

## 癌症化學治療與認知功能異常

文/陳仁亮 張金堅\*

台中澄清醫院血液腫瘤科 外科\*

### 前言

醫學文獻上有關於化學治療對神經認知功能影響的探討，可以追溯至1980年代<sup>(1)</sup>，但是一直要到最近幾年才廣為大家所重視。起初其名稱有：化療後認知異常(post-chemotherapy cognitive impairment, PCCI)<sup>(2)</sup>、化療導致認知異常(chemotherapy-induced cognitive dysfunction)等，化療腦(chemobrain or chemofog)這一名詞，約1997年前後才出現。然而，目前大部分的研究仍來自於長期存活的女性乳癌病人，研究顯示不只有化學治療會影響病人的認知功能，包括放射治療、荷爾蒙治療、細胞激素(cytokine)、情緒(焦慮、沮喪等)、疲勞或老化，甚至於癌症本身皆可能影響病人的認知功能。

據估計在所有癌症存活病人中，大約有2至3成的病人其神經認知功能會受到癌症本身或癌症相關治療的影響<sup>(3)</sup>。某些報導甚至於高達7至8成化學治療病人受波及，影響時間一般持續數週到數年之久。但在少數病人身上卻可能造成終生的傷害，影響所及，包含病人之情緒、人際關係、生活品質、職場生涯、社會功能及家庭生活。同時也造成了醫療費用上升等現實的問題。因此，考慮到全世界日益增加的罹癌人口，這個課題所帶來的臨床相關問題相當複雜，也將日益重要且影響深遠，以下聚焦簡要的探討癌症化學治療與認知功能的關係。

### 臨床症狀

化療腦之定義常被臨床醫師或研究人員稱為輕微的認知異常(mild cognitive impairment)，常以記憶力減退，執行工作有困難或較不易學習新的技能來表現。依據近年的臨床醫學研究報告，大部分出現化療腦的病人，症狀出現的很快但卻只持續一段短暫時間。少部分病人才有較長時間之改變，通常自覺的症狀都很輕微，身邊的人很少會注意到。

最常為化學治療所影響的神經認知方面，主要包括視覺與語言記憶、專注力、及運動協調性，可能因此無法如同以往一般，精準流暢地做出日常生活的許多決定，包括對自己治療的判斷與決定，學校課業的準備與完成，還有應付職業上的工作要求。例如病人可能會覺得沒有辦法輕易的分析事件，容易覺得困

惑，總是無法集中注意力，常不容易找到及表達適當的詞彙，無法學習新的技能，無法如同以往同時完成許多工作，容易疲倦，在回憶影像或場景時，常遇到瓶頸，此類種種因此降低了日常生活的品質，影響到職場生涯，社會功能及家庭生活<sup>(4)</sup>。

這類認知功能異常，時常會使在完成所有抗癌治療後，回歸日常生活時，有稍許挫折感。病人可能會發現雖然癌症治療好了，但許多之前駕輕就熟的日常生活，社交與判斷變得較困難與充滿挑戰。

然而，以上臨床發現，大部分皆來自於小型的臨床醫學研究，病人數量少，證據力較薄弱，2012年10月美國臨床腫瘤醫學會期刊(Journal of Clinical Oncology)發表了一篇由Heather等的統合分析<sup>(5)</sup>，將已發表的17篇論文，共807名乳癌病人整理後重新分析，發現到經化學治療後所產生之認知異常多為小程度之缺損，只有在語言表達能力及空間辨識能力上之統計結果有差異，顯示有接受化學治療的病人確實在上述兩項認知測驗比未接受化學治療的病人差。病人的年紀、接受化療的時間、教育程度、是否有接受荷爾蒙治療皆不會影響上述結果。至於之前研究常被提起的記憶力、專注力、運動協調性或處理事務的能力等，皆無統計學上有意義的差異。

### 診斷

目前仍沒有公認的診斷定義，雖然有一些研究已顯示腦部影像學的檢查，諸如功能性磁共振造影(fMRI)，正子造影(PET)等，可以發現在接受輔助性化學治療的病人中，確實有部分病人，有重要的腦部血流循環分布或腦部活動力改變的狀況<sup>(6)</sup>。例如Kesler等人於2011年發表使用磁共振造影發現<sup>(7)</sup>，曾罹患乳癌的病人(包括未接受化學治療之乳癌病人)，在影像學上確實有證據顯示腦部活動力下降，以左中背外側前額葉(left middle dorsolateral prefrontal cortex)及前運動皮質(premotor cortex)這些區域影響較明顯，同時也發現有接受化學治療的病人在左尾外側前額葉(left caudal lateral prefrontal cortex)有腦部活動力明顯下降，臨床上比起其他未接受化療者有增加持續性錯誤(perseverative error)及降低對訊息的處理速度(processing speed)，以上發現在臨床上及影像學上是有明顯的相關性。Kesler等也提到，上述有接受化學治療

的病人中，若為年紀較大或教育程度較低者，在實際執行工作能力(executive function)上表現較差<sup>(7)</sup>，與上述Heather等的統合分析之發現不同<sup>(5)</sup>。由於這些影像學上的發現與化學治療所造成的神經認知功能異常的關係，尚未完全釐清。所以目前並不建議針對化學治療後神經認知功能異常的診斷，作常規性的影像學檢查。在臨床上，主觀與客觀式的神經認知評估還是最主要的診斷方法，文獻上常使用的認知評估表包括有The Wechsler Adult Intelligence Scale 3rd edition(WAIS-III)、the Mattis dementia rating scale及the frontal assessment battery(FAB)<sup>(8)</sup>。

### 病理機轉

目前並沒有公認可信賴的疾病模式可供解釋。最直觀的解釋是認為化學治療對細胞的毒殺效果也會傷害到神經細胞，因而影響腦部神經的結構與功能。Han等人於2008年發表論文於生物學期刊(Journal of Biology)<sup>(9)</sup>，發現常用的化學治療藥物5-fluorouracil(5-FU)對於中樞神經系統的前驅細胞(progenitor cells)及未分化寡樹突細胞(non-dividing oligodendrocytes)兩種細胞，在試管中及生物體內皆有細胞毒殺作用，且其作用會延續到停藥後，並影響到負責在神經細胞周圍製造髓鞘的細胞，Han等同時亦建立了動物模式。惟其發現，目前仍缺乏在人體之證據。

考慮到血腦屏障對於化學藥物的阻擋效果，大部分的藥物在中樞系統的分布似乎只有很低的濃度。也有學者認為個體間血腦屏障的通透性並不一致，例如抗藥系基因，multi-drug resistance 1 (MDR1)所轉譯形成的蛋白質-P-醣蛋白(P-glycoprotein)已知在血腦屏障上，扮演重要的阻擋藥物進入中樞神經系統的角色。因此，MDR1基因的多形性表現(polymorphism)，也許會影響不同個體間神經細胞，對化學治療藥物的敏感性。

近年來，一些研究也發現數個與中樞神經系統密切相關的內分泌與代謝物質，也許與化學治療所造成的神經認知異常有重要的相關性。脂蛋白apolipoprotein E(APOE)已知有四個異構物(isoform)，其中APOE4不僅被發現與阿茲海默症的發生相關，也有研究發現，若具有APOE4的乳癌或淋巴癌病人，在接受化學治療後會有較高的機會產生化學治療相關的

神經認知功能異常<sup>(10)</sup>。兒茶酚-O-甲基轉移酶(catechol-O-methyltransferase(COMT))的基因多型性也被發現與神經認知異常相關<sup>(11)</sup>。

也有一些證據顯示，化學治療所造成的視覺系統的傷害，也許是神經認知功能異常的主要原因。例如有研究顯示，5-fluorouracil會造成約25-38% 輕重不一的視覺傷害<sup>(12)</sup>。Methotrexate則有研究顯示在一開始治療的2到7天左右，會有約25%的病人，可發生視覺的傷害<sup>(13)</sup>。很有可能這類視覺系統的影響也會促進化學治療所造成的神經認知功能異常。

另外，目前對於標靶治療藥物是否造成神經認知功能異常仍無定論，未來勢必得依據個別標靶藥物之作用機轉深入研究才可知。由於有很多標靶藥物與血管內皮生長因子(VEGF pathway)之作用機轉有關，而血管內皮生長因子之作用機轉又與正常腦部發展、神經形成、神經保護作用及認知功能有關係，所以anti-VEGF治療與認知功能的影響仍有待進一步的了解。

### 治療

目前針對化學治療相關的神經認知功能異常，並沒有標準的治療。物理性的復健治療，被認為是目前最主要的治療方式。例如在2014年美國所舉行的第28屆神經心理認知學術研討會上(National Academy of Neuropsychology Conference)，一項臨床試驗顯示，41名乳癌病人可以經由專門設計的，針對聽覺與語言功能復健，改善化學治療後所造成的神經功能認知上的異常。比較起對照組，實驗組病人在經過復健後，日常生活的品質指標也有明顯有意義的進步。此外在2013年的婦癌學會上(Society of Gynecologic Oncologists 44th Annual Meeting on Women's Cancer: Abstract 351)，也有一個小型的研究顯示，在21名卵巢癌病人，在化學治療期間，使用工程設計的機器海豹予以病人互動式的刺激，病人可以明顯的改善疲倦感、焦慮、與日常生活品質，或許有類似於減少阿茲海默症病人機能退化的功能。因此，雖然還需要更多的資料佐證，這些在減少治療相關併發症的物理性治療，也許會在未來癌症病人照護上，具有重要的地位。

關於藥物預防或治療方面，目前並沒有清楚的角色。有些藥物被認為也許會有些幫助，比如抗氧化劑、紅血球生長因子(EPO)、阿斯匹林、中樞神經刺

激性的藥物如methylphenidate、Modafinil等<sup>(4,14,15)</sup>。但整體而言，因為我們目前對於此類神經功能認知異常背後的病理生理學，了解仍相當有限，因此這些藥物應用所依據的藥理，事實上相當薄弱。此外，對於這些全身性作用的藥物，是否會對癌症治療成功與否造成影響，也是未來要使用這些藥物前，相當重要的考量。因此，目前並不建議常規性地，使用藥物來預防或治療癌症化學治療所造成的神經認知功能異常。

## 結語

隨著癌症治療的日益進步及普及，對於癌症本身與治療所造成的後遺症，必須要更加的小心評估與進一步研究，化學治療相關的神經功能認知異常即為其一。然而罹患癌症的病人，千萬不要因此而放棄治療。事實上，所有有關化學治療相關的神經功能認知異常的研究，都來自於癌症治療後的長期存活者。若因噎廢食放棄治療，往往病人會因為癌細胞對病人的侵犯而造成更大的傷害。因此對於癌症的治療本身還是第一優先考量。但對於臨床治療腫瘤的醫師而言，應對於神經功能認知異常有更全盤的評估與警覺，更充分的與神經科、復健科等專科醫師合作，以提早診斷並幫助病人，在延長生命之外，更進一步改善生活品質。

## 參考文獻

1. Silberfarb PM: Chemotherapy and cognitive defects in cancer patients. *Annu Rev Med* 1983; 34: 35-46.
2. Matsuda T, Takayama T, Tashiro M, et al.: Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients--evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms. *Breast Cancer* 2005; 12: 279-287.
3. Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, et al.: Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2233-2239.
4. Nelson CJ, Nandy N, Roth AJ: Chemotherapy and cognitive deficits: mechanisms, findings, and potential interventions. *Palliat Support Care* 2007; 5: 273-280.
5. Heather SLJ, Kristin MP, Sari C, et al.: Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3578-3586.
6. 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: 146-156.
7. Shelli RK, Jamie SK, Ruth O: Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol* 2011; 68: 1447-1453.
8. Taillibert S, Voillery D, Bernard-Marty C: Chemobrain: Is systemic chemotherapy neurotoxic? *Curr Opin Oncol* 2007; 19: 623-627.
9. Han R, Yang YM, Dietrich J, et al.: Systemic 5-fluorouracil treatment causes a syndrome of delayed myelin destruction in the CNS. *J Biol* 2008; 7: 12.1-12.22.
10. 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: 612-619.
11. Small BJ, Rawson KS, Walsh E, et al.: Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer* 2011; 117: 1369-1376.
12. Khaw PT, Sherwood MB, MacKay SL et al.: Five-minute treatments with fluorouracil, floxuridine and mitomycin have long-term effects on human Tenon's capsule fibroblasts. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1150-1154.
13. Al-Tweigeri T, Nabholz JM, Mackey JR: Ocular toxicity and cancer chemotherapy. A review. *Cancer* 1996; 78: 1359-1373.
14. Chemo brain: Cancer Research UK. <http://cancerresearchuk.org/> accessed 2014/04/17.
15. Whyche S: Modafinil relieves cognitive chemotherapy side effects. *Psychiatric News* 2007; 42: 31-31.