

## Uwarunkowania zaburzeń poznawczych powstających wskutek leczenia onkologicznego i wybrane sposoby terapii kognitywnej

### Determinants of cognitive impairments resulting from oncological treatment and selected methods of cognitive therapy

Zakład Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii, Instytut Psychologii, Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej w Lublinie  
Correspondence to: Magdalena Bury, Zakład Psychologii Klinicznej i Neuropsychologii, Instytut Psychologii,  
Uniwersytet Marii Curie-Skłodowskiej, pl. Litewski 5, 20-080 Lublin, tel.: +48 665 745 888, e-mail: mgd.bury@gmail.com

#### Streszczenie

Jak wynika z aktualnych danych empirycznych, sytuację pacjenta cierpiącego na nowotwór mogą dodatkowo utrudniać współwystępujące zaburzenia poznawcze pojawiające się wskutek leczenia onkologicznego; zaburzenia te określa się jako *chemobrain*. Rezultaty badań są bardzo zróżnicowane – zarówno w zakresie powszechności zaburzeń poznawczych, ich nasilenia czy czasu trwania, jak i w zakresie czynników determinujących lub modyfikujących objawy dotyczące procesów poznawczych. Do mechanizmów bezpośrednio wpływających na wystąpienie zaburzeń poznawczych zalicza się czynniki neurotoksyczne, stres oksydacyjny, uszkodzenie DNA, zmiany hormonalne, dysregulację immunologiczną, zmiany naczyniowe ośrodkowego układu nerwowego, predyspozycje genetyczne. Pośrednio na powstawanie zaburzeń oddziałują natomiast mutacje genetyczne, cytokiny prozapalne, zespoły paraneoplastyczne, rodzaj leczenia, polimorfizm genetyczny, reaktywność immunologiczna, dieta, poziom hormonów i wcześniejsze zasoby poznawcze chorego. Celem artykułu jest analiza wyników badań wyjaśniających zróżnicowane skutki poznawcze leczenia onkologicznego, ze szczególnym uwzględnieniem dysregulacji poziomu cytokin – mającej, jak się wydaje, istotny udział w patogenie objawów *chemobrain*. Omówiono także kilka podejść terapeutycznych wspomagających codzienne funkcjonowanie poznawcze pacjentów onkologicznych: trening MAAT (Memory and Attention Adaptation Training), metodę CBMEM (Cognitive-Behavioral Model of Everyday Memory), ćwiczenia C-Car and Strategy Training, metodę redukcji stresu MSBR (Mindfulness-Based Stress Reduction) i polski system RehaCom. Wszystkie wymienione propozycje mają na celu usprawnianie wybranych funkcji, takich jak uwaga albo pamięć, wzrost samoświadomości deficytów i poprawę samokontroli.

**Słowa kluczowe:** zaburzenia poznawcze, chemioterapia, nowotwór

#### Abstract

In the light of the current empirical data, the situation of a patient suffering from a cancer can be additionally burdened by the co-occurrence of cognitive impairments, which are referred to as *chemobrain*, appearing as a result of oncological treatment. However, research findings are extremely diversified both with respect to the occurrence of cognitive impairments, their exacerbation, duration, and with respect to the factors determining as well as modifying the symptoms of the deterioration of cognitive processes. The mechanisms which directly influence the occurrence of cognitive impairments include neurotoxic factors, oxidative stress, DNA damage, hormonal changes, immunological dysregulation, central nervous system vascular changes, and genetic predispositions. Genetic mutations, proinflammatory cytokines, paraneoplastic diseases, type of treatment, genetic polymorphism, immunological reactivity, diet, the level of hormones as well as the previous cognitive resources of patients have also an indirect, yet significant, influence on the occurrence of cognitive impairments. Therefore, the aim of this article is to analyze the test results explaining the diversified cognitive outcomes of oncological treatment, with particular reference to the factor of the dysregulation of cytokines level, which seems to have a major influence on the occurrence of *chemobrain* symptoms. A number of exemplary therapeutical approaches, which improve the daily cognitive functioning of patients suffering from oncological diseases, have been described: MAAT training (Memory and Attention Adaptation Training), the Cognitive-Behavioral Model of Everyday Memory method (CBMEM), the C-Car exercises and Strategy Training, the Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) – a strategy reducing stress – or the Polish RehaCom system. All of the mentioned therapeutic options aim to improve selected functions, that is attention or memory, the increase of self-awareness of the experienced deficits or self-control abilities.

**Key words:** cognitive impairments, chemotherapy, cancer

## KONTROWERSJE TERMINOLOGICZNE I NIESWOISTOŚĆ OBJAWÓW ZABURZEŃ POZNAWCZYCH

Zaburzenia procesów poznawczych wynikające z przyjmowania chemioterapii określano w wielu pracach jako *chemobrain* bądź *chemo-fog* (Raffa *et al.*, 2006). Obecnie terminologia ta wydaje się zbyt wąska, ponieważ dysfunkcje kognitywne związane z procesem nowotworowym pojawiają się nie tylko wskutek chemioterapii, lecz także za sprawą bardzo zróżnicowanych czynników, takich jak hormonoterapia, radioterapia, zabiegi chirurgiczne, znieczulenie, menopauza farmakologiczna, stres, lęk, depresja, zmęczenie, predyspozycje genetyczne (Taillibert, 2010). Proponuje się zatem wprowadzenie nowego, szerszego znaczeniowo nazewnictwa, np. *cancer-related cognitive dysfunction* (CRCDD) (Pascal, 2010) lub *crisis brain* (Hermelink *et al.*, 2007).

Sugeruje się, że na zaburzenia poznawcze najbardziej narażeni mogą być pacjenci poddawani leczeniu uzupełniającemu raka piersi (Tannock *et al.*, 2004). Inne doniesienia informują o wystąpieniu tego zjawiska u chorych z rakiem płuca, guzami głowy i szyi, rakiem jądra, chłoniakami, szpiczakiem mnogim (Potrata *et al.*, 2010) i rakiem prostaty oraz po transplantacji komórek hematopoetycznych i zespołem rakowiaka (Szafryna-Kliwicka i Litwiniuk, 2011).

Dysfunkcje poznawcze omawianego typu dotyczą uwagi, funkcji wykonawczych, uczenia się na materiale słownym, szybkości psychomotorycznej, elastyczności myślenia, pamięci wzrokowej, werbalnej i niewerbalnej, umiejętności wzrokowo-przestrzennych (Bury *et al.*, 2014; Tannock *et al.*, 2004). W zależności od zastosowanego narzędzia psychometrycznego częstość spadku poziomu funkcji poznawczych w grupie kobiet ze zdiagnozowanym rakiem piersi wahała się od 12 do 68,5%, a w grupie kontrolnej – od 4,8 do 64,3% (Shilling *et al.*, 2006).

W badaniach podkreśla się również występowanie zaburzeń poznawczych u pacjentów przed przyjęciem chemioterapii (Hermelink *et al.*, 2007; Wefel *et al.*, 2004). Skargi na zaburzenia kognitywne podczas standardowej chemioterapii mogą wynikać ze zmęczenia albo niechęci wobec tej formy leczenia. Jest to efekt nocebo, czyli oczekiwanie z góry niekorzystnych zmian (de Walden-Gafuszko, 2011). Subiektywnie odczuwane deficyty kognitywne okazują się tylko częściowo zgodne z rezultatami obiektywnych, wystandardyzowanych testów psychologicznych. Zaburzenia poznawcze powstające wskutek leczenia onkologicznego mają bowiem charakter subtelnych zmian o znamionach MCI (*mild cognitive impairment* – łagodne zaburzenia poznawcze), a te nie zawsze da się zdiagnozować za pomocą niewystarczająco czułych narzędzi neuropsychologicznych (Taillibert, 2010).

Aktualne badania wskazują na istnienie różnic między pacjentami w zakresie długości czasu utrzymywania się niekorzystnych objawów. Notowano poprawę funkcjonowania poznawczego chorych już po siedmiu miesiącach od

zakończenia leczenia cytostatykami (Whitney *et al.*, 2008), ale też stwierdzano, iż proces zdrowienia i usprawniania funkcji poznawczych trwa nawet 5–10 lat (Silverman *et al.*, 2007). Wydłużony czas utrzymywania się zmian poznawczych może świadczyć o trwałych zmianach w mózgu (Silverman *et al.*, 2007).

Zróżnicowanie – a nawet sprzeczność – uzyskiwanych wyników prowadzi wprost do pytania o uwarunkowania i przyczyny ujawniania się zaburzeń poznawczych oraz czynniki modyfikujące ich nasilenie i trwałość.

## PRZYCZYNY POWSTAWANIA ZABURZEŃ POZNAWCZYCH WSKUTEK LECZENIA NOWOTWORÓW

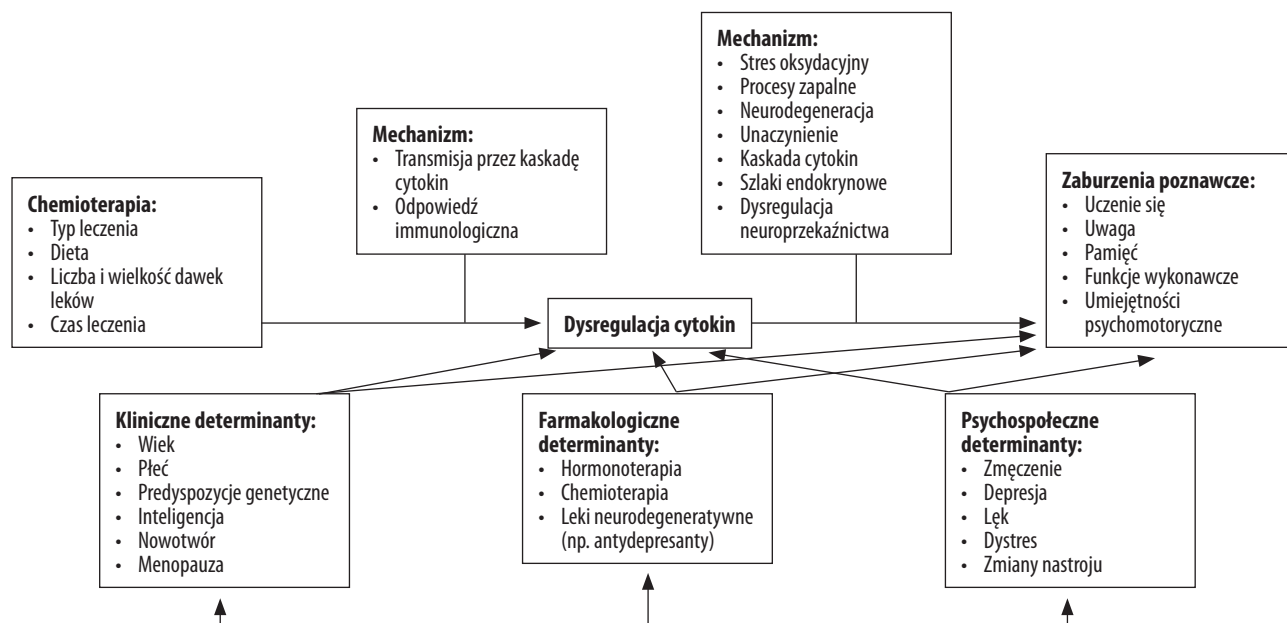
Do bezpośrednich mechanizmów powstawania zmian poznawczych w przypadku leczenia chemioterapeutycznego zalicza się: czynniki neurotoksyczne (uszkodzenie neuronów i komórek otaczających, zaburzenia procesów naprawczych neuronów, zmniejszony poziom neurotransmiterów, zmiany przepuszczalności bariery krew–mózg, zmniejszona wydajność pompy sodowo-potasowej), stres oksydacyjny, uszkodzenie DNA, zmiany hormonalne, dysregulację immunologiczną, zmiany naczyniowe, krzepnięcie krwi w naczyniach OUN i predyspozycje genetyczne (Ahles i Saykin, 2007).

Z kolei czynniki pośrednio wpływające na wystąpienie omawianych zmian wskutek leczenia onkologicznego można podzielić na te związane z procesem nowotworowym (mutacje genetyczne, uwolnienie cytokin prozapalnych, zespoły paranowotworowe, rodzaj leczenia) oraz te właściwe dla organizmu chorego (polimorfizm genetyczny, reaktywność immunologiczna, dieta, poziom hormonów, zasoby poznawcze) (Taillibert, 2010).

W świetle współczesnych badań jednym z najistotniejszych czynników jest dysregulacja cytokin (Aluise *et al.*, 2010; Raffa, 2011) – temu zagadnieniu zostanie więc w niniejszej pracy poświęcona szczególna uwaga. Na podkreślenie zasługuje fakt, że dysregulację cytokin warunkują różne determinanty: kliniczne, farmakologiczne i psychospołeczne (ryc. 1). Za nieprawidłowe działanie cytokin odpowiadają przede wszystkim czynniki związane z chemioterapią (dieta, leczenie), powodujące zaburzenia określonych procesów poznawczych (Cheung *et al.*, 2013). Poniżej omówiono główne uwarunkowania opisywanego zjawiska.

### Cytokiny

Poziom cytokin ma istotny związek z obecnością dysfunkcji poznawczych u pacjentów chorych na nowotwór. Obserwuje się korelację między podwyższonym poziomem cytokin a gorszym funkcjonowaniem kognitywnym. Na przykład u osób z ostrą białaczką szpiczkową i zespołami mielodysplastycznymi zauważa się niską ujemną korelację między poziomem interleukiny 6 (IL-6) a działaniem funkcji wykonawczych oraz niską dodatnią korelację



Rys. 1. Rola cytokin oraz innych determinantów w powstawaniu zaburzeń poznawczych (Cheung et al., 2013)

między interleukiną 8 (IL-8) a procesami pamięciowymi (Meyers *et al.*, 2005). Leczenie interferonem alfa (IFN- $\alpha$ ) opisuje się jako związane ze zmniejszoną szybkością psychomotoryczną. Z kolei terapia interleukiną 2 (IL-2) koreluje z dysfunkcjami w zakresie przestrzennej pamięci roboczej i funkcji wykonawczych (Capuron *et al.*, 2001).

Kolejną cytokiną ważną w omawianym kontekście jest TNF- $\alpha$ . Zależność zmian poznawczych i poziomu TNF- $\alpha$  potwierdzano empirycznie u osób wielokrotnie przyjmujących chemioterapię (Ganz *et al.*, 2013; Kesler *et al.*, 2013). Doksorubicyna, jeden z cytostatyków najczęściej używanych w raku piersi, powoduje prozapalne uwolnienie cytokin TNF- $\alpha$  w odpowiedzi na uszkodzenie mechanizmów komórkowych. Opisano to na modelach zwierzęcych: wprowadzenie doksorubicyny u myszy spowodowało wzrost TNF- $\alpha$ , wykrywany następnie w strukturach mózgu (np. w hipokampie i korze mózgu) (Aluise *et al.*, 2010).

Za sprawą obecności TNF- $\alpha$  rozpoczyna się następujący ciąg szkodliwych reakcji: komórki glejowe miejscowo wytwarzają TNF- $\alpha$ , co skutkuje indukowaniem syntazy tlenu azotu, a w konsekwencji dochodzi do nadprodukcji reaktywnych form azotu. Tę sekwencję hamują przeciwciała anti-TNF- $\alpha$ . Doksorubicyna powoduje również szkodliwe oddziaływanie przeciwciał anti-TNF- $\alpha$  na mitochondria komórek nerwowych. Finalnie można wnioskować, iż cytostatyki wywołuje zmiany biochemiczne mózgu, które przekładają się na wzmożoną produkcję TNF- $\alpha$ , zwiększony przepływ tej cytokiny, znacznie ułatwione przenikanie TNF- $\alpha$  do mózgu (hipokampa i kory), stymulację miejscowej produkcji reaktywnych form tlenu i azotu, stres oksydacyjny, dysfunkcje mitochondriów, wreszcie – zaburzenia pamięci roboczej (Aluise *et al.*, 2010).

## Farmakoterapia

Kolejnym czynnikiem bezpośrednio powiązaniem ze zmianami poznawczymi jest leczenie farmakologiczne, co wskazuje na biologiczny aspekt etiologii zaburzeń. W tej grupie przyczyn wymienia się głównie chemioterapię, hormonoterapię i leki neurodegeneratywne.

### Chemioterapia

W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach stwierdzano niekorzystne oddziaływanie wielu cytostatyków – takich jak doksorubicyna, metotreksat, 5-fluorouracyl, cyklofosfamid, adriamycyna, karmustyna, cisplatyna, cytarabina, tiotepa, ifosfamid – na procesy poznawcze, w tym szczególnie pamięć i uczenie się. Dowodzą tego analizy histopatologiczne mózgu – zaobserwowano śmierć komórek i zaburzony proces podziału komórkowego w obrębie kory, wzgórza, jądra ogoniastego i zakrętu zębatego hipokampa (Rzeski *et al.*, 2004).

Neuroobrazowanie MRI wykazało zmiany anatomiczne w mózgu pacjentów poddawanych chemioterapii. W badaniach, które Inagaki i wsp. (2007) przeprowadzili w grupie chorych przyjmujących terapię uzupełniającą, wyniki w czwartym miesiącu leczenia pokazały zmniejszony obszar prawej kory przedczołowej i zakrętu przyhipokampowego. Cztery lata po terapii już nie notowano tych defektów. Subanalizy dowiodły, że onkologiczne leczenie oddziałuje szczególnie na prawy górny zakręt czołowy, co prawdopodobnie wpływa na gorszą efektywność procesów pamięciowych.

Wyniki uzyskane w badaniach PET podczas zadań pamięciowych wskazują na obniżony metabolizm spoczynkowy glukozy w zakręcie czołowym, mózdzku i jądrach

podstawy nawet 5–10 lat po zakończeniu chemioterapii, co potwierdza tezę o długotrwałym występowaniu subtelnych dysfunkcji kognitywnych (Silverman *et al.*, 2007).

### Hormonoterapia

Oprócz leczenia cytostaticznego do powstawania zmian poznawczych prawdopodobnie przyczynia się hormonoterapia. Istnieją przekonujące dowody na to, że estrogen korzystnie wpływa na funkcjonowanie mózgu, a zwłaszcza na pamięć werbalną (Sherwin, 1998). Stosowanie leczenia hormonoterapeutycznego w postaci tamoksyfenu czy anastrozolu negatywnie oddziałuje na prewencyjne działanie estrogenu (McEwen, 2002).

Wpływ obu leków nie jest jednak identyczny. Przypuszcza się, że szkodliwe oddziaływania anastrozolu na procesy poznawcze są poważniejsze niż w przypadku tamoksyfenu (Bender *et al.*, 2007). Udowodniono, że kobiety z rakiem piersi, które otrzymywały anastrozol, funkcjonowały pod względem werbalnej i wzrokowej pamięci oraz uczenia się gorzej niż te otrzymujące tamoksyfen (Bender *et al.*, 2007). U pacjentek leczonych anastrozolem ryzyko ujawniania się deficytów poznawczych jest dziewięciokrotnie większe, a u przyjmujących tamoksyfen – pięciokrotnie większe niż u osób zdrowych (Collins *et al.*, 2009).

Leczenie skojarzone obejmujące chemioterapię i hormonoterapię może mieć poważniejszy wpływ na funkcje mózgu niż jeden rodzaj terapii. Na podstawie badań neuroobrazowych u pacjentów w trakcie skojarzonego leczenia cytostatykami i tamoksyfenem stwierdzono istotnie słabszy metabolizm w jądrach podstawy w porównaniu z chorymi przyjmującymi wyłącznie chemioterapię i tymi bez leczenia chemioterapeutycznego (Silverman *et al.*, 2007).

### Leki neurodegeneratywne

Zalicza się do nich m.in. antydepresanty. Badania z zastosowaniem modeli zwierzęcych i cytokin prozapalnych sugerują, że białka te mogą przyczynić się do wywołania objawów depresji. Objawy obniżonego nastroju da się skutecznie odwrócić leczeniem przeciwdepresyjnym. Antydepresanty kilku klas zmniejszają wytwarzanie cytokin prozapalnych, takich jak interferon gamma i TNF- $\alpha$ , oraz zwiększają produkcję cytokin przeciwzapalnych, np. interleukiny 10 (IL-10). Przyjmuje się zatem, że środki przeciwdepresyjne hamują wytwarzanie cytokin prozapalnych, co prowadzi do złagodzenia objawów depresji (Kenis i Maes, 2002). Można stąd wnioskować o związku leczenia antydepresyjnego z poznawczym funkcjonowaniem pacjentów.

### Polimorfizm genetyczny

Wśród mechanizmów powstawania zaburzeń poznawczych wynikających z leczenia nowotworów są również te właściwe dla organizmu gospodarza, np. specyficzne polimorfizmy genów.

Stwierdza się związek obecności allelu  $\epsilon 4$  apolipoproteiny E (związanej z ryzykiem zachorowania na chorobę

Alzheimera i gorszym funkcjonowaniem poznawczym) z zaburzeniami kognitywnymi u osób cierpiących na nowotwór piersi i chłoniaka. Pacjentów będących co najmniej cztery lata po leczeniu onkologicznym poddawano diagnozie neuropsychologicznej i badaniu na obecność allelu  $\epsilon 4$  apolipoproteiny E. Okazało się, że u osób z co najmniej jednym allelem  $\epsilon 4$  gorzej funkcjonują: pamięć wzrokowa, umiejętności wzrokowo-przestrzenne i psychomotoryczne (Ahles *et al.*, 2003).

Polimorfizm genetyczny istotnie koreluje z przepuszczalnością bariery krew–mózg (uszkodzenie białka transportowego MDR-1, *Multidrug-Resistenz-Transporter*), funkcjonowaniem cytokin (polimorfizm genu kodującego IL-6) i neurotransmiterów (np. COMT) oraz mechanizmami naprawczymi DNA – np. polimorfizm genu *XRCC1* (*X-ray repair cross-complementing 1*) (Ahles i Saykin, 2007).

Zjawiska te potwierdzają hipotezę mówiącą o markerach genetycznych, których występowanie predysponuje do ujawnienia się *chemobrain*.

### Czynniki psychospołeczne

Wśród przyczyn dysfunkcji kognitywnych wymienia się również czynniki psychospołeczne. Etiologia zaburzeń poznawczych oraz współwystępowania depresji i lęku to zjawisko równie kontrowersyjne jak *chemobrain*. Jedne doniesienia potwierdzają związek zaburzeń afektywnych z deficytami kognitywnymi (Cull *et al.*, 1996), inne tę tezę obalają (Ferguson *et al.*, 2007). W badaniach dotyczących wpływu chemioterapii na afekt chorych Fallofield (1990, za: de Walden-Gałuszeko, 1994) zaobserwował, że stosowanie winkrystyny prowadzi do pojawiania się zespołów depresyjnych, prawdopodobnie wskutek neurotoksycznych właściwości leku.

Wiele badań wskazuje jednak na brak oddziaływań lęku i depresji na jakość procesów poznawczych u pacjentów z nowotworem (Wefel *et al.*, 2004; Whitney *et al.*, 2008). Badania własne (Bury *et al.*, 2014) potwierdziły tezę mówiącą o tym, że obniżenie procesów uwagowych u osób poddawanych chemioterapii nie było związane z depresją, a zatem w większym stopniu korelowało z formą leczenia onkologicznego.

Zmęczenie należy do tych czynników psychospołecznych, które znacząco wpływają na przebieg procesu nowotworowego (Broeckel *et al.*, 1998), ale nie jest zaliczane do bezpośrednich przyczyn zaburzeń kognitywnych (Whitney *et al.*, 2008). Ganz i wsp. (2013) wykazali, iż skargi dotyczące pamięci zgłaszane przez kobiety leczone chemioterapią i jednocześnie występowanie zmęczenia mają źródło w działaniu cytokin prozapalnych TNF- $\alpha$ . Zmęczenie może pełnić w *chemobrain* funkcję moderatora zmian poznawczych.

Obserwuje się ponadto zależność deficytów kognitywnych od wyjściowego poziomu wykształcenia. Przypuszcza się, że osoby mniej wykształcone częściej wykazują omawiane tu zaburzenia (de Walden-Gałuszeko, 2011).



Zróznicowana etiologia zaburzeń poznawczych pojawiających się wskutek leczenia onkologicznego wskazuje na bardzo niespecyficzny charakter tego fenomenu. Niejednorodność przyczyn, które wspólnie determinują subtelny i długotrwały charakter zaburzeń, przyczynia się do rozpatrywania zjawiska w kontekście możliwości terapeutycznych z zakresu usprawniania funkcji poznawczych i poprawy codziennego funkcjonowania chorych.

## PROPOZYCJE TERAPEUTYCZNE

Dysfunkcje poznawcze, w szczególności te o łagodnym, ale przewlekłym charakterze, w znacznym stopniu zaburzają jakość życia pacjentów. Problemy związane z pamięcią i koncentracją uwagi uniemożliwiają pełne wywiązywanie się z obowiązków zawodowych, jednak nie mają charakteru progresywnego (Taillibert, 2010). U osób leczonych onkologicznie zauważa się zmiany lub porzucanie pracy, ograniczanie się do mniejszego zakresu obowiązków, a w konsekwencji – otrzymywanie mniejszego wynagrodzenia, przechodzenie na wcześniejsze emerytury, poczucie przeciążenia, niemożność wykonywania wielu zadań naraz. W środowisku domowym pacjenci doświadczają natomiast krytyki, nadopiekuńczości ze strony dzieci, uciążliwego kontrolowania (Vardy *et al.*, 2007).

Przewlekły charakter zaburzeń, mnogość deficytów poznawczych i niekorzystne oddziaływanie na jakość życia wywołały dyskusję na temat możliwych metod terapeutycznych dla osób leczonych na nowotwory. Obecnie obserwuje się tendencję do powstawania rozmaitych treningów komputerowych, koncentrujących się na usprawnianiu procesów poznawczych i przenoszeniu wyuczonych zachowań do życia codziennego. Programy te nie są skierowane wyłącznie do pacjentów doznających zaburzeń poznawczych wskutek leczenia nowotworów, lecz generalnie do osób z deficytami kognitywnymi. Treningi komputerowe mają charakter niespecyficzny, ponieważ samo zjawisko cechuje się znaczną nieswoistością (Taillibert, 2010). Usprawniane funkcje to zazwyczaj pamięć, szybkość psychomotoryczna, uwaga i uczenie się, czyli procesy, które najczęściej ulegają zaburzeniu u pacjentów z chorobą nowotworową. Ponadto duży nacisk kładzie się na psychoedukację, zwiększanie świadomości zaburzeń kognitywnych i stosowanie nowych strategii zaradczych.

Wśród zagranicznych metod oddziaływań rehabilitacyjnych często wymienia się poznawczo-behawioralny trening MAAT (Memory and Attention Adaptation Training) (Ferguson i Martinson, 2011) – niedostępną w Polsce metodę opartą na zasadach społecznego uczenia się. Skonstruowano ją z myślą o osobach po leczeniu onkologicznym doświadczających chronicznych deficytów poznawczych. Zadaniem pacjentów jest zmiana dezadaptacyjnych przekonań, zachowań i postaw. Praca składa się z czterech części: edukacji, treningu samoświadomości, treningu samo-regulacji, strategii kompensacyjnych. Gdy przetestowano efektywność programu MAAT, okazało się, że pacjenci

poddawani treningowi doświadczają znaczącego spadku subiektywnie odczuwanych zaburzeń poznawczych, a jakość swojego życia i poziom satysfakcji oceniają wyżej niż wcześniej. Poprawę funkcji kognitywnych obserwowano w zakresie pamięci werbalnej i szybkości przetwarzania (Ferguson *et al.*, 2007).

Kolejną propozycją terapeutyczną niedostępną w Polsce jest CBMEM (Cognitive-Behavioral Model of Everyday Memory), stworzony z myślą o starszych dorosłych i mający na celu usprawnianie pamięci. Praca składa się z ośmiu 90-minutowych wizyt, odbywanych w ciągu czterech tygodni, i dwugodzinnych wizyt kontrolująco-wspierających (McDougall *et al.*, 2011).

Następna metoda usprawniania funkcji kognitywnych to C-Car and Strategy Training – program rehabilitacji oparty na kombinacji treningu komputerowego ze strategiami kompensacyjnymi. Trwa sześć tygodni i składa się z dwugodzinnych sesji, podczas których pacjent bierze udział w symulacji jazdy samochodem. Towarzyszy temu stopniowy wzrost poziomu trudności i nasilenia dystraktorów – od pacjenta wymaga się zatem coraz większej uważności. Dodatkowo uczestnicy programu korzystają z psychoedukacyjnych zajęć na temat strategii kompensacyjnych (Gehring *et al.*, 2009).

Ciekawą propozycją terapeutyczną, znajdującą szerokie zastosowanie w leczeniu i wspomaganie osób chorych na nowotwór, jest metoda redukcji stresu Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR), wywodząca się z praktyk medytacyjnych i kontemplacyjnych. Opiera się na uważności, rozumianej jako receptywny stan świadomości wynikający z ciągłego i celowego kierowania uwagi na to, co dzieje się w chwili obecnej. MBSR ma na celu naukę konstruktywnego radzenia sobie ze stresem oraz terapię zaburzeń emocjonalnych i behawioralnych. Nacisk kładzie się nie tylko na modyfikację treści myślenia, jak w klasycznej terapii poznawczo-behawioralnej, lecz także na zmianę samego procesu myślenia i sposobu, w jaki dana osoba podchodzi do swoich przeżyć powodujących cierpienie (Jankowski i Hołas, 2009). Doniesienia naukowe potwierdzają skuteczność tej metody: u kobiet we wczesnym stadium raka piersi poddawanych terapii MBSR zaobserwowano obniżony poziom kortyzolu, ustabilizowany poziom cytokin prozapalnych, lepszą jakość życia i efektywniejsze strategie radzenia sobie niż w grupie kontrolnej (Witek-Janusek *et al.*, 2008).

Warto wspomnieć o polskich propozycjach usprawniania funkcji neuropsychologicznych. Jednym z rozwiązań potencjalnie przydatnych w terapii pacjentów onkologicznych jest system RehaCom, przeznaczony do rehabilitacji osób z zaburzeniami pamięci, uwagi, zdolności wzrokowo-motorycznych, umiejętności wzrokowo-przestrzennych, rozumowania logicznego i funkcji planowania (Seniów, 2003). Pojawiają się również pierwsze doniesienia na temat udziału farmakoterapii w leczeniu omawianych zaburzeń. Wśród aplikowanych leków wymienia się metylofenidat, modafinil, donepezil (Masembe, 2014). Stosowanie modafinilu,

leku o działaniu stymulującym, przynosi najlepsze rezultaty. Po ośmiu tygodniach stosowania zaobserwowano u pacjentów poprawę procesów uwagowych i pamięciowych (Kohli *et al.*, 2009). W celu podniesienia skuteczności farmakoterapii trzeba podjąć dokładniejsze badania kliniczne. Zaprezentowane programy terapeutyczne nie są ściśle ukierunkowane na niwelowanie niekorzystnych skutków przyjmowania cytostatyków – mają charakter uogólnionego treningu funkcjonowania poznawczego, z dużym naciskiem na ekologiczny aspekt ćwiczeń.

## WNIOSKI

Niejednorodność zaburzeń kognitywnych powstających wskutek leczenia nowotworów wynika z biologicznego i psychologicznego zróżnicowania czynników etiologicznych. W przyszłości należy koncentrować się na poszukiwaniu korelacji między poziomem poszczególnych funkcji poznawczych a pewnymi biologicznymi determinantami, np. poziomem cytokin. Wszelkie oddziaływania diagnostyczne i terapeutyczne powinny być ukierunkowane przede wszystkim na poprawę funkcjonowania poznawczego, intelektualnego, emocjonalnego i społecznego oraz na rozwój kompetencji radzenia sobie ze stresem u pacjentów leczonych onkologicznie.

### Konflikt interesów

*Autorka nie zgłasza żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.*

## PIŚMIENNICTWO:

### BIBLIOGRAPHY:

- Ahles TA, Saykin AJ: Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 192–201.
- 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.
- Aluise CD, Sultana R, Tangpong J *et al.*: Chemobrain (chemofog) as a potential side effect of doxorubicin administration: role of cytokine-induced, oxidative/nitrosative stress in cognitive dysfunction. In: Raffa RB, Tallarida RJ (eds.): *Chemo Fog: Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Impairment*. Springer/Landes, New York 2010: 147–156.
- Bender CM, Sereika SM, Brufsky AM *et al.*: Memory impairments with adjuvant anastrozole versus tamoxifen in women with early-stage breast cancer. *Menopause* 2007; 14: 995–998.
- Broeckel JA, Jacobsen PB, Horton J *et al.*: Characteristics and correlates of fatigue after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 1689–1696.
- Bury M, Borkowska AR, Daniluk B: Impact of chemotherapy on memory, attention and executive functions depending on the stages of treatment and the level of depression in female patients with cancer. *Acta Neuropsychologica* 2014; 12: 417–427.
- Capuron L, Ravaut A, Dantzer R: Timing and specificity of the cognitive changes induced by interleukin-2 and interferon-alpha treatments in cancer patients. *Psychosom Med* 2001; 63: 376–386.
- Cheung YT, Lim SR, Ho HK *et al.*: Cytokines as mediators of chemotherapy-associated cognitive changes: current evidence, limitations and directions for future research. *PLoS One* 2013; 8: e81234.
- Collins B, Mackenzie J, Stewart A *et al.*: Cognitive effects of hormonal therapy in early stage breast cancer patients: a prospective study. *Psychooncology* 2009; 18: 811–821.
- Cull A, Hay C, Love SB *et al.*: What do cancer patients mean when they complain of concentration and memory problems? *Br J Cancer* 1996; 74: 1674–1679.
- Ferguson RJ, Martinson AA: An overview of cognitive-behavioral management of memory dysfunction associated with chemotherapy. *Psicooncologia* 2011; 8: 385–404.
- Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ *et al.*: Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psychooncology* 2007; 16: 772–777.
- Ferguson RJ, McDonald BC, Saykin AJ *et al.*: Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3866–3870.
- Ganz PA, Bower JE, Kwan L *et al.*: Does tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? *Brain Behav Immun* 2013; 30 Suppl: S99–S108.
- Gehring K, Sitskoorn M, Gundy M *et al.*: Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3712–3722.
- Hede K: Chemobrain is real but may need new name. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 162–163, 169.
- Hermelink K, Untch M, Lux MP *et al.*: Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 2007; 109: 1905–1913.
- 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.
- Jankowski T, Holas P: Poznawcze mechanizmy uważności i jej zastosowanie w psychoterapii. *Stud Psychol* 2009; 47: 59–79.
- Kenis G, Maes M: Effects of antidepressants on the production of cytokines. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002; 5: 401–412.
- Kesler S, Janelins M, Koovakkattu D *et al.*: Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Brain Behav Immun* 2013; 30 Suppl: S109–S116.
- Kohli S, Fisher SG, Tra Y *et al.*: The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* 2009; 115: 2605–2616.
- Masempe EDM: Chemobrain: “Cancer free but losing my mind.” *MPJ* 2014; 12: e6–e12.
- McDougall GJ, Becker H, Acee TW *et al.*: Symptom management of affective and cognitive disturbance with a group of cancer survivors. *Arch Psychiatr Nurs* 2011; 25: 24–35.
- McEwen B: Estrogen action throughout the brain. *Recent Prog Horm Res* 2002; 57: 357–384.
- Meyers CA, Albitar M, Estey E: Cognitive impairment, fatigue and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005; 104: 788–793.
- Pascal JP: Management of cancer-related cognitive dysfunction – conceptualization challenges and implications for clinical research and practice. *US Oncol* 2010; 6: 9–12.
- Potrata B, Cavet J, Blair S *et al.*: ‘Like a sieve’: an exploratory study on cognitive impairments in patients with multiple myeloma. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2010; 19: 721–728.
- Raffa RB: A proposed mechanism for chemotherapy-related cognitive impairment (‘chemo-fog’). *J Clin Pharm Ther* 2011; 36: 257–259.
- Raffa RB, Duong PV, Finney J *et al.*: Is ‘chemo-fog’/‘chemo-brain’ caused by cancer chemotherapy? *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 129–138.
- Rzeski W, Pruski S, Macke A *et al.*: Anticancer agents are potent neurotoxins in vitro and in vivo. *Ann Neurol* 2004; 56: 351–360.

- Seniów J: Rehabilitacja chorych z uszkodzeniami zdolności poznawczych wynikającymi z ogniskowego uszkodzenia mózgu. Użyteczność programów komputerowych w terapii. In: Talar J (ed.): Neurorehabilitacja u progu XXI wieku. Katedra i Klinika Rehabilitacji Akademii Medycznej im. L. Rydygiera, Bydgoszcz 2003: 113–120.
- Sherwin BB: Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998; 217: 17–22.
- Shilling V, Jenkins V, Trapala IS: The (mis)classification of chemofog – methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 95: 125–129.
- Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA *et al.*: Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5–10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103: 303–311.
- Szafryna-Kliwicka A, Litwiniuk M: Zaburzenia funkcji poznawczych indukowane chemioterapią przeciwnowotworową. *Onkol Pol* 2011; 14: 139–145.
- Taillibert S: Is systemic anti-cancer therapy neurotoxic? Does ‘chemobrain’ exist? And should we rename it? In: Raffa RB, Tallarida RJ (eds.): *Chemo Fog: Cancer Chemotherapy-Related Cognitive Impairment*. Springer/Landes, New York 2010: 86–95.
- 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.
- Vardy J, Rourke S, Tannock IF: Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2455–2463.
- de Walden-Gałuszko K: Jakość życia – rozważania ogólne. In: de Walden-Gałuszko K, Majkovic M (eds.): *Jakość życia w chorobie nowotworowej*. Wydawnictwo Uniwersytetu Gdańskiego, Gdańsk 1994.
- de Walden-Gałuszko K: *Psychoonkologia w praktyce klinicznej*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
- Wefel JS, Lenzi R, Theriault R *et al.*: ‘Chemobrain’ in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer* 2004; 101: 466–475.
- Whitney KA, Lysaker PH, Steiner AR *et al.*: Is “chemobrain” a transient state? A prospective pilot study among persons with non-small cell lung cancer. *J Support Oncol* 2008; 6: 313–321.
- Witek-Janusek L, Albuquerque K, Chroniak KR *et al.*: Effect of mindfulness-based stress reduction on immune function, quality of life and coping in women newly diagnosed with early stage breast cancer. *Brain Behav Immun* 2008; 969–981.

## Informacja dla Autorów!

Począwszy od numeru 1/2015 w „*Psychiatrii i Psychologii Klinicznej*” (“*Journal of Psychiatry and Clinical Psychology*”) publikujemy wyłącznie artykuły przygotowane według nowego regulaminu. Zwracamy się do Autorów o dopełnienie poniższych warunków podczas pisania prac:

- **Prace oryginalne są publikowane wyłącznie w języku angielskim (preferowanym w czasopiśmie), prace pogładowe i opisy przypadku oraz inne typy prac – w języku angielskim lub polskim. Na prośbę Autora odpowiedzialnego za pracę i na koszt Autora/Autorów redakcja może zlecić tłumaczenie artykułu na angielski (lub korektę autorskiej anglojęzycznej wersji pracy) wykwalifikowanym tłumaczom.**
- **Objętość zasadniczego tekstu publikacji (wyluczając informacje ze strony tytułowej, streszczenie, tabele i ryciny, piśmiennictwo itp.) nie powinna przekraczać:**
  - ✓ w przypadku pracy oryginalnej – 2000 słów;
  - ✓ w przypadku pracy przeglądowej – 3000 słów;
  - ✓ w przypadku pracy kazuistycznej – 1500 słów;
  - ✓ w przypadku listów do redakcji i komentarzy redakcyjnych – 1000 słów.
- **Pracę należy poprzedzić streszczeniem zawierającym:**
  - ✓ w pracy oryginalnej i poglądowej **minimum 200, a maksimum 250 słów;**
  - ✓ w opisie przypadku **minimum 100, a maksimum 150 słów.**

W przypadku pracy oryginalnej wymagana jest budowa strukturalna: cel, materiał i metoda, wyniki, wnioski.
- **Poniżej streszczenia należy zamieścić 3–5 słów kluczowych, opierając się na katalogu Index Medicus – Medical Subject Headings ([www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html)).**
- **Opisy bibliograficzne w bibliografii załącznikowej (piśmiennictwo) powinny być uporządkowane alfabetycznie według nazwisk autorów. W tekście głównym obowiązuje system harwardzki odwołań – należy podać nazwisko autora i rok wydania w nawiasach okrągłych (Nowak *et al.*, 2012), a w przypadku więcej niż jednej pracy tego samego autora z tego samego roku dodać indeks literowy, np. Nowak *et al.*, 2012a. W przypadku prac sygnowanych przez dwóch autorów przywołuje się oba nazwiska, np. Nowak i Kowalski, 2011. W pracach oryginalnych i poglądowych można się powoływać maksymalnie na 30 pozycji piśmiennictwa, w opisach przypadków – na 15 pozycji.**

Pełny Regulamin ogłaszania prac znajduje się na stronie 48 (zob. też [www.psychiatria.com.pl/index.php/regulamin-oglaszania-prac](http://www.psychiatria.com.pl/index.php/regulamin-oglaszania-prac)).