

Alteraciones cognitivas asociadas al tratamiento de hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama: una revisión sistemática

Irina Denisa Toader¹ , Juan Antonio Cruzado² 

<https://dx.doi.org/10.5209/psic.94813>

Recibido: 7 de septiembre de 2023 / Aceptado: 25 de febrero de 2024

Resumen: Objetivo: determinar las alteraciones cognitivas asociadas al tratamiento de hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama. Método: el presente trabajo consiste en una revisión sistemática de estudios experimentales internacionales sobre los efectos de la hormonoterapia en las funciones cognitivas en mujeres con cáncer de mama, siguiendo la declaración PRISMA. Para su selección se han seguido unos criterios metodológicos estrictos, incluyendo únicamente estudios longitudinales con evaluaciones de línea base y/o grupo control. Resultados: a pesar de las discrepancias descritas, los resultados muestran deterioro significativo en memoria verbal, funciones ejecutivas, aprendizaje verbal y velocidad de procesamiento. Conclusiones: de cara a futuras investigaciones se recomienda utilizar unos criterios metodológicos más estrictos y realizar seguimientos a largo plazo, teniendo en cuenta que la media de administración de estos tratamientos oscila entre 5 y 10 años.

Palabras clave: Cáncer de mama, hormonoterapia, funciones cognitivas, deterioro cognitivo, inhibidores de aromatasa, MSRE.

ENG Cognitive alterations associated with hormone therapy in patients with breast cancer: A systematic review

ENG Abstract: Objective: to determine the cognitive alterations associated with hormone therapy in breast cancer patients. Methods: the present work consists of a systematic review of international experimental studies on the effects of hormone therapy on cognitive functions in women with breast cancer, following the PRISMA statement. Strict methodological criteria were followed for its selection, including only longitudinal studies with baseline and/or control group evaluations. Results: despite the discrepancies described, the results show significant impairment in verbal memory, executive functions, verbal learning, and processing speed. Conclusions: for future research it is recommended to use stricter methodological criteria and to carry out long-term follow-ups, considering that the average time of administration of these treatments' ranges between 5 and 10 years.

¹ Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. Spain. ORCID: 0009-0002-6537-0742. E-mail: irina.toader@uam.es

² Facultad de Psicología. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. Spain. ORCID: 0000-0002-8906-4814. E-mail: jacruzad@ucm.es

* Dirección de correspondencia: Irina Denisa Toader. Facultad de Psicología. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. Spain. E-mail: irina.toader@uam.es

Keywords: Breast cancer, hormone therapy, cognitive functions, cognitive impairment, aromatase inhibitors, SERMS.

Sumario: 1. Introducción 2. Objetivo del trabajo 3. Método 4. Resultados 5. Discusión 6. Conclusiones 7. Referencias bibliográficas

Cómo citar: Toader ID, Cruzado JA. Alteraciones cognitivas asociadas al tratamiento de hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama: una revisión sistemática. *Psicooncología* 2024; 21: 69-90. <https://dx.doi.org/10.5209/psic.94813>

1. Introducción

Cáncer de mama: definición y prevalencia

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en mujeres en el mundo. Concretamente en España, representa el tipo de cáncer más prevalente en el año 2020, con un 17,7%. Si nos centramos exclusivamente en las mujeres, el cáncer de mama tiene una prevalencia total aún más grande, en torno al 43%⁽¹⁾.

Además, según datos elaborados por la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), correspondientes al sexenio 2008-2013, se obtuvo una supervivencia neta del 86%⁽²⁾. Por lo tanto, nos encontramos ante el tipo de cáncer más prevalente en las mujeres y con una alta tasa de supervivencia.

Teniendo en cuenta esta alta prevalencia y tasa de supervivencia, actualmente el foco de atención de la investigación en el ámbito oncológico está empezando a dirigirse no sólo a la búsqueda de tratamientos antineoplásicos, sino también a las posibles secuelas a corto y largo plazo de los tratamientos sistémicos como la hormonoterapia.

Al mismo tiempo, precisamente por esa alta prevalencia y buen pronóstico, los pacientes con cáncer de mama se han convertido en una de las poblaciones más idóneas para estudiar estos efectos.

Tratamientos hormonales en cáncer de mama y sus efectos cognitivos

La principal fuente de estrógeno (E2) en las mujeres premenopáusicas son los ovarios, sin embargo, el estradiol se puede sintetizar en más partes del cuerpo, como el cerebro. La aromatasa, la enzima que convierte los andrógenos precursores en estradiol se encuentra por todo el cerebro, incluidas áreas como el hipocampo, el tálamo, el cerebelo, el tronco del encéfalo, áreas basales frontales o el córtex cerebral. Siguiendo en esta línea, en modelos animales se ha constatado que la acción del estradiol no está únicamente encaminada a la organización de la reproducción, sino que presenta propiedades neuroprotectoras relacionadas con la regulación del desarrollo neural, la plasticidad sináptica o la supervivencia celular⁽⁴⁾.

Teniendo en cuenta estas propiedades neuroprotectoras, algunos autores hipotetizan que la ausencia de la acción de los estrógenos en el cerebro bien sea por causas naturales, por la cirugía o por la menopausia inducida por la quimioterapia, hace que el cerebro sea más vulnerable al posible daño neuronal⁽⁵⁾.

También habría que señalar que además de los efectos neuroprotectores, en ensayos clínicos sobre los efectos de la terapia hormonal sustitutiva (WHIMS), se han encontrado efectos negativos como el incremento del riesgo de desarrollar demencia o un accidente cerebro vascular en mujeres mayores de 65 años en tratamiento con estrógenos conjugados equinos⁽⁶⁾. Esto ha llevado a algunos autores a formular la hipótesis del periodo crítico que postula que el efecto del estradiol a nivel cerebral dependerá de la duración de la privación hormonal ovárica. Es decir, el estradiol tendrá efectos positivos en la premenopausia y poco tiempo después, pero perderá estas propiedades e incluso podría ser nocivo en mujeres con una menopausia más avanzada^(7,8).

Volviendo al cáncer de mama, los estrógenos estimulan la proliferación de las células epiteliales en las mamas⁽⁹⁾. Aproximadamente el 70% de los tumores de mama invasivos presentan receptores positivos para estrógenos⁽¹⁰⁾, lo que justifica la alta tasa de administración de hormonoterapia, con una media de duración entre 5 y 10 años.

Desde la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) se recomienda el uso de dos tipos de tratamientos hormonales: los moduladores selectivos de receptores de estrógeno (SERMs) y los inhibidores de la aromatasa (AIs)⁽¹¹⁾.

Dentro de los moduladores selectivos de los receptores de estrógeno el más conocido y ampliamente utilizado es el tamoxifeno, cuyo uso se aprobó en 1977 y ha demostrado una gran mejora en las tasas de recidiva y supervivencia de los pacientes⁽¹²⁾. Su uso se recomienda tanto en mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas⁽¹²⁾. Sin embargo, habría que resaltar el complejo efecto que tienen sobre los receptores de estrógenos y la actividad celular. Es decir, inicialmente los SERMs se clasificaban como anti-estrógenos por su acción antagonista a la proliferación de las células tumorales provocada por los estrógenos. En estudios recientes se ha constatado que el tamoxifeno tiene tanto propiedades agonistas como antagonistas en función del órgano diana⁽¹³⁾.

En modelos animales se han encontrado efectos neuroprotectores del tamoxifeno al inhibir la excitotoxicidad y atenuar la respuesta inflamatoria de la microglía⁽¹⁴⁾. En estudios con humanos se han encontrado posibles efectos positivos sobre la memoria verbal episódica en mujeres postmenopáusicas, poniendo de manifiesto una función protectora ante los bloqueos colinérgicos⁽¹⁵⁾. Según estos autores, el tamoxifeno tendría un efecto similar al de los estrógenos, siempre y cuando se administre en ausencia de estradiol⁽¹⁶⁾.

Por otro lado, los inhibidores de la aromatasa pueden ser esteroideos (exemestano) o no esteroideos (anastrozol y letrozol). Suponen otra alternativa de tratamiento hormonal para mujeres con cáncer de mama, inhibiendo de forma reversible o irreversible la enzima aromatasa implicada en la síntesis del estradiol⁽¹⁷⁾. Este tipo de tratamiento se recomienda solamente en mujeres postmenopáusicas⁽¹⁸⁾ y sus efectos pueden ser ligeramente distintos teniendo en cuenta que presentan propiedades farmacológicas diferentes. Concretamente el exemestano tiene propiedades androgénicas que podrían mitigar los efectos de la falta de estrógenos sobre las funciones cognitivas⁽⁵⁾.

Evidencias de neuroimagen sobre el funcionamiento cognitivo

Los últimos años se caracterizan por un auge en la investigación a nivel estructural y funcional del cerebro sometido a tratamientos antineoplásicos sistémicos, encontrándose alteraciones en la materia gris y blanca a consecuencia de dichos tratamientos.

En el estudio de Chen et al.⁽¹⁹⁾ se evaluó la memoria de trabajo en supervivientes a largo plazo de cáncer de mama, premenopáusicas, tratadas con tamoxifeno, utilizando una tarea n-back y la conectividad funcional en reposo. Se encontraron alteraciones en la memoria de trabajo y una menor conectividad funcional entre la corteza prefrontal dorsolateral y el hipocampo en comparación al grupo control. También se encontró un peor desempeño en tareas que evaluaban las funciones ejecutivas (Test de Stroop $p=0,011$; Trail Making Test B $p=0,016$). Según estos autores este fármaco podría actuar como antagonista en la estructura y funcionamiento cerebral.

En otro estudio con veinte pacientes con cáncer de mama se procedió a evaluar el funcionamiento cognitivo y a realizar estudios de resonancia magnética (análisis *voxel based morphometry-VBM*) tras la cirugía y 6 meses después. Siete pacientes no recibieron tratamiento adyuvante mientras que las trece restantes recibieron hormonoterapia (12 anastrozol; 1 letrozol). Encontraron una reducción en el volumen talámico derecho y alteración en la atención en todos los pacientes, que no se mantuvo en la evaluación a los 6 meses en el grupo control. Estos autores hipotetizan que la hormonoterapia podría ser un factor inhibitor en la recuperación del daño neuronal y las alteraciones cognitivas de otros agentes neurotóxicos como podrían ser la anestesia, los propios procesos inflamatorios de la enfermedad o la quimioterapia⁽²⁰⁾. Habría que señalar que no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa entre los cambios en la atención y el volumen talámico mencionado y, además, las alteraciones en la atención no alcanzaron significación.

Podemos observar que se han encontrado alteraciones a nivel cerebral asociadas a los tratamientos de hormonoterapia mediante técnicas de neuroimagen, pero al igual que ocurre en la evaluación neuropsicológica, los criterios metodológicos no siempre son los más idóneos, necesiéndose más investigación en este ámbito.

Percepción subjetiva del funcionamiento cognitivo

En estudios con supervivientes de cáncer de mama sometidos previamente a tratamientos de hormonoterapia se ha constatado una alta prevalencia de quejas cognitivas. En el estudio de Ribí et al.⁽²¹⁾ se evaluó el funcionamiento cognitivo de manera objetiva y subjetiva en una muestra de mujeres un año después de haber finalizado el tratamiento de hormonoterapia (tamoxifeno o letrozol). Se registraron mejoras en el funcionamiento cognitivo medido mediante pruebas neuropsicológicas, sin embargo, la percepción subjetiva sobre el propio funcionamiento cognitivo no había mejorado. Los autores concluyeron que el funcionamiento cognitivo medido mediante pruebas objetivas no estaba asociado con la percepción subjetiva de las personas.

Siguiendo en esta línea, en el estudio de Schilder et al.⁽²²⁾ se evaluaron las quejas cognitivas en una muestra de pacientes con cáncer de mama antes y durante el tratamiento con hormonoterapia, comparándolo con un grupo control. También se evaluó el funcionamiento cognitivo de manera objetiva, la ansiedad, depresión, fatiga y síntomas menopáusicos. Al igual que en el estudio anterior, no se encontró ninguna asociación entre las quejas cognitivas y el funcionamiento cognitivo objetivo en las pacientes. Sin embargo, sí se encontró una asociación moderada entre las quejas cognitivas y las variables ansiedad/depresión, fatiga y síntomas menopáusicos.

En general las quejas cognitivas correlacionan con la presencia de malestar psicológico^(23,24).

2. Objetivo del trabajo

El objetivo del presente trabajo consiste en determinar si la administración de hormonoterapia en pacientes con cáncer de mama con receptores de estrógeno positivos provoca algún tipo de deterioro en sus funciones cognitivas (memoria, funciones ejecutivas, velocidad de procesamiento, atención, habilidades visoespaciales y motoras). Para ello se procede a la revisión y análisis de los estudios experimentales llevados a cabo en los últimos 26 años.

3. Método

El presente trabajo consiste en una revisión sistemática de la literatura existente respecto a los efectos de los tratamientos de hormonoterapia sobre las funciones cognitivas en mujeres con cáncer de mama, documentados entre 1998 y 2024.

Posteriormente se procederá a la revisión de una serie de estudios experimentales implementados en pacientes con cáncer de mama subsidiarios de tratamiento hormonal, en base a unos criterios muy estrictos que se comentarán más adelante.

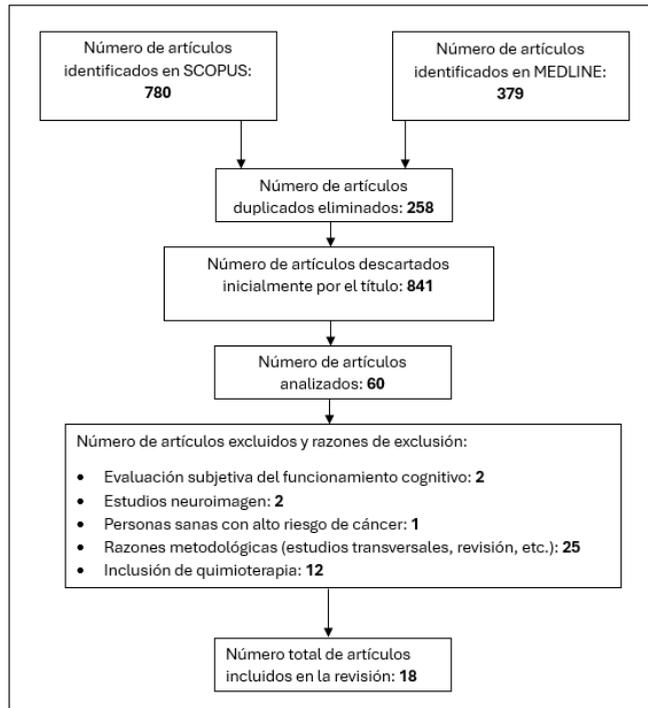
Para recopilar la información pertinente se ha recurrido a las bases de datos MEDLINE y SCOPUS, y se han utilizado los siguientes descriptores (“cognitive effects” OR cognition OR “cognitive function” OR “cognitive decline”) AND (“breast cancer”) AND (“hormone therapy” OR “hormonal therapy” OR “endocrine therapy” OR tamoxifen OR “aromatase inhibitors”). El intervalo temporal utilizado está comprendido entre 1998 y 2024.

Para realizar el estudio comparativo se seleccionaron aquellas publicaciones que cumplieran los criterios que se enumeran a continuación, resultando finalmente en un conjunto de 18 estudios:

- Muestra formada por pacientes con cáncer de mama
- La inclusión de un grupo control y/o una línea base de todos los participantes
- Evaluación neuropsicológica
- Estudios longitudinales, incluyendo al menos un seguimiento
- La existencia de al menos un subgrupo experimental de pacientes subsidiarios únicamente de hormonoterapia
- Exclusión de estudios exclusivos de neuroimagen o neurofisiológicos

En la Figura 1 se puede encontrar el proceso de selección de los artículos incluidos en la revisión.

Figura 1. Proceso de revisión sistemática



4. Resultados

A pesar de los numerosos estudios sobre el efecto de la quimioterapia y la hormonoterapia sobre el funcionamiento cognitivo o de su interacción, los resultados obtenidos son bastante discrepantes⁽²⁵⁾. A continuación, se exponen pormenorizadamente los resultados obtenidos en los estudios exclusivos sobre los efectos de la hormonoterapia incluidos en esta revisión.

En siete estudios no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en las funciones cognitivas entre los distintos grupos, o entre línea base y los distintos seguimientos⁽²⁶⁻³²⁾. Habría que señalar que en dos de estos estudios se registra deterioro en la línea base en funciones ejecutivas y en tareas de memoria de trabajo verbal que se mantiene en la última evaluación de seguimiento, independiente del tratamiento administrado^(27,28).

El resto de los estudios registran diferencias significativas respecto a la línea base o bien en función del tipo de hormonoterapia administrada.

En el estudio de Ahles et al.⁽³³⁾ se comparó el grupo experimental que solamente recibió tamoxifeno con el grupo experimental que recibió tratamiento local y el grupo control sano. Encontraron deterioro estadísticamente significativo en velocidad de procesamiento ($p=0,036$) y memoria verbal ($p=0,05$) respecto al grupo con tratamiento local. Al comparar con el grupo control sano se encontró deterioro en velocidad de procesamiento ($p=0,016$), memoria verbal ($p=0,018$) y también en habilidad verbal ($p=0,023$).

En el estudio de Bender et al.⁽³⁴⁾ se comparó el grupo experimental con tratamiento de quimioterapia más hormonoterapia (anastrozol), con el grupo experimental que sólo recibió hormonoterapia (anastrozol) y un grupo control sano. En el seguimiento llevado a cabo a los 6 meses se encontró deterioro estadísticamente significativo en el grupo con anastrozol en memoria de trabajo visual y en concentración con un tamaño del efecto pequeño en ambos casos ($d=0,15$ y $d=0,17$ respectivamente). Sin embargo, estos resultados no se mantuvieron en el seguimiento a

los 12 meses, donde se registraron mejoras significativas ($d=0,45$ y $d=0,15$ respectivamente). En el seguimiento a los 18 meses volvieron a registrar deterioro significativo en memoria de trabajo visual y en concentración con un tamaño del efecto pequeño ($d=0,24$ y $d=0,12$ respectivamente). En el grupo que recibió quimioterapia y anastrozol también se registró deterioro, sin embargo, no se mantuvo en el seguimiento efectuado a los 18 meses. Por último, habría que señalar que en los grupos experimentales se registró deterioro en las funciones ejecutivas en línea base en comparación con el grupo control, con un tamaño del efecto medio ($d=0,61$). Este efecto se mantuvo constante a lo largo de las siguientes evaluaciones.

En el estudio de Collins et al.⁽³⁵⁾ solamente se incluyeron pacientes con hormonoterapia, distribuidos en dos grupos experimentales (tamoxifeno o anastrozol) y un grupo control sano. En los dos grupos experimentales se encontró deterioro estadísticamente significativo en el seguimiento realizado a los 6 meses en memoria verbal, funciones ejecutivas, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento, en comparación con el grupo control. Al comparar los dos grupos de hormonoterapia, el grupo con anastrozol presentó mayor deterioro en memoria verbal y en funcionamiento cognitivo global. Respecto a la línea base, se registró un peor desempeño en casi todos los dominios cognitivos en los grupos experimentales respecto al control (lenguaje, memoria verbal, memoria visual y memoria de trabajo).

En el estudio de Debess et al.⁽²⁴⁾ se incluyeron tres grupos experimentales (quimioterapia, tamoxifeno, tratamiento local) y un grupo control sano. En el seguimiento llevado a cabo a los 6 meses se encontró deterioro estadísticamente significativo al compararlo con la línea base, en tareas de aprendizaje visual y verbal en un 15,4% del grupo con tamoxifeno, y en tareas de funciones ejecutivas en un 19,2% (Concept Shifting Test - CST) y 7,7% (Stroop - SCWT) en el mismo grupo. También habría que señalar que se registró mejoría estadísticamente significativa en un 19,2% del grupo de tamoxifeno en la prueba de Stroop.

En el estudio de Ganz et al.⁽³⁶⁾ se evaluó a las pacientes sometidas a hormonoterapia (tamoxifeno o anastrozol) en tres momentos. Se encontró un peor desempeño en el grupo con anastrozol en velocidad de procesamiento y velocidad motora al compararlo con el grupo con tamoxifeno, sin llegar a ser significativo. Respecto a los pacientes que presentaron mayor nivel de quejas cognitivas en lenguaje y comunicación en el seguimiento a los 6 meses, se encontró deterioro estadísticamente significativo en velocidad de procesamiento ($d=0,48$) y en funciones ejecutivas ($d=0,28$). En el mismo grupo de participantes también se encontró deterioro en el test de fluidez verbal FAS ($p=0,02$).

En el estudio de Hedayati et al.⁽³⁷⁾ se incluyeron tres grupos experimentales (quimioterapia, hormonoterapia, tratamiento local) y un grupo control sano. A los 9 meses del inicio del tratamiento adyuvante (T4) se encontró deterioro estadísticamente significativo en velocidad de procesamiento ($p<0,001$) y en atención ($p<0,001$) en el grupo con terapia hormonal.

En el estudio de Mandelblat et al.⁽³⁸⁾ se incluyeron dos grupos experimentales (quimioterapia + hormonoterapia y hormonoterapia) y un grupo control sano. En el segundo seguimiento llevado a cabo a los 12 meses del inicio del tratamiento, se encontró deterioro en aprendizaje y memoria en el grupo con hormonoterapia respecto a los otros dos grupos ($p=0,03$), pero no se mantuvo en el seguimiento a los 24 meses.

En el estudio de Phillips et al.⁽²³⁾ se estudió únicamente el impacto de la hormonoterapia y se incluyeron tres grupos experimentales: un grupo con tamoxifeno, un grupo con tamoxifeno + supresión de la función ovárica (OFS) y otro grupo con exemestano + OFS. En el seguimiento llevado a cabo a los 12 meses, se registró un mayor deterioro estadísticamente significativo en aprendizaje en el grupo con tamoxifeno + OFS al compararlo con el grupo que sólo recibió tamoxifeno, con un tamaño del efecto medio ($d=-0,69$). Respecto a los porcentajes se registró deterioro en aprendizaje en un 15% en el grupo con tamoxifeno y en un 22% en el grupo en el que se añadió la OFS. Sin embargo, también se registró mejoría en un 7% del grupo con tamoxifeno y OFS y un 20% en el grupo con tamoxifeno solo. También habría que señalar que en línea base se registró deterioro significativo en aprendizaje en un 50% del grupo con tamoxifeno y en un 26% del grupo con tamoxifeno + OFS.

En el estudio de Schilder et al.⁽³⁹⁾ se incluyeron dos grupos experimentales (tamoxifeno o exemestano) y un grupo control sano. En el seguimiento a los 12 meses, al comparar con el grupo control se encontró deterioro significativo en el grupo con tamoxifeno en memoria verbal ($d=0,43$) y en funciones ejecutivas ($d=0,40$). Al comparar con el grupo con exemestano, se encontró mayor deterioro en el grupo con tamoxifeno en velocidad de procesamiento y en funciones ejecutivas ($d=0,36$ y $d=0,34$ respectivamente). En cuanto a los porcentajes, el 37,5% de los pacientes con tamoxifeno con edad inferior a los 65 años presentaban deterioro en las funciones ejecutivas ($p=0,01$; $d=0,54$). En los pacientes con tamoxifeno mayores de 65 años, el 65% presentaban deterioro en memoria verbal ($p=0,01$; $d=0,58$) y en velocidad de procesamiento ($p=0,03$; $d=0,44$).

En el estudio de Underwood et al.⁽⁴⁰⁾ también se estudió únicamente el efecto de la hormonoterapia a nivel cognitivo, incluyendo solamente un grupo experimental con tres tipos diferentes de hormonoterapia (tamoxifeno, anastrozol o letrozol). Encontraron deterioro en la memoria verbal estadísticamente significativo, con un tamaño del efecto pequeño ($d=0,40$).

En el estudio de Lee Meeuw Kjoie et al.⁽⁴¹⁾ se incluyeron dos grupos experimentales (exemestano; tamoxifeno + exemestano) y un grupo control sano. En el seguimiento a los 12 meses se registró deterioro en memoria verbal en el grupo con exemestano ($p=0,01$) que se vio incrementado en el seguimiento a los 5 años ($p=0,003$) al comparar con el grupo control. En el grupo que recibió tamoxifeno + exemestano se registró deterioro en las funciones ejecutivas en T1 ($p=0,007$), que se mantuvo en T2 ($p=0,002$) al comparar con el grupo control. Al comparar los dos grupos experimentales, el grupo que recibió los dos fármacos registró mayor deterioro en velocidad de procesamiento ($p=0,01$) y funciones ejecutivas ($p=0,01$) en T1, y en memoria verbal en T2 ($p=0,02$).

Tabla 1. Estudios sobre los efectos de la hormonoterapia en las funciones cognitivas en cáncer de mama

Autores	n	Tratamientos	Diseño experimental	Funciones cognitivas evaluadas	Instrumentos neuropsicológicos	Otras variables evaluadas e instrumentos	Resultados en línea base	Resultados	Porcentaje de deterioro
Ahles et al. ⁽²⁰⁾	132 GEq: 60 GEh: 72 GC:45 Edad M GEh: 56.6 Premenopausia y perimenopausia	GEq: quimioterapia GEh: Tamoxifeno	Prospectivo, longitudinal GC: sano T1: línea base postquirúrgica T2: 1 mes T3: 6 meses T4: 18 meses	Habilidad verbal Memoria verbal Memoria visual Memoria de trabajo Velocidad de procesamiento Funciones ejecutivas Atención Reserva cognitiva	Fluidez Verbal – Batería de funciones ejecutivas de Delis Kaplan (D-KEFS) Test de Aprendizaje Verbal de California II (CVLII-II) Memoria lógica I y II (WMS-III) Rostro y II (WMS-III) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) Clave de números (WAIS-III) Trail Making Test (D-KEFS) Test de interferencia color-palabra (D-KEFS) Grooved Pegboard Clasificación de cartas (D-KEFS) Test de ejecución continua de Connors (CPT) Wide Range Achievement Test (WRAT-3) Escala de Inteligencia Abreviada de Wechsler (WASI)	Depresión: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) Ansiedad: Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (STAI)	Rangos normativos ↓ GEh en velocidad de procesamiento ($p=0.036$) y memoria verbal ($p=0.05$) comparado con el grupo con tratamiento local ↓ GEh en velocidad de procesamiento ($p=0.016$), memoria verbal ($p=0.018$) y habilidad verbal ($p=0.023$) comparado con el GC	N/D	N/D
Bender et al. ⁽²⁶⁾	287 GEQ1+a: 114 GEa: 173 GC: 110 Edad M: 61.8 Perimenopausia/postmenopausia	GEQ1+a: quimioterapia + anastrozol GEa: Anastrozol	Prospectivo, observacional, longitudinal GC: sano T1: línea base T2: 6 meses T3: 12 meses T4: 18 meses	Atención Aprendizaje y memoria Funciones ejecutivas Flexibilidad mental Praxias Habilidad visoespacial Inteligencia verbal	Dígitos, Procesamiento de información visual rápida Aprendizaje de pares asociados, Memoria de trabajo espacial, stocking of Cambridge - The Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB) Tarea recuerdo - Test conductual de memoria Rivermead (RBMT) Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT) Figura Compleja de Rey Fluidez Verbal (D-KEFS) Trail Making Test B (TMT B) Interferencia color-palabra (D-KEFS) Grooved Pegboard Clave de números (WAIS-IV) National Adult Reading Test-Revised (NART-R)	Ansiedad y fatiga: Perfil de los estados de ánimo (POMS) Síntomas depresivos: Inventario de depresión de Beck II (BDI II)	↓ GEQ1+a y GEa en flexibilidad mental ($p<0.01$) respecto al GC ↑ GEQ1+a en funciones ejecutivas que el GC ($p=0.016$) ↓ GEa en funciones ejecutivas ($d=0.61$) Peor funcionamiento ejecutivo en los pacientes con cáncer, pero estable a lo largo de las 4 medidas Se mantienen en rango normativo	Grupo Anastrozol T2: ↓ GEa en memoria de trabajo visual ($p<0.001$; $d=0.15$) T3: ↑ GEa en memoria de trabajo visual ($p<0.001$; $d=0.45$) T4: ↓ GEa en memoria de trabajo visual ($p<0.001$; $d=0.24$) T2: ↓ GEa en concentración ($p<0.001$; $d=0.17$) T3: ↑ GEa en concentración ($p<0.001$; $d=0.15$) T4: ↓ GEa en concentración ($p<0.02$; $d=0.12$) T4: ↓ GC en memoria visual ($p<0.001$) comparado con GEa T1: ↓ GC en flexibilidad mental ($p<0.001$) comparado con GEa	N/D

Autores	n	Tratamientos	Diseño experimental	Funciones cognitivas evaluadas	Instrumentos neuropsicológicos	Otras variables evaluadas e instrumentos	Resultados en línea base	Resultados	Porcentaje de deterioro
Biro et al. ⁽²⁶⁾	32 GEtam: 14 GEa: 18 GC: 14 Edad M: tam: 53.6 A: 63.3 Premenopausia y postmenopausia	Tamoxifeno Anastrozol	Longitudinal, prospectivo GC: Pacientes con cáncer de mama con tratamiento local T1: línea base post cirugía T2: 6 meses T3: 12 meses T4: 24 meses	Memoria Memoria visual Lenguaje Atención Praxias Orientación	Escala para la evaluación de la enfermedad de Alzheimer (ADAS-Cog) Aprendizaje de pares asociados - The Cambridge Neuropsychological Testing Automated Battery (CANTAB) Test del dibujo del reloj (CDT) Examen Cognoscitivo Mini-Mental (MMSE)	Síntomas depresivos: Inventario de depresión de Beck (BDI); Escala de evaluación para la Depresión de Hamilton (HDRS) Ansiedad: Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (STAI) Calidad de vida: The functional assessment of Cancer Therapy- Breast cancer	No diferencias significativas	No se encuentran diferencias significativas en ninguna función	0%
Collins et al. ⁽²⁸⁾	45 GEtam: 31 GEa: 14 GC: 28 Edad M: 57 Postmeno-pausia	¾ Rt entre T1 y T2 Tamoxifeno Anastrozol	Longitudinal GC: sano T1: línea base T2: 5-6 meses	Funciones ejecutivas Lenguaje Praxias Velocidad de procesamiento Memoria Verbal Memoria Visual Capacidad visoespacial Memoria de trabajo Funcionamiento intelectual premórbido	Paced Auditory Serial Addition Task (PASAT) Trail Making Test B (TMT B) Test de Clasificación de cartas de Wisconsin (WCST) Test de denominación de Boston (COWAT) Controlled Oral Word Association Test (COWAT) Grooved Pegboard Clave de números (WAIS-III) Búsqueda de símbolos (WAIS-III) Trail Making Test A (TMT A) Test de Aprendizaje Verbal de California II (CVLT-II) Memoria Lógica II (WMS-III) Test de Aprendizaje Visual de Rey (RVLT) Retrato de familia II (WMS-III) Cubos (WAIS-III) Aritmética (WAIS-III) Consonant Trigrams (CCCs) Dígitos (WAIS-III) Letras y Números (WAIS-III) Localización espacial (WMS-III) Quick Test	Malestar psicológico: síntomas depresivos, ansiedad y fatiga Perfil de los estados de ánimo (POMS)	GEa y GETam → en comparación con el GC Lenguaje T1: → GEa en FAS (p<0.001) T2: → GEa en FAS (p<0.001) Memoria verbal T1: → GEa en Memoria Lógica II (p<0.001) T2: → GEa en Memoria Lógica II (p<0.001) Memoria visual T1: → GEa y GETam (p<0.001) T2: → GEa y GETam (p<0.001) Memoria de trabajo T1: → GEa en RVLT (p<0.001) T2: → GEa en RVLT (p<0.001) reconocimiento (p=0.05) Memoria de trabajo T1: → GEa en aritmética (p<0.001) T2: → GEa en dígitos (p=0.02) T3: → GEa y GETam en CCC (p<0.001)	Funciones ejecutivas T2: → GEa en WCST (p=0.02) Lenguaje T2: → GEa en FAS (p<0.001) Memoria verbal T2: → GEa y → GETam en CVLT (p<0.001) recuerdo a largo plazo (p<0.001) T2: → GEa en CVLT reconocimiento demorado (p=0.01) T2: → GEa y → GETam en Memoria Lógica II (p<0.001) Memoria visual T2: → GEa en RVLT trial I (p<0.001) Memoria de trabajo T2: → GEa y → GETam en Aritmética (p<0.001) T2: → GEa y → GETam en CCCs (p<0.001) T2: → GEa en Digit Span (p=0.03) T2: → GEa y → GETam en Velocidad de procesamiento (p=0.02) T2: → GEa en funcionamiento cognitivo global (p=0.02) T2: → GEa en Memoria Verbal (p=0.03)	Deterioro global en T2 GETam: → 39% GEa: → 64% Se mantienen en rangos normativos

Autores	n	Tratamientos	Diseño experimental	Funciones cognitivas evaluadas	Instrumentos neuropsicológicos	Otras variables evaluadas e instrumentos	Resultados en línea base	Resultados	Porcentaje de deterioro
Deboss et al. ⁽²⁴⁾	120 GEq: 75 GETam: 26 GEH: 19 GC: 208 Edad M tam: 56,2 92% postmenopausa	GEq: quimioterapia GETam: Tamoxifeno GEH: Tamoxifeno	Longitudinal GC: sano T1: línea base T2: 6 meses	Concentración Memoria episódica (inmediata y a largo plazo) Atención Velocidad de procesamiento y flexibilidad cognitiva Capacidad visoespacial Funciones ejecutivas CI (línea base)	Test de Aprendizaje Visual Verbal (VLT) Concept Shifting Test (CST) Stroop. Test de colores y palabras (SCWT). Test de codificación de letras y números (LDCT) The Danish Adult Reading Test (DART)	Afrontamiento: General perceived Self-Efficacy (GPS) Malestar psicológico: Perfil de los estados de ánimo (POMS) Funcionamiento cognitivo subjetivo: 4 preguntas del estudio ISPOCD 2 Calidad de vida: (EORTC QLQ-C30)	No diferencias entre grupos No informan respecto a datos normativos	Grupo Tamoxifeno T2: 19,2% ↑ Stroop, (p=0,017) T2: 19,2% ↓ CST (p=0,017) ↓ 15,4 % en ≥ 2 tests (p=0,005) (VLT a largo plazo, VLT total y CST)	↓ 15,4% en aprendizaje verbal y visual ↓ 19,2% en CST ↓ 7,7% en Stroop ↓ 7,7% en Test de codificación de letras y números ↓ 15,4 % en ≥ 2 tests (p=0,005) (VLT a largo plazo, VLT total y CST)
Ganz et al. ⁽²⁶⁾	T1: 189 T2: 175 T3: 173 Edad M h: 52,1 Premenopausa y postmenopausa	Qt+Rt: quimioterapia + radioterapia (70) Qt: quimioterapia (20) Rt: radioterapia (68) Ht: Tamoxifeno o inhibidor de aromatasa (122)	Longitudinal GC: no T1: línea base T2: 6 meses T3: 12 meses	Aprendizaje verbal Memoria verbal Aprendizaje visual Memoria visual Capacidad visoespacial Velocidad psicomotora Funciones ejecutivas Velocidad motora CI	Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT) Memoria lógica (WMS-III) Ensayos 1-3; puntuación de aprendizaje; Recuerdo a largo plazo y porcentaje de retención - Test breve de Memoria Visoespacial-Revisado (BVMT-R) Figura compleja de Rey Cubos (WAIS-III) Clave de números, puntuación directa (WAIS-III) Trail Making Test A (TMT A) Stroop. Test de colores y palabras (SCWT). Trail Making Test B (TMT B) Letras y números, puntuación directa (WAIS-III) Grooved Pegboard Fluidez Verbal (FAS) The Wechsler Test of Adult Reading (WTAR)	Síntomas depresivos: Inventario de depresión de Beck (BDI) Calidad de vida: Cuestionario de Salud SF-36 Quejas cognitivas: Patient's Assessment of Own Functioning Inventory (PAOFI)	25% de pacientes con quejas de memoria y funciones ejecutivas (no significativo)	T2: ↓ GEa comparado con el GETam en velocidad de procesamiento y velocidad motora pero no significativo T2: pacientes con ↑ LC, ↓ en velocidad de procesamiento (d=0,48; p=0,01) y funciones ejecutivas (d=0,28; p=0,02) T2: pacientes con ↑ LC, ↓ FAS (p=0,02)	N/D

Autores	n	Tratamientos	Diseño experimental	Funciones cognitivas evaluadas	Instrumentos neuropsicológicos	Otras variables evaluadas e instrumentos	Resultados en línea base	Resultados	Porcentaje de deterioro
Hedayati et al. (27)	77 GEq:18 GEH:45 GEH:14 GC:69 Edad M: 61 Premenopausa y postmenopausa	GEq: FEC o TAC GEH: Arimidex y Tamoxifeno	Longitudinal GC: sano T1: línea base en el diagnóstico T2: después de la cirugía T3: 6 meses T4: 9 meses	Atención Memoria Velocidad de procesamiento Velocidad de respuesta	Cognitive Stability Index (CSI) - Batería neuropsicológica informatizada	Síntomas depresivos: Inventario de depresión de Beck II (BDI-II) Ansiedad: Inventario de Ansiedad de Beck (BAI) Calidad de vida: EORTC QLQ C-30	No diferencias significativas. No informan sobre datos normativos	T4: ↓ GEH en velocidad de procesamiento ($p<0,001$) y en atención ($p<0,001$) ↓ en memoria tras inicio de hormonoterapia comparado con el GC, no significativo	N/D
Hermelink et al. (27)	101 GEq: 39 GEH: 62 Edad M: 48 Premenopausa y Postmenopausa	GEq: quimioterapia GEH: Tamoxifeno o Anastrozol	Longitudinal GC: no T1: línea base T2: 6 meses T3: 12 meses	Atención Memoria verbal Memoria de trabajo verbal Velocidad de procesamiento Funciones ejecutivas Habilidad psicomotriz Concentración CI	Memoria Lógica I y II (WMS-R) Digitos directos y dígitos inversos (WMS-R) Test D2 Trail Making Test A (TMT A) Trail Making Test B (TMT B) Regensburg Word Fluency Test (RWT) Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MMWT-B)	Ansiedad y depresión: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS)	31% ± 21 test en el 5% inferior (TMT B y fluidez verbal principalmente)	No se registra ningún cambio significativo en ninguna función en el grupo con hormonoterapia. T3: todos los grupos en rangos normativos	0%
Hurria et al. (28)	32 GEH: 32 GC: 35 Edad M: 72 Postmenopausa	Qt previa: 7 GEH: Anastrozol	Longitudinal GC: sano T1: línea base T2: 6 meses	Capacidad verbal Aprendizaje y memoria verbal Memoria visual Capacidad visoespacial Habilidad psicomotriz Atención Funciones ejecutivas Inteligencia premórbida	Test de denominación de Boston Controlled Oral Word association test (COWAT) Test de Aprendizaje Verbal de Hopkins - Revisado (HVLT-R) Figura compleja de Rey Cubos (WAIS-III) Clave de números (WAIS-III) Trail Making Test - A y B Stroop. Test de colores y palabras (SCWT) Wide Range Achievement Test (WRAT-4)	AVD: Activities of Daily Living (MOS Physical Health) Instrumental Activities of Daily Living y Physical Health Section (OARS) Ansiedad y depresión: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) Quejas cognitivas: Squire Memory Self-Rating Questionnaire	↓ en el test de Boston ($p=0,01$) en GEH respecto al GC ↓ en clave de números ($p=0,02$) en GEH respecto al GC	No se registra deterioro significativo ↑ GEH WAIS Clave de números ($p=0,02$) ↑ GEH Cubos ($p=0,01$) ↑ GEH Test de denominación de Boston ($p=0,003$) ↑ GEH Stroop. Test de colores y palabras (SCWT) ($p=0,04$) ↑ GEH en Figura Compleja de Rey (ROCF) ($p=0,04$).	0%

Autores	n	Tratamientos	Diseño experimental	Funciones cognitivas evaluadas	Instrumentos neuropsicológicos	Otras variables evaluadas e instrumentos	Resultados en línea base	Resultados	Porcentaje de deterioro
Jenkins et al. ⁽²⁰⁾	128 GEq: 85 GEHr: 43 GC:49 Edad M: 58,93 Premenopausia y postmenopausia	GEq: quimioterapia con o sin hormonoterapia GEH: hormono-terapia	Prospectivo, longitudinal GC: sano T1: línea base T2: 6 meses T3: 18 meses	Memoria verbal Memoria visual Memoria de trabajo Funciones ejecutivas Velocidad de procesamiento y vigilancia Inteligencia premórbida	Memoria Lógica (WMS III) Test de aprendizaje Verbal de Rey (RAVLT) Figura Compleja de Rey Letras y Números (WMS III) Digitos (WMS III) Localización espacial (WMS III) Stroop, Test de colores y palabras (SCWT), Tarea de cancelación de letras National Adult Reading Test (NART)	Calidad de vida: The functional assessment of Cancer Therapy-Breast cancer (FACT-B) Malestar psicológico: Cuestionario de Salud General (GHQ12) Broadbent cognitive failures questionnaire (CFQ)	N/D	No diferencias significativas Tendencia hacia el deterioro en RAVLT ($p=0,071$)	T2: 25,6% ↓ GEH en ≥ 2 medidas T2: 16,3% ↑ GEH en ≥ 2 medidas T3: 14,3% ↓ GEH en ≥ 2 medidas Resultados no significativos
Le Rhun et al. ⁽²⁶⁾	74 GEAm: 37 GEAt: 37 (I=18; a=16; e=3) Edad M: 61 Postmeno-pausia	Tamoxifeno Letrozol Anastrozol Exemestano Edad M: 61 Postmeno-pausia	Aleatorizado, longitudinal Evaluación neuropsicológica doble ciego GC: no T1: Línea base T2: 6 meses T3: 12 meses	Memoria episódica verbal Memoria episódica visual Memoria de trabajo Velocidad de procesamiento Funciones ejecutivas Funcionamiento cognitivo global	Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT) Test de retención visual de Benton (BVRT) Digitos directos (WAIS-IV) Digitos inversos (WAIS-IV) Localización espacial orden directo (WMS-IV) Trail making test A (TMT A) Stroop, Test de colores y palabras (SCWT) Fluidez Verbal (FAS) Trail making test B (TMT B) Test de Clasificación de cartas de Wisconsin (WCST)	Autonomía: Lawton & Brody instrumental activity of daily living scale (IADL) Calidad de vida: QLO-C30 Ansiedad y depresión: Escala de Ansiedad y Depresión Hospitalaria (HADS) Quejas cognitivas: Cognitive difficulties scale (CDS)	34% por debajo de la media en TMT A y B 29% por debajo de la media memoria de trabajo verbal	No se encuentran diferencias significativas en ninguna función, se mantienen los de línea base	34% en funciones ejecutivas 29% en memoria de trabajo verbal
Mandelblat et al. ⁽³⁸⁾	T1: 344 T2: 245 T3: 215 GEq+h: 80 GEH: 201 GC:362 Edad M: 68,8 Postmeno-pausia	GEq+h: quimioterapia + hormono-terapia GEH: mayoría inhibidores de aromatasa	Prospectivo Longitudinal GC: sano T1: línea base T2: 12 meses T3: 24 meses	APE Atención Velocidad de procesamiento Funciones ejecutivas LM Aprendizaje y memoria	Digitos directos e inversos - Neuropsychological Assessment Battery (NAB) Trail making test A (TMT A) Trail making test B (TMT B) Clave de números (WAIS-IV) Controlled Oral Word Association (COWAT) Memoria Lógica I y II (WMS-IV) Aprendizaje - Neuropsychological Assessment Battery (NAB) Screening inclusión participantes Examen Cognoscitivo Mini-Mental (MMSE) Wide Range Achievement Test-4 (WRAT4)	Quejas cognitivas: FACT-Cog Fragilidad: Searle's deficits accumulation index Funcionamiento global: GHQ12 Depresión: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (STAI)	En rangos normativos	T2: ↓ GEH en aprendizaje y memoria ($p=0,03$)	N/D

Autores	n	Tratamientos	Diseño experimental	Funciones cognitivas evaluadas	Instrumentos neuropsicológicos	Otras variables evaluadas e instrumentos	Resultados en línea base	Resultados	Porcentaje de deterioro
Phillips et al. ⁽²³⁾	74 GETam: 20 GETam+OFS: 28 GEe+OFS: 26 Edad M: 46 Premeno-pausa	Tamoxifeno Exemestano	Aleatorizado, longitudinal GC: no T1: línea base T2: 12 meses	Velocidad de procesamiento Atención visual Atención Memoria de trabajo Aprendizaje y memoria visual Aprendizaje y memoria verbal	Tarea de detección Tarea de identificación Tarea de monitorización Tarea de memoria Tarea de aprendizaje International shopping list test (ISLT)	Quejas cognitivas: Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) Maestría psicológico: Cuestionario de salud general (GHQ12) Fatiga: Inventario breve de fatiga (BFI)	50% deterioro GETam en aprendizaje 26% deterioro GEe/ram+OFS en aprendizaje +1,96 desviaciones típicas por debajo de la media	T2: ↓ +OFS en la tarea de aprendizaje (ISLT); $p=0,002$; $d=-0,69$ No se registran diferencias significativas en ninguna función más entre los 3 grupos.	T2: ↓ 22% OFS en aprendizaje T2: ↓ 15% GETam en aprendizaje T2: ↑ 7% OFS en aprendizaje T2: ↑ 20% GETam en aprendizaje
Schluder et al. ⁽²⁴⁾	179 GETam: 80 GEe: 99 GC: 120 Edad M: 68,7 Postmeno-pausa	Tamoxifeno Exemestano	Aleatorizado y longitudinal GC: sano T1: línea base T2: 12 meses	Memoria verbal Memoria visual Velocidad de procesamiento Funciones ejecutivas Velocidad motora manual Fluidez verbal Velocidad de reacción Memoria de trabajo	Test de aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (RAVLT) Test de asociación visual Memoria visual (WMS-III) Stroop. Test de colores y palabras (SCWT) Trail Making Test A (TMT A) Trail Making Test B (TMT B) Fepsy finger tapping Fluidez Verbal (FAS) Letras y números (WAIS-III)	N/D	↓ GETam y GEe en funcionamiento cognitivo general respecto al GC ($p=0,03$) ↓ GETam y GEe en fluidez verbal ($p<0,01$)	Comparado con GC T2: ↓ GETam en memoria verbal ($p<0,01$; $d=0,43$) T2: ↓ GETam en funciones ejecutivas ($p<0,01$; $d=0,40$) Comparado con GEe T2: ↓ GETam en velocidad de procesamiento ($p<0,02$; $d=-0,36$) T2: ↓ GETam en funciones ejecutivas ($p<0,03$; $d=0,34$)	Comparado GC 37,5% GETam (<65 años) en funciones ejecutivas ($p=0,01$; $d=0,54$) 65% GETam (>65 años) en memoria verbal ($p=0,01$; $d=0,58$) y velocidad de procesamiento ($p=0,03$; $d=0,44$)

Autores	n	Tratamientos	Diseño experimental	Funciones cognitivas evaluadas	Instrumentos neuropsicológicos	Otras variables evaluadas e instrumentos	Resultados en línea base	Resultados	Porcentaje de deterioro
Underwood et al. ⁽⁴⁰⁾	42 GE:23 GEtam:5 GEa:14 Edad M: 66.38 Postmeno-pausa	Letrozol Tamoxifeno Anastrozol	Prospectivo, Longitudinal GC: no T1: línea base T2: 12 meses	Memoria verbal Memoria visual Velocidad de procesamiento Funciones ejecutivas Razonamiento perceptivo	Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT) Test breve de Memoria Visuoespacial-Revisado (BVMTR) Trail Making Test A (TMT A) Clave de números (WAIS-IV) Búsqueda de símbolos (WAIS-IV) Trail Making Test B (TMT B) Fluidez Verbal - FAS (T1) Fluidez Verbal (secuencia PRW) - Test Controlled Oral Word Association - COWA (T2) Matrices (WAIS-IV) Cubos (WAIS-IV) Puzles Visuales (WAIS-IV)	Malestar psicológico: Perfil de los estados de ánimo-abreviado (POMS-sf)	No diferencias significativas No informan sobre datos normativos	T2: ↓ en memoria verbal ($p<0.01$; $d=-0.40$)	N/D
Van Dyck et al. ⁽²⁹⁾	T1: 189 T2: 175 T3: 173 T4: 102 Q1+Rt: 70 Q1: 20 Rt: 58 Ht: 122 Edad M: 51.66 Premenopausa y postmenopausa	Grupo Ht: Tamoxifeno o inhibidor de aromatasa	Prospectivo, longitudinal GC: no T4: 3-6 años	Aprendizaje Memoria Atención Capacidad visoespacial Funciones ejecutivas Velocidad de procesamiento CI	Test de Aprendizaje Verbal de California (CVLT-II) Memoria Lógica I y II (WMS-III) Test breve de Memoria Visuoespacial-Revisado (BVMTR) Figura compleja de Rey Digitos, Letras y Números (WAIS-III) Trail Making Test A (TMT A) Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) Figura Compleja de Rey Cubos (WAIS-III) Trail Making Test B (TMT B) Fluidez Verbal (FAS) Grooved Pegboard Stroop. Test de colores y palabras (SCWT) The Wechsler Test of Adult Reading (WTAR)	Síntomas depresivos: Inventario de depresión de Beck (BDI-II)	Valores normativos	No se encuentran diferencias significativas en ninguna función cognitiva, y las que se registran vuelven a línea base en T4	T4: GEh 26% deterioro ICCTF no significativo T4: GE no ht 36%, deterioro ICCTF no significativo

Autores	n	Tratamientos	Diseño experimental	Funciones cognitivas evaluadas	Instrumentos neuropsicológicos	Otras variables evaluadas e instrumentos	Resultados en línea base	Resultados	Porcentaje de deterioro
Lee Meeuw Kloe et al ⁽⁴⁸⁾	206 GEe: 114 GEt+e: 92 GC:120 Edad M:69.9 Postmeno-pausa	Exemestano Exemestano+ Tamoxifeno	Prospectivo Longitudinal GC: sano T1: línea base T2: 1 año T3: 5 años	Memoria verbal Memoria visual Velocidad de procesamiento Funciones ejecutivas Velocidad motora manual Fluidez verbal Velocidad de reacción Memoria de trabajo	Test de aprendizaje auditivo verbal de Rey (RAVLT); recuerdo inmediato y demorado Test de asociación visual Subescala de memoria visual de la Escala de Memoria de Wechsler: recuerdo inmediato y demorado Stroop. Test de colores y palabras (SCWT) Trail Making Test A (TMT A) Trail Making Test B (TMT B) Letras y números (WAIS-III) Fepsy finger tapping (FFT), mano dominante y no dominante Fluidez verbal (D. A. T. animales, profesiones) Fepsy reaction times, mano dominante y mano no dominante Letras y números (WAIS-III)	Fatiga: Cuestionario de Calidad de Vida de la EORTC QLO-C30 Síntomas de menopausia: Funcional Assessment of Cancer Therapy Questionnaire for Breast Cancer (FACT-B+4) Ansiedad y depresión: Hopkins Symptom Checklist-25 (HSL-25)	Informan valoración subjetiva del funcionamiento cognitivo: GEt+e peor funcionamiento en comparación con GEe (p=0.002), y en comparación con grupo control (p<0.001)	GEe: sin deterioro GEt+e comparado con GC T1: ↓ GEe en memoria verbal (p=0.01) T2: ↓ GEe en memoria verbal (p=0.003) T1: ↓ GEt+e en funciones ejecutivas (p= 0.007) T2: ↓ GEt+e en funciones ejecutivas (p= 0.002) GEt+e comparado con GEe T1: ↓ GEt+e en velocidad de procesamiento (p=0.01) T1: ↓ GEt+e en funciones ejecutivas (p=0.01) T2: ↓ GEe en memoria verbal (p=0.02)	N/D
McDonald et al. ⁽⁴⁹⁾	29 Ht: 29 GC: 29 Edad M: 67.7 Postmeno-pausal	Anastrozol:20 Tamoxifeno:8 Letrozol:1	Prospectivo Longitudinal GC: sin cáncer T1: línea base T2: 12 meses	Atención Velocidad de procesamiento Funciones ejecutivas Aprendizaje verbal Memoria	Wide Range Achievement Test 4 (WRAT4) Digitos directos e inversos - Neuropsychological Assessment Battery (NAB) Trail Making Test A (TMT A) Trail Making Test B (TMT B) Test Controlled Oral Word Association - COWA Clave de números (WAIS-III) Memoria lógica I y II (WMS-III) Recuerdo inmediato, a corto plazo y demorado - NAB List Learning Test	Quejas cognitivas: FACT-Cog Depresión: Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D) Ansiedad: Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (STAI)	Datos normativos, sin diferencias respecto al GC	T2: ↓ Ht en atención, velocidad de procesamiento y funciones ejecutivas (p< 0.1)	N/D

GEe: grupo experimental exemestano; GEt+e: grupo experimental tamoxifeno+exemestano; GEtam: grupo experimental exemestano; GEe: grupo experimental sin tratamiento sistémico; GEa: grupo experimental anastrozol; Qt: quimioterapia; Rt: radioterapia; Ht: hormonoterapia; GC: grupo control; GEQt+a: grupo experimental quimioterapia + anastrozol; LC: quejas de lenguaje y comunicación; GEAL: grupo experimental inhibidores aromatasas; l: letrozol; e: exemestano; OFS: supresión de la función ovárica; FEC: 5-fluorouracilo, epirubicina, ciclofosfamida; TAC: docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamida; ICCCTF: International Cognition and Cancer Task Force guidelines; N/D: no disponible.

5. Discusión

A continuación, se procede a analizar los estudios incluidos en la presente revisión en base a algunos criterios específicos relevantes de cara a identificar el verdadero impacto de los tratamientos hormonales sobre la cognición en mujeres con cáncer de mama.

Funciones cognitivas afectadas

Los estudios realizados en los últimos 26 años en relación con los efectos de la hormonoterapia sobre las funciones cognitivas, tanto en mujeres con cáncer de mama como en mujeres sanas postmenopáusicas en riesgo de padecer cáncer, muestran una gran heterogeneidad de resultados. En numerosos estudios transversales se ha encontrado deterioro asociado a los tratamientos de hormonoterapia. En el caso del tamoxifeno se han encontrado alteraciones en la red atencional ejecutiva y en las funciones ejecutivas en mujeres premenopáusicas⁽⁴²⁾. Estos autores también encontraron deterioro estadísticamente significativo en la toma de decisiones en mujeres premenopáusicas con el mismo tratamiento⁽⁴³⁾. En el estudio de Palmer et al.⁽⁴⁴⁾ la administración de tamoxifeno se relaciona con alteraciones de la memoria, las habilidades espaciales y la velocidad de procesamiento, mientras que Schilder et al.⁽⁴⁵⁾ encontraron deterioro en fluidez verbal y velocidad de procesamiento. Sin embargo, otros autores han encontrado mayor deterioro asociado a otros tipos de hormonoterapia. En el estudio de Bender et al.⁽⁴⁶⁾ se encontró mayor deterioro en los pacientes en tratamiento con anastrozol comparados con los que recibían tamoxifeno.

Por otro lado, tenemos los estudios en los que no se ha encontrado ningún tipo de deterioro cognitivo. Breckenridge et al.⁽⁴⁷⁾, Legault et al.⁽⁴⁸⁾ o Jenkins et al.⁽⁴⁹⁾ no encontraron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron terapia hormonal adyuvante y los que no la recibieron.

Podemos constatar que los resultados obtenidos son muy contradictorios. Por ello, y con base en algunas críticas metodológicas de los estudios mencionados, en esta revisión solo se han incluido estudios longitudinales, con grupo control y/o evaluaciones de línea base, con al menos un grupo experimental solo con hormonoterapia. A pesar de estos criterios metodológicos de inclusión más estrictos, los resultados siguen siendo muy heterogéneos. De los dieciocho estudios incluidos, once encuentran diferencias o deterioro estadísticamente significativo en alguna función cognitiva:

- En seis estudios se encuentra deterioro en la velocidad de procesamiento^(33,35,36,37,39,41).
- En seis estudios se encuentra deterioro en la memoria verbal^(33,35,38,39-41).
- En cinco estudios se encuentra deterioro en las funciones ejecutivas^(24,35,36,39,41).
- En tres estudios se registra deterioro en la capacidad de aprendizaje verbal^(23,24,38).

El resto de las funciones cognitivas solamente se encuentran alteradas en un estudio cada una: atención (Hedayati et al.⁽³⁷⁾), memoria de trabajo (Collins et al.⁽³⁵⁾), concentración y memoria de trabajo visual (Bender et al.⁽³⁴⁾).

Además de la identificación de deterioro o diferencias estadísticamente significativas entre los distintos momentos de evaluación, es importante prestar atención al tamaño del efecto de esas diferencias. Tan sólo en dos estudios se registra un deterioro con un tamaño del efecto medio en aprendizaje ($d=0,69$) y en memoria verbal ($d=0,58$)^(23,39), mientras que en el resto de los estudios mencionados el tamaño del efecto es pequeño y oscila entre 0,15 y 0,48. En general, se encuentra mayor tamaño del efecto del deterioro en memoria verbal, funciones ejecutivas, aprendizaje verbal y velocidad de procesamiento. También habría que señalar que en algunos estudios aparece deterioro a los seis meses de iniciar el tratamiento, pero no se mantiene en los seguimientos. Algunos autores explican esto en términos de compensación puesto que los niveles hormonales se mantienen estables una vez iniciado el tratamiento⁽³⁴⁾.

En función del tipo de hormonoterapia, la literatura atribuye mayor deterioro al tamoxifeno en general, sin embargo, los estudios analizados muestran variedad de resultados. De los nueve estudios en los que se incluyen varios tipos de hormonoterapia (tamoxifeno, anastrozol, letrozol,

exemestano), en el estudio de Schilder et al.⁽³⁹⁾ se encuentra un mayor deterioro, estadísticamente significativo, en velocidad de procesamiento ($d=0,36$) y en funciones ejecutivas ($d=0,34$) en el grupo con tamoxifeno al compararlo con el grupo con exemestano. En el estudio de Lee Meeuw Kjoet al.⁽⁴¹⁾ el grupo que recibió tamoxifeno + exemestano registró mayor deterioro en velocidad de procesamiento ($p=0,01$) y funciones ejecutivas ($p=0,01$) en T1, y en memoria verbal en T2 ($p=0,02$), al comparar con el grupo que recibió solo exemestano. Por el contrario, en el estudio de Collins et al.⁽³⁵⁾ se encuentra mayor deterioro en el funcionamiento cognitivo global ($p=0,02$) y en memoria verbal ($p=0,03$) en el grupo con anastrozol en comparación con el grupo control y el de tamoxifeno. Es más, estos autores afirman que la administración de anastrozol multiplica por nueve el riesgo de deterioro cognitivo, mientras que el tamoxifeno lo multiplica por cinco.

Respecto a los estudios sin efectos significativos, una de las críticas realizada por algunos autores se relaciona con la evaluación neuropsicológica realizada. En ocasiones las pruebas utilizadas no son suficientemente sensibles, han sido desarrolladas para la evaluación de trastornos cognitivos menos sutiles (demencia, accidente cerebro vascular, etc.) o la evaluación ha sido muy corta⁽³⁴⁾. Además, los dominios cognitivos evaluados no siempre coinciden, y las pruebas son elegidas según el criterio de cada investigador. Todo esto hace que sea más complicado realizar comparaciones entre los distintos estudios. A modo de ejemplo, en uno de los estudios incluidos la evaluación neuropsicológica no es presencial y los propios autores señalan que no se han evaluado todas las funciones cognitivas⁽³⁷⁾. En otro estudio se incluyen instrumentos de cribado como el MMSE o el ADAS-Cog⁽²⁶⁾. Desde la *International Cognition and Cancer Task Force* se ha propuesto una guía para conseguir una mayor homogeneidad en la evaluación neuropsicológica en este tipo de estudios, sin embargo, no siempre se siguen estas directrices⁽⁵⁰⁾.

Finalmente, algunos autores han tratado de relacionar el deterioro cognitivo medido mediante pruebas neuropsicológicas con la sintomatología afectiva presente en una gran parte de esta población⁽⁵¹⁾. A pesar de que en algunos estudios de forma aislada se ha encontrado relación^(52,26), en la mayor parte de estudios, así como en los incluidos en la presente revisión, se pone de manifiesto que las alteraciones neuropsicológicas evaluadas de forma objetiva no se pueden explicar meramente en base al componente emocional, no constatándose ningún tipo de correlación entre las dos dimensiones^(23,28,35-37,40).

Metodología de los estudios

A pesar de los criterios de inclusión de la presente revisión, se aprecia una gran discrepancia en términos metodológicos. A continuación, se exponen los criterios más importantes a tener en cuenta en futuras investigaciones:

- **Duración de los seguimientos:** Cuatro de los estudios incluidos en la presente revisión realizan seguimientos a corto plazo, hasta 6 meses tras iniciar el tratamiento de hormonoterapia^(24,31,35,37). Esto podría indicar un diseño con baja sensibilidad para identificar la alteración de las funciones cognitivas.
- **Grupo control:** de los dieciocho estudios incluidos, once cuentan con un grupo control compuesto por personas sanas^(24,30-35,37-39,41). Teniendo en cuenta el deterioro cognitivo que se asocia al propio proceso oncológico^(53,54) se recomienda que el grupo control esté conformado por pacientes que no reciban tratamientos sistémicos. En caso contrario, las diferencias encontradas podrían magnificar el verdadero impacto de los tratamientos a nivel cognitivo. Solamente un estudio de los dieciocho incluidos contó con un grupo control con pacientes con cáncer sin tratamiento sistémico⁽²⁶⁾. Habría que señalar que en alguno de los estudios anteriores además del grupo control sano se incluía un grupo de pacientes oncológicos sin tratamiento adyuvante, aunque con una n muy reducida^(23,36)
- **Tamaño del efecto y porcentajes de deterioro:** para medir el verdadero impacto de los tratamientos hormonales sobre las funciones cognitivas es importante, no sólo informar sobre la presencia o no de deterioro o de diferencias significativas entre grupos experimentales, sino proporcionar el tamaño del efecto y los porcentajes de la muestra en los que aparece. De los once estudios incluidos que encuentran alguna diferencia/deterioro

solamente cinco proporcionan el tamaño del efecto de esas diferencias^(23,34,36,39,40) y sólo cuatro el porcentaje de muestra afectada^(23,24,35,39).

- **Rangos normativos:** Además de la diferencia entre grupos, sería importante que todos los estudios informaran acerca de si los resultados obtenidos se encuentran dentro de los rangos normativos o no, en todos los momentos de medición, incluida la línea base. La mitad de los estudios incluyen esta información sobre las medidas de línea base^(23,27-29,33-35,38,41).
- **Variabilidad y tamaño de las muestras:** teniendo en cuenta los efectos del estradiol y la menopausia a nivel cognitivo comentados en la introducción, sería fundamental contar con unas muestras homogéneas en términos de menopausia. Solamente uno de los artículos incluidos cuenta con una muestra de mujeres premenopáusicas⁽²³⁾ mientras que el resto de los estudios utilizan muestras postmenopáusicas^(24,28,31,32,34,35,38-41) o mixtas^(26,27,29,30,33,36,37). Según algunos autores⁽⁵⁵⁾ la mayor parte de estos estudios se han realizado en mujeres postmenopáusicas, lo cual podría minimizar los efectos de la hormonoterapia sobre las funciones cognitivas. Es decir, estos resultados no se pueden generalizar a mujeres más jóvenes, premenopáusicas.

Respecto al tamaño de las muestras, algunos de los estudios incluidos cuentan con una n muy pequeña de cara a obtener unos resultados significativos. Un ejemplo concreto sería el estudio de Debess et al.⁽²⁴⁾ en el que se incluye una muestra total de 120 sujetos en los grupos experimentales y 208 en el grupo control, de los cuales solamente 26 sujetos conforman el grupo con hormonoterapia. Algo similar ocurre con otros estudios incluidos^(26,31,32,35,40).

- **Generalización de los resultados:** algunos estudios utilizan muestras de mujeres de raza blanca/caucásica con un nivel educativo alto. Por ello, la generalización a otras poblaciones en términos étnicos y de reserva cognitiva se ve limitada^(33,34,38).

6. Conclusiones

Actualmente los resultados obtenidos en los estudios sobre los efectos cognitivos de la hormonoterapia siguen mostrando una gran heterogeneidad. Se ha encontrado deterioro significativo en memoria verbal ($d=0,43 - d=0,58$), funciones ejecutivas ($d=0,28 - d=0,54$), aprendizaje verbal ($d=0,69$) y velocidad de procesamiento ($d=0,36 - d=0,48$). Sin embargo, no contamos con evaluaciones a largo plazo y los efectos parecen estar moderados por el tipo de hormonoterapia.

De cara a futuras investigaciones en este campo se deben consensuar unos criterios metodológicos más estrictos. Además, se deben realizar seguimientos a largo plazo, teniendo en cuenta que la media de administración de estos tratamientos oscila entre 5 y 10 años y actualmente no existe ningún estudio con una ventana temporal tan amplia.

A nivel clínico sería recomendable evaluar las funciones mencionadas en las pacientes tributarias de hormonoterapia con el fin de identificar el posible deterioro de las mismas y ofrecer un programa de rehabilitación adecuado en el contexto de la supervivencia al cáncer.

7. Referencias bibliográficas

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2023. [Acceso el 2 enero de 2024]. Disponible en: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf
2. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2023. [Acceso el 2 de enero de 2024]. Disponible en: <https://redcan.org/storage/documents/02d62122-9adb-4d35-b6d0-551435dbe4ae.pdf>
3. Cifras del cáncer en España | SEOM - Día Mundial del Cáncer 2020 [Internet]. SEOM | Día Mundial del Cáncer 2020. [citado 2 de enero de 2024]. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
4. Azcoitia I, Arevalo MA, De Nicola AF, Garcia-Segura LM. Neuroprotective actions of estradiol revisited. *Trends Endocrinol Metab* 2011; 22:467-73. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2011.08.002>

5. Buwalda B, Schagen SB. Is basic research providing answers if adjuvant anti-estrogen treatment of breast cancer can induce cognitive impairment? *Life Sciences* 2013;93:581-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2012.12.012>
6. Espeland MA, Rapp SR, Shumaker SA, Brunner R, Manson JE, Sherwin BB, et al. Conjugated equine estrogens and global cognitive function in postmenopausal women: Women's Health Initiative Memory Study. *JAMA* 2004;291:2959-68. <http://dx.doi.org/10.1001/jama.291.24.2959>
7. Dumas J, Hancur-Bucci C, Naylor M, Sites C, Newhouse P. Estradiol interacts with the cholinergic system to affect verbal memory in postmenopausal women: evidence for the critical period hypothesis. *Horm Behav* 2008;53:159-69. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2007.09.011>
8. Azcoitia I, Yague JG, Garcia-Segura LM. Estradiol synthesis within the human brain. *Neuroscience* 2011;191:139-47. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.02.012>
9. Chlebowski RT, Kuller LH, Prentice RL, Stefanick ML, Manson JE, Gass M, et al. Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2009;360:573-87. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0807684>
10. Cardoso F, Costa A, Norton L, Senkus E, Aapro M, André F, et al. ESO-ESMO 2nd international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC2)†. *Annals of Oncology*. 2014;25:1871-88. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu385>
11. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Focused Update. *JCO* 2014;32:2255-69. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.2258>
12. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), Davies C, Godwin J, Gray R, Clarke M, Cutter D, et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trials. *Lancet* 2011;378(9793):771-84. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60993-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60993-8)
13. Riggs BL, Hartmann LC. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice. *N Engl J Med* 2003;348:618-29. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra022219>
14. Liu JL, Tian DS, Li ZW, Qu WS, Zhan Y, Xie MJ, et al. Tamoxifen alleviates irradiation-induced brain injury by attenuating microglial inflammatory response in vitro and in vivo. *Brain Res* 2010;1316:101-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2009.12.055>
15. Newhouse P, Albert K, Astur R, Johnson J, Naylor M, Dumas J. Tamoxifen improves cholinergically modulated cognitive performance in postmenopausal women. *Neuropsychopharmacology* 2013;38:2632-43. <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2013.172>
16. Newhouse P, Dumas J. Estrogen-cholinergic interactions: Implications for cognitive aging. *Horm Behav* 2015;74:173-85. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.06.022>
17. Lin NU, Winer EP. Advances in adjuvant endocrine therapy for postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2008;26:798-805. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2007.15.0946>
18. Winer EP, Hudis C, Burstein HJ, Wolff AC, Pritchard KI, Ingle JN, et al. American Society of Clinical Oncology technology assessment on the use of aromatase inhibitors as adjuvant therapy for postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer: status report 2004. *J Clin Oncol* 2005;23:619-29. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.09.121>
19. Chen X, Tao L, Li J, Wu J, Zhu C, Yu F, et al. The working memory and dorsolateral prefrontal-hippocampal functional connectivity changes in long-term survival breast cancer patients treated with tamoxifen. *Int J Neuropsychopharmacol* 2017;20:374-82. <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyx008>
20. Sekiguchi A, Sato C, Matsudaira I, Kotozaki Y, Nouchi R, Takeuchi H, et al. Postoperative hormonal therapy prevents recovery of neurological damage after surgery in patients with breast cancer. *Sci Rep* 2016;6. <http://dx.doi.org/10.1038/srep34671>
21. Ribi K, Aldridge J, Phillips KA, Thompson A, Harvey V, Thürlimann B, et al. Subjective cognitive complaints one year after ceasing adjuvant endocrine treatment for early-stage breast cancer. *Br J Cancer* 2012;106:1618-25. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2012.156>

22. Schilder CMT, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Beex LV a. M, Gundy CM, 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;21:479-87. <http://dx.doi.org/10.1002/pon.1928>
23. Phillips KA, Regan MM, Ribí K, Francis PA, Puglisi F, Bellet M, et al. Adjuvant ovarian function suppression and cognitive function in women with breast cancer. *Br J Cancer* 2016;114:956-64. <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2016.71>
24. Debess J, Riis JØ, Engebjerg MC, Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2010;121:91-100. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-010-0756-8>
25. Visvanathan K, Chlebowski RT, Hurley P, Col NF, Ropka M, Collyar D, et al. American society of clinical oncology clinical practice guideline update on the use of pharmacologic interventions including tamoxifen, raloxifene, and aromatase inhibition for breast cancer risk reduction. *J Clin Oncol* 2009;27:3235-58. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.20.5179>
26. Biro E, Kahan Z, Kalman J, Ruzs O, Pakaski M, Irinyi T, et al. Cognitive functioning and psychological well-being in breast cancer patients on endocrine therapy. *In Vivo* 2019;33:1381-92. <http://dx.doi.org/10.21873/invivo.11615>
27. Hermelink K, Henschel V, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Munzel K. Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients: results of a multicenter, prospective, longitudinal study. *Cancer* 2008;113:2431-9. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.23853>
28. Le Rhun E, Delbeuck X, Lefevre-Plesse C, Kramar A, Skrobala E, Pasquier F, et al. A phase III randomized multicenter trial evaluating cognition in post-menopausal breast cancer patients receiving adjuvant hormone therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2015;152:569-80. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-015-3493-1>
29. Van Dyk K, Crespi CM, Bower JE, Castellon S, Petersen L, Ganz PA. The cognitive effects of endocrine therapy in breast cancer survivors: a prospective longitudinal study up to 6 years after treatment. *Cancer* 2019;125:681-9. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.31858>
30. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, Bloomfield D, Morris R, Allan S, 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;94:828-34. <http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6603029>
31. Hurria A, Patel SK, Mortimer J, Luu T, Somlo G, Katheria V, et al. The effect of aromatase inhibition on the cognitive function of older patients with breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2014;14:132-40. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2013.10.010>
32. McDonald BC, Van Dyk K, Deardorff RL, Bailey JN, Zhai W, Carroll JE, et al. Multimodal MRI examination of structural and functional brain changes in older women with breast cancer in the first year of antiestrogen hormonal therapy. *Breast Cancer Res Treat* 2022;194:113-26. <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-022-06597-1>
33. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Li Y, Furstenberg CT, Hanscom BS, et al. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: Impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol* 2010;28:4434-40. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2009.27.0827>
34. Bender CM, Merriman JD, Gentry AL, Ahrendt GM, Berga SL, Brufsky AM, et al. Patterns of change in cognitive function with anastrozole therapy. *Cancer* 2015;121:2627-36. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.29393>
35. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielajew C, Verma S. Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psychooncology* 2009;18:811-21. <http://dx.doi.org/10.1002/pon.1453>
36. Ganz PA, Petersen L, Castellon SA, Bower JE, Silverman DHS, Cole SW, et al. Cognitive function after the initiation of adjuvant endocrine therapy in early-stage breast cancer: an observational cohort study. *J Clin Oncol* 2014;32:3559-67. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.56.1662>

37. Hedayati E, Alinaghizadeh H, Schedin A, Nyman H, Albertsson M. Effects of adjuvant treatment on cognitive function in women with early breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2012;16:315-22. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejon.2011.07.006>
38. Mandelblatt JS, Small BJ, Luta G, Hurria A, Jim H, McDonald BC, et al. Cancer-related cognitive outcomes among older breast cancer survivors in the thinking and living with cancer study. *J Clin Oncol* 2018;36. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2018.00140>
39. Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, 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;28:1294-300. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.3553>
40. Underwood EA, Jerzak KJ, Lebovic G, Rochon PA, Elser C, Pritchard KI, et al. Cognitive effects of adjuvant endocrine therapy in older women treated for early-stage breast cancer: a 1-year longitudinal study. *Support Care Cancer* 2019;27:3035-43. <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-018-4603-5>
41. Lee Meeuw Kjoie PR, Kieffer JM, Small BJ, Boogerd W, Schilder CM, van der Wall E, et al. Effects of tamoxifen and exemestane on cognitive function in postmenopausal patients with breast cancer. *JNCI Cancer Spectr* 2023;7:pkad022. <http://dx.doi.org/10.1093/jncics/pkad022>
42. Chen X, Li J, Zhang J, He X, Zhu C, Zhang L, et al. Impairment of the executive attention network in premenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer treated with tamoxifen. *Psychoneuroendocrinology* 2017;75:116-23. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.10.020>
43. Chen X, Li J, Chen J, Li D, Ye R, Zhang J, et al. Decision-making impairments in breast cancer patients treated with tamoxifen. *Horm Behav* 2014;66:449-56. <http://dx.doi.org/10.1016/j.yhbeh.2014.07.005>
44. Palmer JL, Trotter T, Joy AA, Carlson LE. Cognitive effects of Tamoxifen in pre-menopausal women with breast cancer compared to healthy controls. *J Cancer Surviv* 2008;2:275-82. <http://dx.doi.org/10.1007/s11764-008-0070-1>
45. Schilder CM, Eggens PC, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Gundy CM, et al. Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: Cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. *Acta Oncologica* 2009;48:76-85. <http://dx.doi.org/10.1080/02841860802314738>
46. Bender CM, Sereika SM, Brufsky AM, Ryan CM, Vogel VG, Rastogi P, et al. Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. *Menopause* 2007;14:995-8. <http://dx.doi.org/10.1097/gme.0b013e318148b28b>
47. Breckenridge LM, Bruns GL, Todd BL, Feuerstein M. Cognitive limitations associated with tamoxifen and aromatase inhibitors in employed breast cancer survivors. *Psychooncology* 2012;21:43-53. <http://dx.doi.org/10.1002/pon.1860>
48. Legault C, Maki PM, Resnick SM, Coker L, Hogan P, Bevers TB, et al. Effects of Tamoxifen and Raloxifene on Memory and Other Cognitive Abilities: Cognition in the Study of Tamoxifen and Raloxifene. *J Clin Oncol* 2009;27:5144-52. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.21.0716>
49. Jenkins VA, Ambroisine 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;9:953-61. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70207-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70207-9)
50. 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. *Lancet Oncol* 2011;12:703-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70294-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70294-1)
51. Maass SWMC, Roorda C, Berendsen AJ, Verhaak PFM, de Bock GH. The prevalence of long-term symptoms of depression and anxiety after breast cancer treatment: A systematic review. *Maturitas* 2015;82:100-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.04.010>

52. Danhauer SC, Legault C, Bandos H, Kidwell K, Costantino J, Vaughan L, et al. Positive and negative affect, depression, and cognitive processes in the Cognition in the Study of Tamoxifen and Raloxifene (Co-STAR) Trial. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn* 2013;20:532-52. <http://dx.doi.org/10.1080/13825585.2012.747671>
53. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 2010;116:3348-56. <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.25098>
54. Ahles TA, Root JC, Ryan EL. Cancer- and Cancer Treatment-Associated Cognitive Change: An Update on the State of the Science. *J Clin Oncol* 2012;30:3675-86. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2012.43.0116>
55. Berga SL. Anastrozole: brain draining or sparing? *Lancet Oncol* 2008;9:913-4. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(08\)70240-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70240-7)