

Kerstin Hermelink, Michael Untch, Ingo Bauerfeind, Volkmar Henschel, Karin Münzel

# Der Einfluss von therapie-induzierter Menopause und Antiöstrogen-Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern auf die kognitive Leistungsfähigkeit von Mammakarzinom-Patientinnen



COGITO

Cognitive Impairment in Therapy of  
Breast Cancer

## Ergebnisse der Studie COGITO



Frauenklinik der LMU München - Großhadern



# Kognitive Probleme bei Krebspatienten = „Chemobrain“ ?

Schagen, Vardy; The Lancet Oncology, Okt. 2007:

Cognitive dysfunction in people with cancer

Hurria, Somlo, Ahles; Cancer Investigation, Sept. 2007:

Renaming „chemobrain“

„Cancer- or cancer-therapy-associated cognitive change“

Mögliche Einflussfaktoren:

Operation und Narkose

(Anti-)Hormontherapie

Menopause

Angst, Depression, Fatigue

Begleitmedikationen

Genetische Veranlagung

Komorbide medizinische Probleme

Paraneoplastische Phänomene



# Östrogene und kognitive Funktionen

## Tiermodell

Hinweise auf positive Effekte Übersicht: Jenkins et al., Eur J Cancer 2007

## Studien zu physiologischer Östrogenexposition

Melbourne Study – keine Effekte von Menopause auf verbales Gedächtnis (N > 300, Alter 52–63) Henderson et al., Neurology 2003

Rotterdam Study – bei höheren Östrogenspiegeln vermehrt Demenzen – nur bei Frauen (N > 1.000, Alter ≥ 55) Geelings et al., Ann Neurol 2003

## Studien zur Hormonersatztherapie (HRT)

WHI Memory Study – mit HRT mehr Demenzen/kogn. Beeinträchtigung (placebokontrolliert, doppelblind, N > 7.000, Alter ≥ 65) Shumaker et al., Jama 2004

– Davor viele andere Studien mit uneinheitlichen Ergebnissen –

## Studie zur Oophorektomie

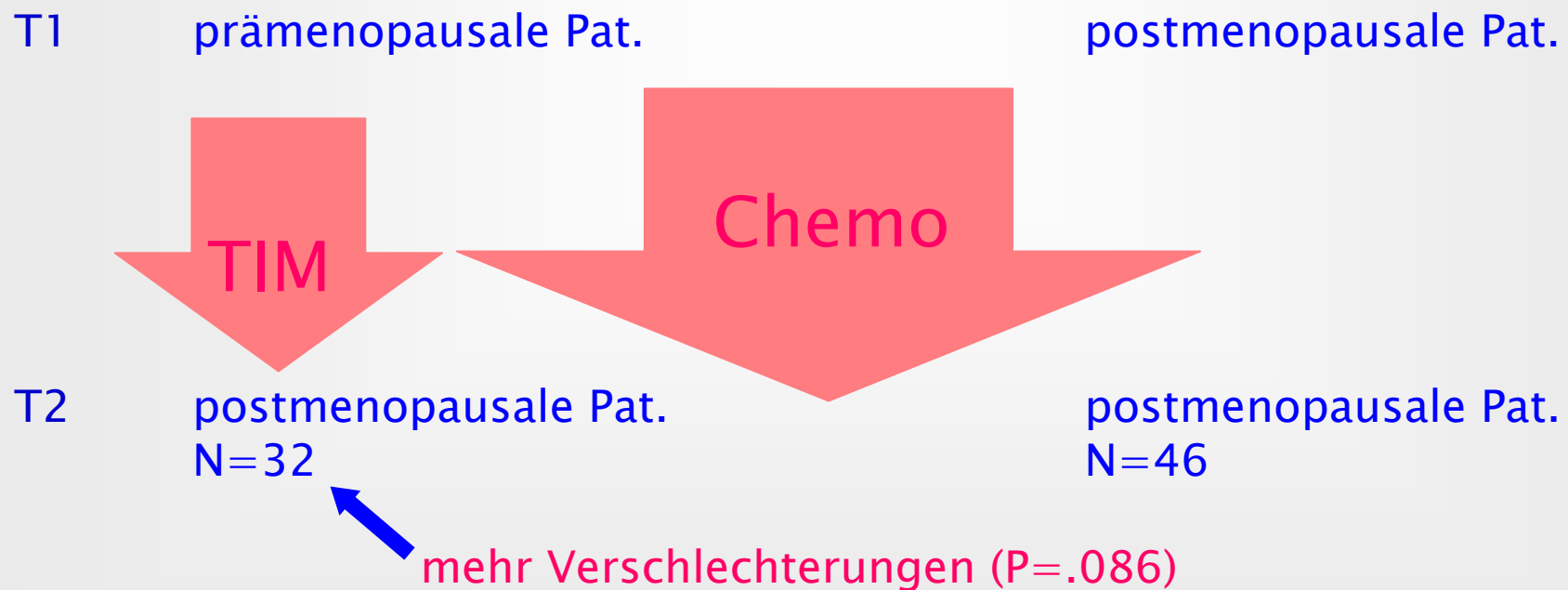
vor der Menopause, uni- oder bilateral: mehr Demenz/kogn. Beeinträchtigung (N > 2.900) Rocca et al., Neurology 2007



# Östrogenentzug in der MammaCA-Therapie und kognitive Funktionen

## Therapie-Induzierte Menopause (TIM) durch Chemo

Jenkins et al., 2006, prospektive „Chemobrain“-Studie:



# Östrogenentzug in der MammaCA–Therapie und kognitive Funktionen

## Anti–Östrogene:

### Tamoxifen (TAM)

- Ernst et al., 2003: Tam wirkt auf Gehirnstoffwechsel ähnlich wie Östrogen
- Eberling et al., 2004: diverse negative Effekte von Tam auf das Gehirn
- Paganini–Hill et al., 2000: Tests per Post an MammaCA–Pat., N>1.100: non–users und past users gleich, current users minimal schlechter
- Diverse „Chemobrain“–Studien: keine Effekte Wieneke et al., 1995; Schagen et al., 1999 oder negative Effekte Fan et al., 2004; Castellon et al., 2005 **Bender et al., 2006**

### Aromatasehemmer (AI)

- ATAC–Pat. (Tam oder AI oder beides) vs. Gesunde: Pat. schlechter  
Jenkins et al., 2004, Shilling et al., 2003
- Tam–User vs. AI–User (N=31): AI–User schlechter Bender et. al., 2007

# COGITO

Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer

Multizentrische prospektive  
Längsschnittstudie

Zentren:

- UFK Großhadern
- UFK Erlangen
- UFK Ulm
- Klinikum Rosenheim
- Praxis Prof. Dr. Salat/Dr. Stötzer



Neuropsych.  
Untersuchung  
T1, N=109

MammaCA-Pat.  
Prämenopausal

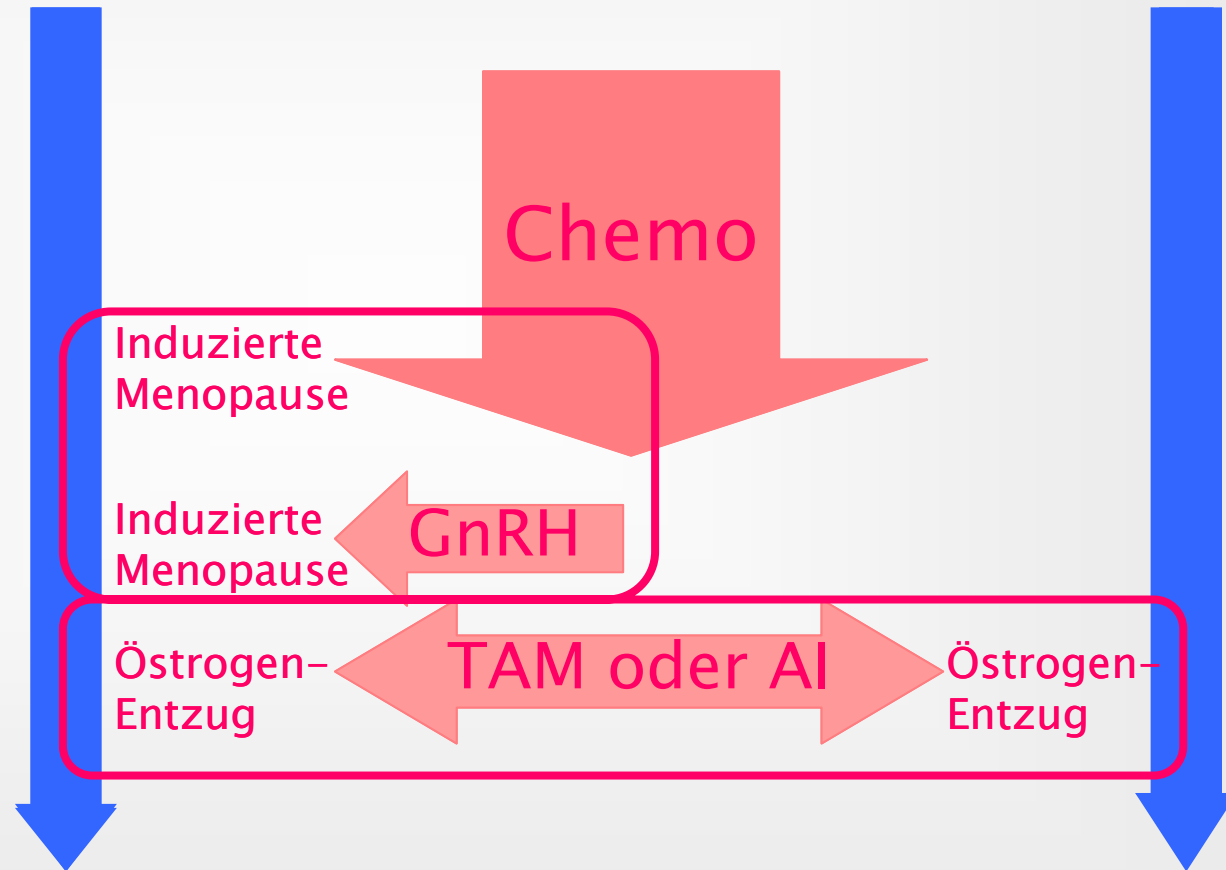
MammaCA-Pat.  
Postmenopausal

5 Monate

T2, N=101

8 Monate

T3, N=92



# Therapie-induzierte hormonelle Veränderungen

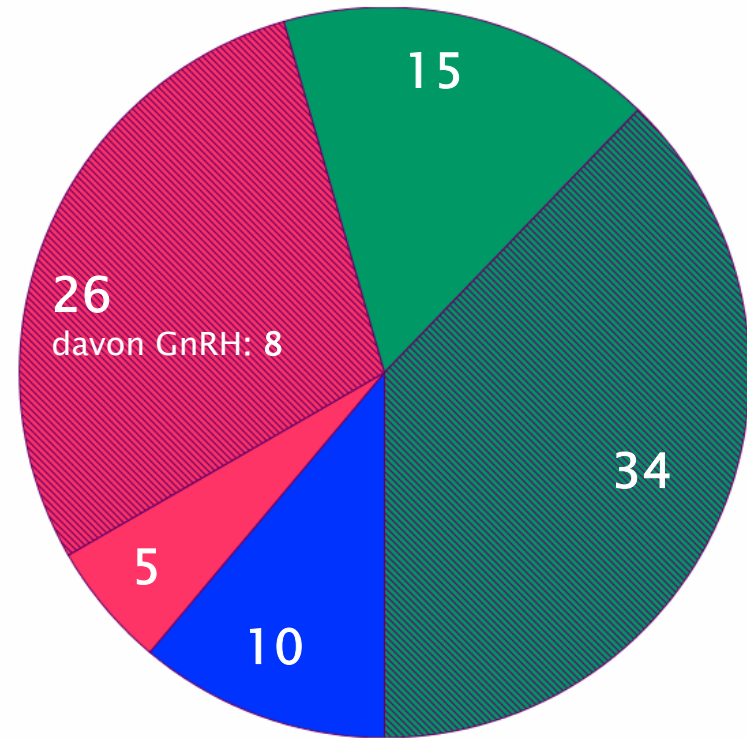
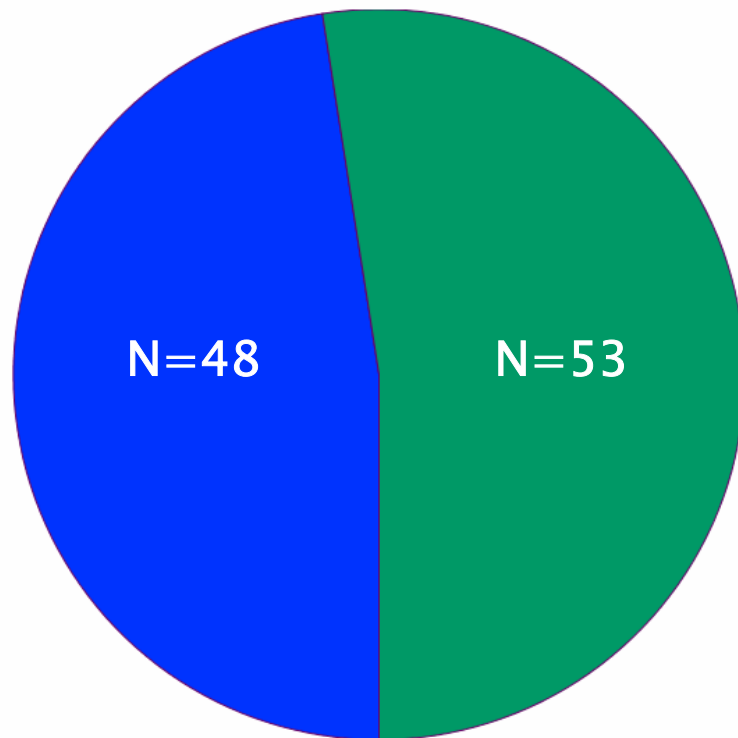
T1

- prämenopausal
- post(peri)menopausal

T3

- prämenopausal
- post(peri)menopausal
- induzierte Menopause

**schraffiert: Antiöstrogentherapie seit im Mittel 5 Mo.**



# Gemischtes lineares Modell, fixed effects: p-Werte

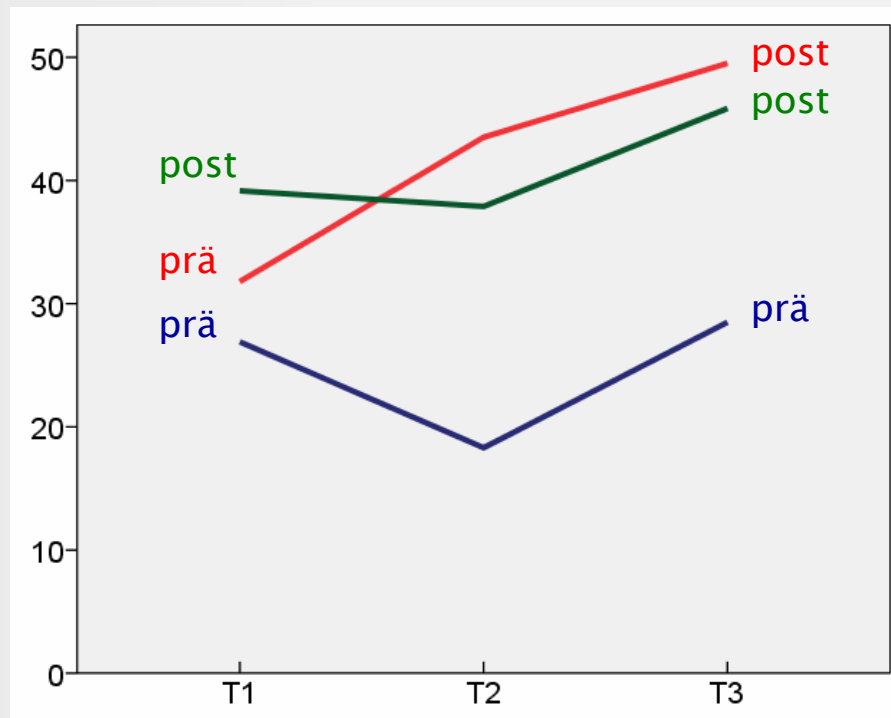
Korrigiertes Signifikanzniveau: 0.00417

	Intelligenz	Alter	Induzierte Menopause	Anti-Östrogene
Logisches Gedächtnis 1	+ <.0001	- 0.0003	0.2544	0.2902
Logisches Gedächtnis 2	+ <.0001	- <.0001	0.4724	0.7083
d2	+ 0.0002	- <.0001	0.7168	0.2292
Digit Symbol	+ <.0001	- <.0001	0.0599	0.7922
Trail Making A	+ 0.0050	- <.0001	0.3136	0.1149
Trail Making B	+ <.0001	- <.0001	0.7943	0.8959
RWT lexikalisch	+ <.0001	(0.1068)	? 0.0043	0.6333
RWT semantisch	+ <.0001	(0.2418)	0.5980	0.3772
RWT lexikalisch Wechsel	+ <.0001	(0.2103)	? 0.0005	0.3161
RWT semantisch Wechsel	+ <.0001	(0.7563)	0.6080	0.6363
Digit forward	+ 0.0145	- 0.0054	0.2366	0.6270
Digit backward	+ 0.0202	- 0.0011	0.2680	0.2731

Nicht dargestellter Faktor:  
Untersuchungszeitpunkt



## Regensburger Wortflüssigkeitstest RWT, lexikalisch

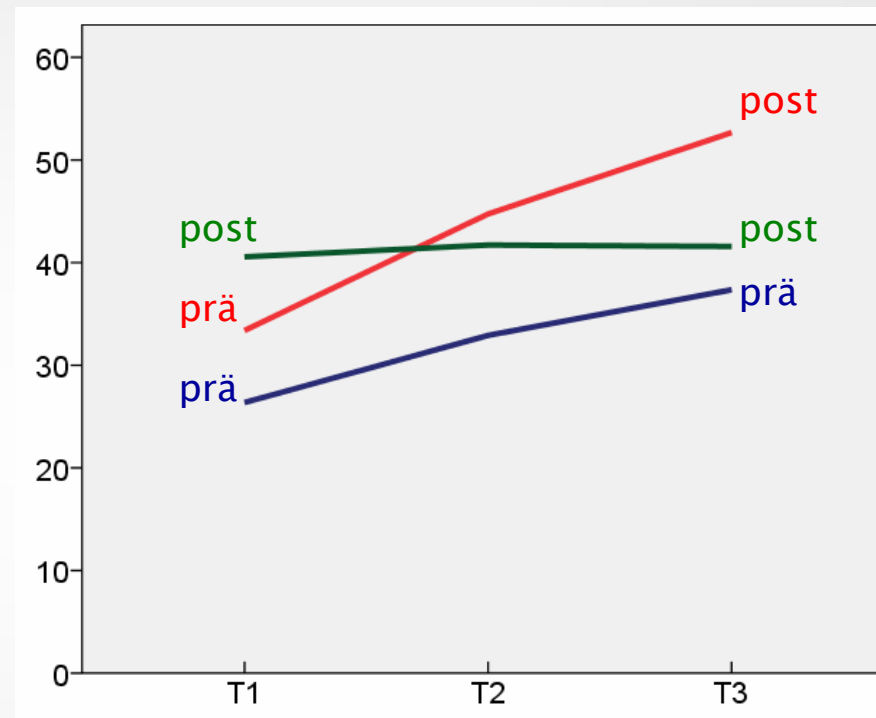


N=11

N=31

N=49

## Regensburger Wortflüssigkeitstest RWT, lexikalisch mit Wechsel



# Gemischtes lineares Modell, fixed effects: p-Werte

Korrigiertes Signifikanzniveau: 0.00417

	Intelligenz	Alter	Induzierte Menopause	Anti-Östrogene
Logisches Gedächtnis 1	+ <.0001	- 0.0003	0.2544	0.2902
Logisches Gedächtnis 2	+ <.0001	- <.0001	0.4724	0.7083
d2	+ 0.0002	- <.0001	0.7168	0.2292
Digit Symbol	+ <.0001	- <.0001	+ 0.0599	0.7922
Trail Making A	+ 0.0050	- <.0001	0.3136	0.1149
Trail Making B	+ <.0001	- <.0001	0.7943	0.8959
RWT lexikalisch	+ <.0001	(0.1068)	+ 0.0043	0.6333
RWT semantisch	+ <.0001	(0.2418)	0.5980	0.3772
RWT lexikalisch Wechsel	+ <.0001	(0.2103)	+ ? 0.0005	0.3161
RWT semantisch Wechsel	+ <.0001	(0.7563)	0.6080	0.6363
Digit forward	+ 0.0145	- 0.0054	0.2366	0.6270
Digit backward	+ 0.0202	- 0.0011	0.2680	0.2731

Nicht dargestellter Faktor:  
Untersuchungszeitpunkt

Keine sign. Effekte:

- Frühere HRT
- Angst
- Depression

Keine sign. Interaktion:

Induzierte Menopause  
\*Antiöstrogene



Gemischtes lineares Modell, random effects:

Sign. individuelle Effekte von induzierter Menopause  
in 2 Tests:

- Logisches Gedächtnis 1
- Trail Making Test B

positiv und negativ, normalverteilt um 0

# Fazit

Antiöstrogentherapie (Tam, AI):

kein Hinweis auf kurzfristige Beeinflussung kognitiver Funktionen

Kurzfristige Effekte induzierter Menopause:

- individuell unterschiedlich
- spezifisch, wenige kognitive Domänen betreffend
- eher positiv