Normative Data from a Healthy Population. *Neuropsychol. Rehabil.* **2016**, *26*, 392–409.
54. Nasreddine, Z.S.; Phillips, N.A.; Bédirian, V.; Charbonneau, S.; Whitehead, V.; Collin, I.; Cummings, J.L.; Chertkow, H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment. *J. Am. Geriatr. Soc.* **2005**, *53*, 695–699.
55. Roussel, M.; Godefroy, O. *La Batterie GRECOGVASC: Evaluation et Diagnostic Des Troubles Neurocognitifs Vasculaires Avec Ou sans Contexte d'accident Vasculaire Cérébral*; De Boeck Supérieur: Bruxelles, Belgium, 2016; ISBN 2-35327-358-0.
56. Gualtieri, C.; Johnson, L. Reliability and Validity of a Computerized Neurocognitive Test Battery, CNS Vital Signs. *Arch. Clin. Neuropsychol.* **2006**, *21*, 623–643, doi:10.1016/j.acn.2006.05.007.
57. Joly, F.; Lange, M.; Rigal, O.; Correia, H.; Giffard, B.; Beaumont, J.L.; Clisant, S.; Wagner, L. French Version of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Cognitive Function (FACT-Cog) Version 3. *Support. Care Cancer* **2012**, *20*, 3297–3305.
58. Razavi, D.; Delvaux, N.; Farvacques, C.; Robaye, E. Validation de La Version Française Du HADS Dans Une Population de Patients Cancéreux Hospitalisés. *Rev. Psychol. Appliquée* **1989**, *39*, 295–307.
59. Yellen, S.B.; Cella, D.F.; Webster, K.; Blendowski, C.; Kaplan, E. Measuring Fatigue and Other Anemia-Related Symptoms with the Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT) Measurement System. *J. Pain Symptom Manag.* **1997**, *13*, 63–74, doi:10.1016/s0885-3924(96)00274-6.
60. Morin, C.M. *Insomnia: Psychological Assessment and Management*; Guilford Press: New York, NY, USA, 1993; ISBN 0-89862-210-7.
61. Ancellin, R.; Gaillot-de Saintignon, J. Bénéfices de l'activité Physique Pendant et Après Cancer: Des Connaissances Scientifiques Aux Repères Pratiques. *Oncologie* **2017**, *19*, 95–107.
62. Mustian, K.M.; Sprod, L.K.; Janelins, M.; Peppone, L.J.; Mohile, S. Physical Exercise, Activity and Kinesiology (PEAK) Laboratory, James P Wilmot Cancer Center, University of Rochester School of Medicine and Dentistry, Rochester, New York, US Exercise Recommendations for Cancer-Related Fatigue, Cognitive Impairment, Sleep Problems, Depression, Pain, Anxiety, and Physical Dysfunction—A Review. *Oncol. Hematol. Rev. US* **2012**, *8*, 81, doi:10.17925/OHR.2012.08.2.81.
63. Schmitz, K.H.; Courneya, K.S.; Matthews, C.; Demark-Wahnefried, W.; Galvão, D.A.; Pinto, B.M.; Irwin, M.L.; Wolin, K.Y.; Segal, R.J.; Lucia, A. American College of Sports Medicine Roundtable on Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2010**, *42*, 1409–1426.
64. Borg, G.A.V. Psychophysical Bases of Perceived Exertion. *Med. Sci. Sports Exerc.* **1982**, *14*, 377–381.



65. Lange, M.; Licaj, I.; Clarisse, B.; Humbert, X.; Grellard, J.; Tron, L.; Joly, F. Cognitive Complaints in Cancer Survivors and Expectations for Support: Results from a Web-Based Survey. *Cancer Med.* **2019**, *8*, 2654–2663, doi:10.1002/cam4.2069.
66. Buchanan, N.D.; Dasari, S.; Rodriguez, J.L.; Smith, J.L.; Hodgson, M.E.; Weinberg, C.R.; Sandler, D.P. Post-Treatment Neurocognition and Psychosocial Care among Breast Cancer Survivors. *Am. J. Prev. Med.* **2015**, *49*, S498–S508.
67. Griffiths, F.; Lindenmeyer, A.; Powell, J.; Lowe, P.; Thorogood, M. Why Are Health Care Interventions Delivered over the Internet? A Systematic Review of the Published Literature. *J. Med. Internet Res.* **2006**, *8*, e10.



**Titre : Troubles cognitifs en oncologie : population à risque, impact, évolution sous traitement anticancéreux et prise en charge.**

**Résumé :** Les troubles cognitifs induits par le cancer sont fréquemment rapportés par les patients et peuvent impacter la qualité de vie, l'autonomie et l'observance. Les patients âgés semblent plus à risque de déclin cognitif. Bien que la prise en charge des troubles cognitifs commence à se développer, il n'existe pas de recommandations validées. L'objectif de cette thèse était de s'intéresser à cette thématique de la cognition en oncologie, à travers trois études. La première étude a mis en évidence une association entre les performances cognitives à l'initiation d'un traitement oral anticancéreux et l'observance, notamment la mémoire de travail, la mémoire des chiffres et la mémoire à court terme. La seconde étude menée chez des patients âgés ( $\geq 70$  ans) a mis en évidence une dégradation des fonctions cognitives sous chimiothérapie chez près de 20 % d'entre eux. Les troubles cognitifs préexistants et la dénutrition étaient des facteurs prédictifs de déclin cognitif. Enfin, le dernier travail était une étude randomisée contrôlée évaluant une stimulation cognitive informatisée chez des patients traités par chimiothérapie présentant une plainte cognitive. La stimulation cognitive était associée à une amélioration de la plainte cognitive et de la mémoire de travail, mais également à une meilleure qualité de vie et un niveau de dépression plus faible.

---

**Title: Cognitive impairment in oncology: population at risk, impact, evolution under treatment and management.**

**Abstract:** Cancer-related cognitive impairment is frequently reported by patients and can have an impact on quality of life, but also autonomy and adherence. Elderly patients appear to be particularly at risk for cognitive decline. Although the management of cognitive impairment is beginning to develop, there are no validated recommendations. The objective of this thesis was to focus on this thematic of cognition in oncology among three studies. The first study found an association between cognitive performance (working memory, digit memory and short-term memory) at the initiation of oral cancer treatment and adherence. The second study, conducted among elderly patients ( $\geq 70$  years) treated with chemotherapy has demonstrated a cognitive impairment for 20 % of them. Pre-existing cognitive impairment and malnutrition were predictive factors for cognitive decline. Finally, the last work was a randomized controlled study evaluating the impact of computerized cognitive stimulation in patients treated with chemotherapy expressing a cognitive complaint. Cognitive stimulation demonstrated a benefit on cognitive complaint and working memory, and was also associated with a better quality of life and a lower level of depression.

---

**Mots clés :** Troubles cognitifs, Cancer, Chimiothérapie, Observance, Personnes âgées, Stimulation cognitive.