

## ОНКОЛОГИЯ

УДК 159.9

### Когнитивные нарушения у больных раком яичника (обзор литературы)

*Н. Н. Петрова, А. С. Белозёр*

Санкт-Петербургский государственный университет,  
Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9

**Для цитирования:** *Петрова Н. Н., Белозёр А. С.* Когнитивные нарушения у больных раком яичника (обзор литературы) // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. 2018. Т. 13. Вып. 3. С. 291–300. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.306>

Представлен обзор литературы, посвященной когнитивным нарушениям у онкологических больных на примере пациенток с раком яичника. Показаны этапы развития нейрокогнитивных исследований в области онкологии вне системы ЦНС в целом и существующие на настоящий момент работы по онкогинекологии. Проанализированы предполагаемые причины формирования когнитивных нарушений на различных этапах заболевания, и описывается их специфика у данной группы больных. Высказано предположение, что помимо нейротоксического воздействия химиотерапии на когнитивные функции может оказывать влияние целый ряд других факторов, а субъективная оценка больных не соответствует данным объективных исследований. Отмечено отсутствие в настоящее время единого методологического подхода к проведению нейропсихологического обследования больных раком яичника и подчеркивается необходимость мультидисциплинарной работы с использованием ЭЭГ и МРТ, фМРТ для более точной оценки тонких когнитивных нарушений.

*Ключевые слова:* рак яичника, когнитивные функции, нейрокогнитивная диагностика, центральная нервная система, качество жизни, аффективные нарушения.

### Введение

Согласно данным ряда исследований, онкологические больные, получающие химиотерапевтическое лечение, обнаруживают признаки когнитивных нарушений на разных этапах заболевания [1; 2]. Изменения выявляются по следующим показателям: память, внимание, исполнительные функции и скорость обработки

информации [3]. В отдаленном периоде наличие когнитивных нарушений может существенно влиять на социальное функционирование пациентов и быть одной из причин снижения качества жизни [4; 5].

Наибольший удельный вес в структуре онкологической заболеваемости женщин имеют злокачественные новообразования органов репродуктивной системы (38,9%), из которых на долю рака яичника (РЯ) приходится 4,4%. Последний считается одним из самых «коварных» заболеваний в онкологии, поскольку более чем в 80% случаев выявляется лишь на поздних стадиях заболевания [6]. В структуре смертности женщин злокачественные новообразования яичника составляют (5,6%), причем РЯ становится причиной смерти 4,2% женщин моложе 30 лет, 7,7% — в 40–49 лет и 8,3% — в 50–59 лет [7]. Благодаря комбинированию циторедуктивных операций и химиотерапии общая средняя 5-летняя выживаемость этих пациенток увеличилась с 37% в 1974–1976 гг. до 46% в 1999–2005 гг. [8]. Это означает, что для значительного числа пациенток когнитивное функционирование имеет значение для социальной и профессиональной адаптации в условиях длительной витальной угрозы, обусловленной болезнью. Между тем показатели когнитивного функционирования этих пациенток остаются малоизученными, а имеющиеся данные в целом существенно разнятся в зависимости от методологии исследования и типа онкологической патологии [9].

**Целью** настоящего обзора является постановка проблемы и освещение результатов, полученных в ходе современных исследований когнитивных функций больных РЯ.

Вопрос когнитивных нарушений не только у пациентов с опухолями ЦНС впервые возник в 80-х годах XX в. [10]. Подробное изучение этой проблемы было начато в середине 1990-х гг. [11]. Первоначально нарушение когнитивных функций связывали с побочным действием химиотерапевтических препаратов. Пациенты предъявляли жалобы на снижение памяти (в большей степени затруднения, возникающие в процессе воспроизведения информации, а не запоминания), трудности концентрации внимания, нарушение исполнительских функций (принятие решений, планирование, организация программы действий). Была выявлена отрицательная связь между когнитивными показателями и продолжительностью лечения [9]. Побочное действие, оказываемое химиотерапией на когнитивные функции, исследовалось у пациентов с раком груди, яичка, лимфомой, лейкозом [9], раком яичника [12], заболеваниями системы крови до и после трансплантации костного мозга [13]. В большей степени данная проблема изучена на больных раком груди (РГ) [1; 2; 14–18], от 17 до 75% которых имеют сниженные показатели когнитивного функционирования: нарушения концентрации внимания, памяти, исполнительных функций на протяжении от 6 мес. до 20 лет после окончания химиотерапии [19–21].

Длительное время объективная оценка нарушений была затруднена, поскольку отсутствовали данные о состоянии когнитивных функций пациенток до начала химиотерапии, что стало стимулом для лонгитюдных исследований, включающих нейрокогнитивную диагностику до начала химиотерапии.

Было проведено 27 исследований больных РГ (14 кросс-секционных, 8 кросс-секционных и лонгитюдных, 5 лонгитюдных), в которые вошли пациентки, как получавшие, так и не получавшие адъювантную химиотерапию [21]. Результаты кросс-секционных и лонгитюдных исследований обнаруживают связь между про-

ведением адъювантной химиотерапии и когнитивным снижением. Данные о частоте и выраженности нарушений неоднородны, что может быть связано с разницей в объеме выборок, использованных методах и критериях диагностики [22]. Результаты лонгитюдных исследований демонстрируют, что с течением времени когнитивные показатели могут улучшаться. Наиболее явно когнитивные нарушения были выявлены в кросс-секционных исследованиях — при сравнении больных, получавших химиотерапию, и контрольной группы здоровых. Также есть данные, что пациенты обнаруживают снижение когнитивных показателей еще до начала лечения [23; 24]. Таким образом, данные предшествующих исследований в целом указывают на то, что когнитивные нарушения могут присутствовать независимо от истории адъювантной химиотерапии [25], следовательно, это лечение не может считаться единственной причиной снижения когнитивного функционирования у онкологических больных.

До настоящего момента причины когнитивных нарушений, выявляемые у онкологических больных до начала химиотерапии, не определены. Есть мнение, что когнитивные нарушения у больных РЯ до начала химиотерапии не связаны с психологическими факторами (депрессия, тревога), астенией или объемом предшествующего оперативного вмешательства [23].

Были выдвинуты две не взаимоисключающие гипотезы, объясняющие причину когнитивных нарушений до начала химиотерапии [25]. Первая предполагает, что сама биологическая природа рака может вызывать снижение когнитивных функций (например, воспалительная реакция стимулирует выработку нейротоксичных цитокинов). Вторая считает, что могут существовать общие факторы риска развития рака и когнитивных нарушений, например, нарушение механизма репарации ДНК может приводить и к возникновению онкологического заболевания, и к нейродегенеративным изменениям [26]. В настоящее время такую патологию формулируют как «когнитивные нарушения, связанные с онкологическим заболеванием и его лечением» [25; 27].

Пациентки с РЯ испытывают трудности когнитивного функционирования, связанные как с самим заболеванием, так и с лечебными мерами [4]. Высказано предположение, что хирургическая менопауза (синдром постовариэктомии) является предпосылкой для развития когнитивных нарушений и деменции в отдаленном периоде [22]. Преждевременное прекращение функционирования яичников связано с когнитивными нарушениями в долгосрочном периоде и не может быть полностью скомпенсировано за счет гормональной терапии. При развитии менопаузы до 40 лет у женщин наблюдаются нарушения вербальной беглости ( $OR$  1.56, 95%;  $CI$  1,12–1,87;  $p=0.004$ ) и визуальной памяти ( $OR$  1.39, 95%;  $CI$  1,09–1,77;  $p=0,007$ ). Принимая во внимание потенциальный риск когнитивных нарушений в отдаленном послеоперационном периоде возникает вопрос об обосновании овариэктомии у молодых пациенток [22].

Астенические явления характерны для онкологических больных, особенно при рецидиве заболевания, неблагоприятном течении болезни, а также наличии осложнений основного заболевания (асцит, плеврит, канцероматоз). Одной из наиболее частых причин является анемия, проявляющаяся широким спектром симптомов [23] и свидетельствующая о наличии гипоксии мозга ввиду снижения концентрации гемоглобина, что становится причиной когнитивных нарушений [24].

Отдельную группу факторов, потенциально способных оказать влияние на когнитивное функционирование онкологических больных, составляют психологические и социальные показатели: нарушение сна, депрессия, тревога [26], стресс, боль, длительная социальная изоляция [28; 5]. Это соответствует параллелизму тревоги, депрессии и нарушений когнитивного функционирования в общей популяции [29].

По результатам самоотчетов пациентов наблюдается снижение уровня когнитивного функционирования, которое может оказать влияние как на качество жизни пациентов, так и на принятие решений относительно характера лечения [28]. Необходимо проведение дальнейших исследований с тем, чтобы уточнить, как именно связаны когнитивные нарушения и параметры качества жизни больных РЯ [30].

Проблема состоит в том, что результаты нейропсихологических исследований могут не выходить за пределы нормы, что может отражать несовершенство диагностических методик [31]. С другой стороны, субъективная самооценка состояния когнитивных функций и объективные результаты диагностики могут не совпадать [32]. Есть мнение, что жалобы могут предшествовать тем изменениям, которые объективно выявляются только на более поздней стадии заболевания с помощью нейровизуализации и нейропсихологического обследования [33].

В настоящее время имеется только 6 исследований, в рамках которых была выполнена объективная нейропсихологическая оценка когнитивных функций больных РЯ. Как правило, целью исследования являлось изучение воздействия на когнитивные функции того или иного препарата, входившего в состав химиотерапии. Так, в исследовании К. Mayerhofer и др. на примере 28 пациенток в возрасте 63 лет, имевших гистологически подтвержденный диагноз эпителиальной аденокарциномы и прошедших комбинированную химиотерапию на основе паклитакселя и карбоплатина, было показано, что перед началом химиотерапии 82 % пациенток имели снижение моторных навыков и повышение уровня тревоги, 25 % — нарушение внимания. В процессе химиотерапии и после ее завершения снижение не было выявлено ни по одному из показателей [34]. Kudelka и соавт. изучили влияние нового химиотерапевтического препарата (CI-980) на когнитивные функции пациенток с распространенной платинорезистентной эпителиальной аденокарциномой. Из 16 участвовавших пациенток, включенных в исследование II фазы, средний возраст которых составил 58 лет (от 35 до 71 года), у 4-х (25 %) наблюдали транзиторное снижение памяти, а также снижение скорости и ловкости при выполнении моторных тестов после каждого цикла лечения [35]. Лонгитюдное исследование 20 больных на поздней стадии РЯ в возрасте от 25 до 70 лет установило, что показатели внимания, графомоторная скорость и когнитивная гибкость оставались неизменными и даже несколько улучшились в процессе лечения. Было отмечено, что пациентки с более высоким уровнем образования отмечали ухудшение когнитивного функционирования в процессе химиотерапии с улучшением через 6 мес., что не соответствовало результатам объективной нейропсихологической диагностики [36]. Лонгитюдное исследование 231 пациентки с первично выявленным РЯ с использованием компьютерной методики *HeadMinderCR* для оценки скорости обработки информации, моторной реакции и внимания выявило снижение по крайней мере по одному когнитивному показателю у 25,2 % пациенток перед 4-м циклом

химиотерапии, у 21,1 % — после 6-го цикла и у 17,8 % — спустя 6 мес. после завершения химиотерапии. За время от начала лечения до 6 мес. после его завершения обнаружено статистически значимое, но клинически незначительное улучшение скорости обработки информации и внимания, без изменения показателей моторной реакции [37]. D. Correa и соавт. оценили память, внимание, исполнительские функции у 48 женщин, которым был диагностирован РЯ в период от 5 до 10 лет до начала исследования. 1-ю группу составили 22 пациентки с полной ремиссией; 2-ю — пациентки, у которых наблюдали рецидив заболевания, в связи с чем была назначена химио- или гормональная терапия. Различия между группами сравнения отсутствовали. Однако 28 % пациенток соответствовали критериям когнитивного снижения, что существенно превышает 15%-ное значение у здоровой популяции. Несколько в большей степени когнитивные нарушения были выражены у тех пациенток, которые ранее получали более интенсивную терапию или находились в процессе лечения на момент обследования, однако результаты не являлись статистически значимыми.

У пациенток с рецидивом заболевания была обнаружена отрицательная корреляция между количеством курсов химиотерапии и результатами тестов на внимание и исполнительские функции, что свидетельствует о роли комбинированного лечения в развитии когнитивных нарушений. В данном исследовании впервые поднимается вопрос о том, что пациенты, прошедшие лечение в связи с РЯ, могут быть подвержены риску формирования когнитивной дисфункции. Тем не менее, отсутствие предварительного обследования и длительного наблюдения в послеоперационном периоде не позволяет разделить характер влияния непосредственно самого заболевания от воздействия лечения и других факторов на пациента [12].

Определение состояния мозговых структур у больных РЯ на фоне полимодальной химиотерапии была выполнена D. Correa и соавт. с целью оценки воздействия препаратов первой линии химиотерапии на нейрокогнитивные показатели. Это исследование стало первой работой, объединившей оценку структурных и функциональных изменений во фронтальной и теменной областях у больных РЯ на фоне химиотерапии первой линии. 18 пациенток прошли обследование через 1–4 мес. после завершения терапии препаратами таксана и платины. Всем пациенткам была выполнена структурная и функциональная магнитно-резонансная томография (МРТ), проведено нейропсихологическое тестирование для оценки внимания, памяти и исполнительных функций. Нейровизуализация включала воксель-базированную морфометрию (*voxel-based morphometry, VBM*) для оценки объема серого вещества; функциональная МРТ (фМРТ) использовалась при выполнении задания *N-back* для оценки рабочей памяти. Результаты *VBM* продемонстрировали, что у больных РЯ объем серого вещества существенно меньше, чем у здоровых испытуемых в правой средней/верхней лобной извилине, а также в левой супрамаргинальной извилине и левой нижней теменной извилине. Результаты фМРТ говорят о том, что у больных РЯ по сравнению со здоровыми испытуемыми значительно снижена активность в левой средней лобной извилине и левой нижней теменной извилине при выполнении задания *N-back*. Полученные результаты соответствуют данным, имеющимся для больных раком груди, и подтверждают гипотезу о нейротоксичности химиотерапии препаратами таксана и платины [38].

Таким образом, анализ исследований, посвященных когнитивным нарушениям у больных РЯ, позволяет сделать следующие выводы:

- когнитивные нарушения имеют полимодальный характер и могут формироваться еще до начала химиотерапии;
- на структуру когнитивных нарушений, помимо комбинированного лечения (циторедуктивная операция и химиотерапия), оказывает влияние целый ряд разнообразных факторов, требующих изучения;
- нарушение когнитивных функций носит локальный характер и может быть ограничено только одним показателем;
- притом что среднегрупповые значения для больных РЯ могут оставаться в пределах нормы, доля женщин с когнитивными нарушениями по ряду показателей в этой группе выше, чем в здоровой популяции;
- синдром постовариэктомии может служить предпосылкой для развития когнитивных нарушений в отдаленном периоде;
- существует расхождение между объективными результатами нейропсихологических обследований и субъективной оценкой пациентками состояния когнитивных функций;
- в настоящее время не существует единого стандартного методологического подхода для проведения нейропсихологической оценки больных РЯ, что может быть причиной противоречивости полученных результатов;
- для адекватной оценки состояния когнитивных функций больных РЯ необходимы нейропсихологическое обследование до начала лечения и динамическое наблюдение;
- анализ когнитивных функций больных РЯ является многокомпонентной задачей, требующей междисциплинарного подхода: помимо нейропсихологической диагностики необходимо выполнение ЭЭГ и МРТ для выявления тонких структурных и функциональных изменений.

## Литература

1. Schagen S. B., Hamburger H. L., Muller M. J. et al. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant thigh dose chemotherapy on cognitive function // *J. of Neurooncology*. 2001. N 51(2). P. 159–65.
2. Wefel J. S., Vardy J., Ahles T. A. et al. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in cancer patients // *Lancet Oncology*. 2011. Vol. 12. P. 703–708.
3. Myers J. S. Chemotherapy-related cognitive impairment: neuroimaging, neuropsychological testing, and the neuropsychologist // *Clin. J. of Oncology Nursing*. 2009. N 13. P. 413–21.
4. Correa D. D., Hess L. M. Cognitive function and quality of life in ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2014. N 124 (3). P. 404–409.
5. Lutgendorf S. K., Slavich G. M., DeGeest K., Goodheart M., Bender D., Thaker P. H., Penedo F., Zimmerman B., Lucci J., Mendez L. Collins K., Sood A. K. Non-cancer life stressors contribute to impaired quality of life in ovarian cancer patients // *Gynecol. Oncology*. 2013. N 131. P. 667–673.
6. Жорданиа К. И., Хохлова С. В. Ранний рак яичников: наш взгляд на проблему // *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2011. № 3. С. 56–64.
7. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность) / МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. М., 2017. 250 с.
8. Савинова А. Р., Гатауллин И. Г. Индивидуальный подход к лечению рака яичников // *Казанский медицинский журнал*. 2016. Т. 97, № 3. С. 388–393.
9. Hodgson K. D., Hutchinson A. D., Wilson C. J., Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer // *Cancer Treatment Reviews*. 2013. N 39. P. 297–304.

10. Oxman T.E., Silberfarb P.M. Serial cognitive test in gin cancer patients receiving chemotherapy // Amer. J. of Psychiatry. 1980. N 137. P. 1263–1265.
11. Ahles T.A., Correa D.D. Neuropsychological impact of cancer and cancer treatments, in Holland // J.C. Psycho-Oncology (ed 2). New York: Oxford University Press, 2010. P. 251–257.
12. Correa D.D., Zhou Q., Thaler H. T., Maziarz M., Hurley K., Hensley M. L. Cognitive functions in long-term survivors of ovarian cancer // Gynecol. Oncol. 2010. N 119 (2). P. 366–369.
13. Федорова С.Ю., Хрущев С.О., Выборных Д.Э. Когнитивные нарушения при трансплантации костного мозга (обзор литературы) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2017. № 4. С. 18–26.
14. Ahles T.A., Saykin A. J. Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction // Clin. Breast Cancer. 2002. Vol. 3, supplement 3. P. S84–S90.
15. Koppelmans V., Breteler M. M. B., Boogerd W., Seynaeve C., Gundy C., Schagen S. B. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy // J. of Clin. Oncology. 2012. Vol. 30(10). P. 1080–1086.
16. Nguyen C. M., Yamada T. H., Beglinger L. J., Cavanaugh J. E., Denburg N. L., Schultz S. K. Cognitive features 10 or more years after successful breast cancer survival: comparisons across types of cancer interventions // Psychooncology. 2013. Vol. 22(4). P. 862–868.
17. Schagen S. B., Muller M. J., Boogerd W., Mellenbergh G. J., VanDam F. S. Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients // J. of the National Cancer Institute. 2006. N 98(23). P. 1742–1745.
18. Yamada T. H., Denburg N. L., Beglinger L. J., Schultz S. K. Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: cognitive feature stenor more years after chemotherapy // J. of Neuropsychiatry Clin. Neuroscience. 2010. 22(1). P. 48–54.
19. Tannock I. F., Ahles T.A., Ganz P.A. et al. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: Report of a workshop // J. of Clin. Oncology. 2004. 22. P. 2233–2239.
20. Vardy J., Wefel J. S., Ahles T.A. et al. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: An international perspective from the Venice Cognitive Workshop // Annals of Oncology. 2008. Vol. 19. P. 623–629.
21. Ono Miyuki, Ogilvie J. M., Wilson J. S., Green H. J., Chambers S. K., Ownsworth T., Shum D. H. K. A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer // Frontiers in Oncology. 2015. Vol. 5. P. 1–19.
22. Shuster L. T., Gostout B. S., Grossardt B. R., Rocca W. A. Prophylactic oophorectomy in pre-menopausal women and long term health — a review // Menopause International. 2008. N 14 (3). P. 111–116.
23. Ahles T.A., James C., Root and Elizabeth L. Ryan. Cancer- and Cancer Treatment —Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science // J. of Clin. Oncol. 2012. N 30. P. 3675–3686.
24. Ahles T.A., Saykin A. J., McDonald B. C. et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment // Breast Cancer Res. and Treat. 2008. N 110 (1). P. 143–152.
25. Janelins M. C., Kesler S.R., Ahles T.A., Morrow G. R. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment // Intern. Rev. of Psychiatry. 2014. N 26(1). P. 102–113.
26. Wefel J. S., Lenzi R., Theriault R. et al. Chemobrain in breast carcinoma? A prologue // Cancer. 2004. Vol. 101. P. 466–475.
27. Петрова Н.Н., Белозёр А.С. Оценка когнитивных и аффективных нарушений на различных этапах лечения рака яичников // Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения Владимира Михайловича Бехтерева и 110-летию Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. [Электронное издание]. СПб.: Альфа Астра, 2017. С. 147–148.
28. Hurria A., Somlo G., Ahles T. Renaming “chemobrain” // Cancer Invest. 2007. N 25 (6). P. 373–377.
29. Janelins M. C., Kesler S.R., Ahles T.A., Morrow G. R. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment // International Review of Psychiatry. 2014. N 26(1). P. 102–113.
30. Bender C. M., Sereika S. M., Berga S. L., Vogel V. G., Brufsky A. M., Paraska K. K., Ryan C. M. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer // Psychooncology. 2006. N 15. P. 422–430.
31. Dwek M. R., Rixon L., Hurt C., Simon A., Newman S. Is there a relationship between objectively measured cognitive changes in patients with solid tumours undergoing chemotherapy treatment and their health-related quality of life outcomes? A systematic review // Psychooncology. 2017. Vol. 26. P. 1422–1432.
32. Asher A., Myers J. S. The Effect of Cancer Treatment on Cognitive Function. Clin. Advances in Hematology & Oncology. 2015. Vol. 13 (7). P. 441–450.

33. Белозёр А. С., Петрова Н. Н. Субъективное восприятие и объективное исследование когнитивных нарушений у больных раком яичников // *Материалы XVII научно-практической конференции «Актуальные проблемы психосоматики в общемедицинской практике»* (15 ноября 2017 года, Санкт-Петербург) / под ред. акад. РАН Мазурова В. И. СПб., 2017. С. 13–16.
34. Wagner L., Sweet J., Butt Z., Lai J., Cella D. Measuring patient self-reported cognitive function: development of the functional assessment of cancer therapy cognitive function instrument // *The J. of Supportive Oncology*. 2009. N. 7. P. W32–W39.
35. Mayerhofer K., Bodner-Adler B., Bodner K. et al. A paclitaxel-containing chemotherapy does not cause central nervous adverse effects: a prospective study in patients with ovarian cancer // *Anticancer Research*. 2000. N 20. P. 4051–4055.
36. Kudelka A. P. et al. Phase II study of i. v. CI-980 in patients with advanced platinum refractory epithelial ovarian carcinoma // *Anti-Cancer Drugs*. 1998. Vol. 9, N. 5. P. 405–409.
37. Hensley M. L., Correa D. D., Thaler H., Wilton A., Venkatraman E., Sabbatini P., Chi D. S., Dupont J., Spriggs D., Aghajanian C. Phase I/II study of weekly paclitaxel plus carboplatin and gemcitabine as first-line treatment of advanced-stage ovarian cancer: Pathologic complete response and longitudinal assessment of impact on cognitive functioning // *Gynecol. Oncology*. 2006. N 102(2). P. 270–277.
38. Hess L. M., Huang H. Q., Hanlon A. L., Robinson W. R., Johnson R., Chambers S. K., Mannel R. S., Puls L., Davidson S. A., Method M., Lele S., Havrilesky L., Nelson T., Alberts D. S. Cognitive function during and six months following chemotherapy for front-line treatment of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer: An NRG oncology/gynecologic oncology group study // *Gynecol. Oncology*. 2015. N 139 (3). P. 541–545.

Статья поступила в редакцию 1 марта 2018 г.  
Статья рекомендована в печать 5 июня 2018 г.

Контактная информация:

Наталья Николаевна Петрова — д-р мед. наук, проф.; petrova\_nn@mail.ru  
Анна Сергеевна Белозёр — аспирант; anna.belozer@gmail.com

## Cognitive disorders in ovarian cancer patients (literature review)

N. N. Petrova, A. S. Belozer

St. Petersburg State University,  
7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation

**For citation:** Petrova N. N., Belozer A. S. Cognitive disorders in ovarian cancer patients (literature review). *Vestnik of Saint Petersburg University. Medicine*, 2018, vol. 13, issue 3, pp. 291–300. <https://doi.org/10.21638/11701/spbu11.2018.306> (In Russian)

The article provides a review of cognitive impairment in oncology patients basing on the example of ovarian cancer women. Consecutive steps in the research for neuropsychological assessment of cancer patient with non-CNS tumors are demonstrated, including currently existing cognitive studies for oncogynecological patients. The suspected reasons for cognitive impairment at different treatment stages are being analyzed with the focus on cognitive dysfunction in the group of ovarian cancer patients. It is being discussed in the article that besides of the neurotoxic influence of chemo treatment, cognitive functions of the ovarian cancer patients can be impaired due to various other factors and that the subjective assessment of cognitive functioning does not correspond to the objective results of the neuropsychological assessment. It is stated in the article that at the moment there is no uniform methodological approach for neuropsychological assessment of ovarian cancer patients and multidisciplinary platform is required including the use of EEG, MRI and fMRI methods for precise evaluation of subtle cognitive impairments.

**Keywords:** ovarian cancer, cognitive function, neuropsychological assessment, central nervous system, quality of life, affective disorders.



## References

1. Schagen S. B., Hamburger H. L., Muller, M. J. et al. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant thigh dose chemotherapy on cognitive function. *J. of Neurooncology*, 2001, vol. 51(2), pp. 159–165.
2. Wefel J. S., Vardy J., Ahles T. A. et al. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in cancer patients. *Lancet Oncology*, 2011, vol. 12, pp. 703–708.
3. Myers J. S. Chemotherapy-related cognitive impairment: neuroimaging, neuropsychological testing, and the neuropsychologist. *Clin. J. of Oncology Nursing*, 2009, no. 13, pp. 413–421.
4. Correa D. D., Hess L. M. Cognitive function and quality of life in ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2014, no. 124 (3), pp. 404–409.
5. Lutgendorf S. K., Slavich G. M., DeGeest K., Goodheart M., Bender D., Thaker P. H., Penedo F., Zimmerman B., Lucci J., Mendez L. Collins K., Sood A. K. Non-cancer life stressors contribute to impaired quality of life in ovarian cancer patients. *Gynecol. Oncology*, 2013, no. 131, pp. 667–673.
6. Zhordania K. I., Khokhlova S. V. Rannii rak iaichnikov: nash vzgliad na problemu m [Early ovarian cancer: our perception of this problem]. *Opukholi zhenskoi reproduktivnoi sistemy*, 2011, vol. 3, pp. 56–64. (In Russian)
7. Kaprin A. D., Starinskiy V. V., Petrova G. V. *Zlokachestvennye novoobrazovaniia v Rossii v 2015 g. (zabolevaemost' i smertnost')*: [Malignant neoplasms in Russia in 2015 (incidence and mortality)]: MNIIOI named after P. A. Hertenzen, filial FGBU "NMIRZ" Minzdrava Rossii. Moscow, 2017. 250 p. (In Russian)
8. Savinova A. R., Gataullin I. G. Individualnyi podkhod k lecheniiu raka iaichnikov [Individual approach to ovarian cancer treatment]. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*, 2016, vol. 97 (3), pp. 388–393. (In Russian)
9. Hodgson K. D., Hutchinson A. D., Wilson C. J., Nettelbeck T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer Treatment Reviews*, 2013, no. 39, pp. 297–304.
10. Oxman T. E., Silberfarb P. M. Serial cognitive test in gin cancer patients receiving chemotherapy. *Amer. J. of Psychiatry*, 1980, no. 137, pp. 1263–1265.
11. Ahles T. A., Correa D. D. Neuropsychological impact of cancer and cancer treatments, in Holland J. C. *Psycho-Oncology* (ed 2). New York, Oxford University Press, 2010, pp. 251–257.
12. Correa D. D., Zhou Q., Thaler H. T., Maziarz M., Hurley K., Hensley M. L. Cognitive functions in long-term survivors of ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.*, 2010, no. 119 (2), pp. 366–369.
13. Fedorova S. Yu., Khruschchev S. O., Vybornikh D. E. Kognitivnye narusheniia pri transplantatsii kostnogo mozga (obzor literatury) [Cognitive dysfunctions in bone-marrow transplant]. *Obozrenie psikhatrii i meditsinskoi psikhologii*, 2017, vol. 4, pp. 18–26. (In Russian)
14. Ahles T. A., Saykin A. J. Breast cancer chemotherapy-related cognitive dysfunction. *Clin. Breast Cancer*, 2002, vol. 3, supplement 3, pp. S84–S90.
15. Koppelmans V., Breteler M. M. B., Boogerd W., Seynaeve C., Gundy C., Schagen S. B. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J. of Clin. Oncology*, 2012, vol. 30(10), pp. 1080–1086.
16. Nguyen C. M., Yamada T. H., Beglinger L. J., Cavanaugh J. E., Denburg N. L., Schultz S. K. Cognitive features 10 or more years after successful breast cancer survival: comparisons across types of cancer interventions. *Psychooncology*, 2013, no. 22(4), pp. 862–868.
17. Schagen S. B., Muller M. J., Boogerd W., Mellenbergh G. J., VanDam F. S. Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J. of the National Cancer Institute*, 2006, no. 98(23), pp. 1742–1745.
18. Yamada T. H., Denburg N. L., Beglinger L. J., Schultz S. K. Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: cognitive feature stenor more years after chemotherapy. *J. of Neuropsychiatry Clin. Neuroscience*, 2010, vol. 22(1), pp. 48–54.
19. Tannock I. F., Ahles T. A., Ganz P. A. et al. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: Report of a workshop. *J. of Clin. Oncology*, 2004, vol. 22, pp. 2233–2239.
20. Vardy J., Wefel J. S., Ahles T. A. et al. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: An international perspective from the Venice Cognitive Workshop. *Annals of Oncology*, 2008, vol. 19, pp. 623–629.
21. Ono Miyuki, Ogilvie J. M., Wilson J. S., Green H. J., Chambers S. K., Ownsworth T., Shum D. H. K. A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Frontiers in Oncology*, 2015, vol. 5, pp. 1–19.
22. Shuster L. T., Gostout B. S., Grossardt B. R., Rocca W. A. Prophylactic oophorectomy in pre-menopausal women and long term health — a review. *Menopause International*, 2008, no. 14 (3), pp. 111–116.

23. Ahles T. A., James C., Root and Elizabeth L. Ryan. Cancer- and Cancer Treatment–Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *J. of Clin. Oncol.*, 2012, no. 30, pp. 3675–3686.
24. Ahles T. A., Saykin A. J., McDonald B. C. et al: Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res. and Treat.*, 2008, no. 110 (1), pp. 143–152.
25. Janelins M. C., Kesler S. R., Ahles T. A., Morrow G. R. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Intern. Rev. of Psychiatry*, 2014, no. 26(1), pp. 102–113.
26. Wefel J. S., Lenzi R., Theriault R. et al. Chemobrain in breast carcinoma? A prologue. *Cancer*, 2004, vol. 101, pp. 466–475.
27. Petrova N. N., Belozher A. S. Otsenka kognitivnykh i affektivnykh narushenii na razlichnykh etapakh lecheniia raka iaichnikov [Assessment of cognitive and affective disorders in ovarian cancer patients at different treatment stages]. *Shkola V. M. Bekhtereva: ot istokov do sovremennosti materialy Vserossiiskoi nauchno-prakticheskoi konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem, posviashchennoi 160-letiiu so dnia rozhdeniia Vladimira Mikhailovicha Bekhtereva i 110-letiiu Sankt-Peterburgskogo nauchno-issledovatel'skogo psikhonevrologicheskogo instituta im. V. M. Bekhtereva. [Elektronnoe izdanie]*, 2017, pp. 147–148. (In Russian)
28. Hurria A., Somlo G., Ahles T. Renaming “chemobrain”. *Cancer Invest.*, 2007, no. 25 (6), pp. 373–377.
29. Janelins M. C., Kesler S. R., Ahles T. A., Morrow G. R. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *International Review of Psychiatry*, 2014, no. 26(1), pp. 102–113.
30. Bender C. M., Sereika S. M., Berga S. L., Vogel V. G., Brufsky A. M., Paraska K. K., Ryan C. M. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology*, 2006, no. 15, pp. 422–430.
31. Dwek M. R., Rixon L., Hurt C., Simon A., Newman S. Is there a relationship between objectively measured cognitive changes in patients with solid tumours undergoing chemotherapy treatment and their health-related quality of life outcomes? A systematic review. *Psychooncology*, 2017, vol. 26, pp. 1422–1432.
32. Asher A., Myers J. S. The Effect of Cancer Treatment on Cognitive Function. *Clin. Advances in Hematology & Oncology*, 2015, vol. 13 (7), pp. 441–450.
33. Belozher A. S., Petrova N. N. Sub'ektivnoe vospriatie i ob'ektivnoe issledovanie kognitivnykh narushenii u bol'nykh rakom iaichnikov [Subjective perception and objective assessment of cognitive disfunctions in ovarian cancer patients]. *Materialy XVII nauchno-prakticheskoi konferentsii «Aktual'nye problemy psikhosomatiki v obshchemeditsinskoi praktike» (15 noiabria 2017 goda, Sankt-Peterburg) / sbornik nauchnykh statei pod obshchei redaktsiei akad. RAN Mazurova*. St. Petersburg, 2017, pp. 13–16. (In Russian)
34. Wagner L., Sweet J., Butt Z., Lai J., Cella D. Measuring patient self-reported cognitive function: development of the functional assessment of cancer therapy cognitive function instrument. *The J. of Supportive Oncology*, 2009, vol. 7, pp. W32–W39.
35. Mayerhofer K., Bodner-Adler B., Bodner K. et al. A paclitaxel-containing chemotherapy does not cause central nervous adverse effects: a prospective study in patients with ovarian cancer. *Anticancer Research*, 2000, no. 20, pp. 4051–4055.
36. Kudelka, A. P. et al. Phase II study of i. v. CI-980 in patients with advanced platinum refractory epithelial ovarian carcinoma. *Anti-Cancer Drugs*, 1998, vol. 9, no. 5, pp. 405–409.
37. Hensley M. L., Correa D. D., Thaler H., Wilton A., Venkatraman E., Sabbatini P., Chi D. S., Dupont J., Spriggs D., Aghajanian C. Phase I/II study of weekly paclitaxel plus carboplatin and gemcitabine as first-line treatment of advanced-stage ovarian cancer: Pathologic complete response and longitudinal assessment of impact on cognitive functioning. *Gynecol. Oncology*, 2006, no. 102(2), pp. 270–277.
38. Hess L. M., Huang H. Q., Hanlon A. L., Robinson W. R., Johnson R., Chambers S. K., Mannel R. S., Puls L., Davidson S. A., Method M., Lele S., Havrilesky L., Nelson T., Alberts D. S. Cognitive function during and six months following chemotherapy for front-line treatment of ovarian, primary peritoneal or fallopian tube cancer: An NRG oncology/gynecologic oncology group study. *Gynecol. Oncology*, 2015, no. 139 (3), pp. 541–545.

Received: March 1, 2018.

Accepted: June 5, 2018

#### Author's information:

Natalia N. Petrova — MD, Professor; petrova\_nn@mail. ru

Anna S. Belozher — graduate student; anna.belozher@gmail. com