

Kemoterapija raka in kognitivne motnje

Cancer chemotherapy and cognitive dysfunction

Blanka Kores Plesničar,¹ Andrej Plesničar²

¹ Psihiatrična klinika
Ljubljana, Studenec 48,
1260 Ljubljana-Polje

² Zdravstvena fakulteta,
Zdravstvena pot 5, 1000
Ljubljana

Korespondenca/ Correspondence:

prof. dr. Blanka Kores
Plesničar, dr. med.
Psihiatrična klinika
Ljubljana
Studenec 48
1260 Ljubljana-Polje
e-mail: blanka.kores@
psih-kljnika.si

Ključne besede:

kognitivne motnje,
kognitivna oškodovanost,
kemoterapija

Key words:

cognitive dysfunction,
cognitive impairment,
chemotherapy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn 2012;
81: 645–52

Prispelo: 4. apr. 2011,
Sprejeto: 29. avg. 2011

Izvleček

Izhodišča: Kemoterapija rakavih bolezni je povezana s številnimi neželenimi učinki, med katerimi je tudi kognitivna oškodovanost, ki pa jo v klinični praksi slabo poznamo in prepoznamo. Motnje spomina, koncentracije, pozornosti in izvršitvenih funkcij se pojavljajo pri kemoterapiji, hormonskem zdravljenju in pri zdravljenju bolnikov z rakom z modifikatorji biološkega odgovora. Kognitivne motnje so lahko izražene v blagi ali hujši obliki ter pogosto onemogočajo vrnitev na predhodno stopnjo funkcioniranja. Simptomatsko zdravljenje kognitivnih motenj je še vedno omejeno, koristne pa so kognitivne in vedenjske strategije ob pozitivnih spodbudah in poučevanju.

Zaključki: Zdravljenje raka je vse bolj učinkovito, zato je kakovost življenja in sposobnost učinkovite vrnitve v vsakodnevno življenje še toliko pomembnejša. Prepoznavanje kognitivnih posledic zdravljenja raka in njihovo obravnavo bomo v prihodnosti vključili v multidisciplinarno zdravljenje bolnikov z rakom.

Abstract

Background: Cancer chemotherapy is associated with numerous side effects, one of them being cognitive impairment, which is poorly known and insufficiently recognised in clinical practice. Memory, concentration, attention, and executive function deficits are associated with chemotherapy, hormone therapy, and also with treatments using biological response modifiers. Cognitive disorders may be either mild or more severely pronounced, and they often prevent the patients to return to their previous level of functioning. Symptomatic treatment of these disorders is still limited; cognitive and behaviour strategies may prove beneficial, together with positive reinforcement and education.

Conclusions: Cancer treatment is becoming more and more effective; therefore, quality of life and the ability to return effectively to everyday life is ever more important. Recognition of cognitive sequelae of cancer treatment and their management will thus be included in the multidisciplinary treatment of cancer patients in the future.

Uvod

Kemoterapija raka ustavlja rast ali delitev rakavih celic. Večinoma ni izrazito specifična in zato prizadene tudi zdrava tkiva ter povzroča številne, ponavadi znane neželene učinke. Čeprav so dobro znane s kemoterapijo povezane depresivne, anksiozne in stresne motnje, pa lahko zaradi istega vzroka nastale kognitivne spremembe pomembno negativno vplivajo na kakovost življenja bolnikov tudi več let po zaključenem zdravljenju.¹ Kljub temu tovrstne spremembe dolgo niso bile deležne ustrezne pozornosti.

Kognitivne spremembe ob kemoterapiji raka

S kemoterapijo povezano kognitivno oškodovanost (*angl.* chemotherapy-induced cognitive impairment, CICI; »chemobrain« ali »chemo-fog«) smo v zadnjih letih prepoznali kot pomemben neželeni učinek kemoterapije.^{1,2} Pojavlja se predvsem pri kemoterapiji solidnih tumorjev, kot so karcinom dojke, pljuč, prostate in jajčnikov.³ V širšem smislu s kemoterapijo povezana kognitivna oškodovanost ni celostna, temveč prizadene posamezna področja, kot so oškodovanost

spomina, učenja, izvršilnih funkcij, hitrosti procesiranja, pozornosti in vidno-prostorske funkcije.¹⁻³ Na področju spominskih funkcij so lahko oškodovani delovni spomin (sposobnost aktivnega spremljanja, začasnega shranjevanja in uporabe informacij ali vedenjskih oblik), epizodični spomin (spomin za natančne avtobiografske dogodke), odloženi spomin (priklic dogodkov izpred več let), verbalni spomin (zadrževanje jezikovnih informacij iz določenega časovnega obdobja) in vidni spomin (sposobnost eidetičnih predstav dogodkov iz preteklosti). Oškodovanost izvršilnih funkcij se kaže kot nezmožnost nadzora ter uravnavanja različnih sposobnosti in načrtovanega vedenja. Spremembe v vidno-prostorskem spominu pomenijo, da posameznik ne zmore generirati, zadržati ali priklicati dobro strukturiranih vidnih predstav. Motnje spominskih funkcij vplivajo tudi na zmožnost vsakodnevnega učenja. Klasični nevropsihološki testi običajno odkrijejo težave v pozornosti in koncentraciji. Bolniki navajajo, da ne morejo slediti pogovoru in dogodkom, da se nekako »ne vključijo v vsakdanjik«, težko mislijo in si ne zapomnijo pomembnih informacij.³ Oškodovanost delovnega spomina, počasnejše procesiranje informacij in težave v izvršilnih funkcijah lahko vodijo v dezorganizacijo mišljenja in vedenja, težave pri izvajanju več dejavnosti hkrati in v splošno upočasnjenost pri njihovem izvajanju.³ Ne glede na to, da kognitivne motnje pri posamezniku v pojavnosti izrazito nihajo, je lahko za bolnika uničujoča že ena sama motnja.^{1,4}

Pri bolnikih z rakom so kognitivne spremembe lahko subjektivne, blago ali pa tudi huje izražene, pogosto pa celo onemogočajo vrnitev na predhodno raven akademskega, zaposlitvenega in socialnega funkcioniranja. Prej učinkovita blagajničarka tako npr. težko opravlja svoje delo, saj si ne zapomni cen; izkušena pravnica zaradi spominskih težav ne sledi pogovoru z več osebami hkrati in ima težave z miselno organizacijo; tajnica se ne zmore zbrati in načrtovati delovnega urnika; delavka za tekočim trakom je ob rutinskih opravilih počasnejša, ker ima težave s proceduralnim spominom; učiteljica težje razlaga učno snov, saj zaradi težav v verbalnem in

vidnem spominu ne najde ustreznih besed; študentka ima občutek prazne glave in podobno. Vendar subjektivna ocena kognitivnega funkcioniranja ni nujno povezana z objektivno oceno in obratno. Nevropsihološki testi lahko odražajo kognitivno oškodovanost, bolnik pa se je nanjo prilagodil in izkoristil svoje funkcionalne možganske zmogljivosti.^{2,5}

Čeprav ti bolniki v svoji anamnezi že dolgo navajajo subjektivne kognitivne težave v vsakodnevnem življenju, kognitivne funkcije v akutni fazi kemoterapije in po njej sistematično proučujemo šele zadnjih nekaj let.^{1,2,5} Pojavnost s kemoterapijo povezanih kognitivnih motenj je velika in znaša 15–70 %; razlike se pojavljajo tudi zaradi različnih metodoloških pristopov v kliničnih študijah.^{1,2,5} Mnoge ne ocenjujejo kognitivnih funkcij pred uvedbo kemoterapije, zato ni mogoče opredeliti natančnega časovnega sosledja motenj oz. ugotoviti, ali so bile kognitivne motnje prisotne že pred zdravljenjem ali so le posledica.⁵⁻⁷ Zaradi številnih metodoloških težav in razlik v raziskovanju kognitivnih funkcij pri bolnikih z rakom je skupina International Cognition in Cancer Task Force (ICCTF) že l. 2006 podala priporočila in smernice za opredelitev in uporabo enovitih raziskovalnih pristopov teh funkcij^{8,9} Poleg priporočil o tem, kako naj bodo zasnovane klinične raziskave kognitivnih funkcij pri bolnikih z rakom (velikost in narava vzorca, kontrolne skupine, ocena kognitivnega funkcioniranja pred zdravljenjem z zdravili, vzpostavitev splošnih meril, ki opredeljujejo kognitivno oškodovanost), ICCTF priporoča tudi izvedbo specifičnih nevropsiholoških testov, predvsem za oceno spomina, učenja, psihomotorne hitrosti in izvršilnih funkcij (Hopkins Verbal Learning Test-Revised, Trail Making Test in Controlled Word Association Test),⁹ ki pa niso vsi v slovenskem jeziku. Šele z obsežnimi in dobro načrtovanimi kliničnimi raziskavami, bomo lahko odgovorili na mnoga vprašanja v zvezi z epidemiologijo, etiologijo in s klinično oceno ter obravnavo kognitivne oškodovanosti pri bolnikih z rakom.⁹

Največ kliničnih študij o kognitivnih motnjah pri kemoterapiji je opravljenih pri ženskah z rakom dojke. V prvi sistematično

in metodološko ustrezni klinični študiji pri bolnicah z rakom dojke je leta 2004 Wefel s sodelavci ocenjeval kognitivne funkcije pred kemoterapijo ter tri tedne in eno leto po kemoterapiji.⁵ Po treh tednih kemoterapije je pri 61 % bolnic ugotavljal relativni kognitivni upad na več področjih kognitivnega delovanja glede na izhodiščno stanje pred kemoterapijo, največjega na področju pozornosti, učenja in hitrosti procesiranja. Po enem letu je približno 50 % bolnic s kognitivnim upadom pokazalo izboljšanje na nevrokognitivnih testih, pri ostalih pa je ugotovil sorazmerno stagnacijo. Kognitivna oškodovanost ni bila povezana z depresijo ali anksioznostjo. V drugi študiji istih avtorjev je imelo od 42 bolnic z rakom dojke, ki so prejemale 5-fluorouracil, doksorubicin in ciklofosamid s paklitakselom ali brez njega, 21 % kognitivni upad pred kemoterapijo, v akutnem intervalu 65 %, eno leto po zaključeni kemoterapiji pa 61 % bolnic.¹⁰ Kognitivni upad je bil najizrazitejši na področjih učenja, spomina, izvršitvenih funkcij in hitrosti procesiranja. Ne glede na uporabo različnih nevrokognitivnih testov so tudi druge študije, ki so vključevale oceno kognitivnih funkcij pred kemoterapijo in po njej, navajale, da ima kognitivno oškodovanost 13–34 % žensk z rakom dojke.^{11,12} Pred začetkom kemoterapije so kognitivno oškodovanost ugotovili celo pri 11–30 % bolnic z rakom dojke, vendar ne v vseh študijah.^{11,13–16}

Spremembe kognitivnih funkcij so pri bolnikih z akutno mieloično levkemijo in mielodisplastičnim sindromom ugotovili v 37–44 %.² Pri bolnikih z mikrocelularnim karcinomom pljuč je imelo pred začetkom zdravljenja 70–80 % bolnikov spominske motnje, 38 % težave v izvršitvenih funkcijah, 33 % pa oškodovano motorično koordinacijo.¹⁷

Ni zadostnih dokazov, da bi bila utrujenost pomembno povezana z objektivnimi spremembami na nevropsiholoških testih.² Čustvene spremembe, predvsem depresija, lahko pri bolnikih z rakom trajajo zelo dolgo in se kažejo tudi po zaključenem zdravljenju, vendar rezultati kliničnih študij o povezavi med čustvenim stresom in kognitivnimi motnjami niso enoznačni.²

Dejavniki tveganja za pojavljanje in poslabšanje kognitivnih motenj pri kemoterapiji

Na pojavnost s kemoterapijo povezanih kognitivnih motenj vplivajo različni dejavniki tveganja. Izpostavljenost večjim odmerkom oz. višjim koncentracijam zdravila lahko zaradi spremenjenega systemskega očistka ali spremenjenih farmakogenetičnih značilnosti vodi do sprememb farmakokinetike in farmakodinamike uporabljenih zdravil.^{1–3} Zaradi genetskega polimorfizma se spremeni farmakodinamika zdravil, ki imajo zato več toksičnih učinkov ali pa pride do slabše detoksifikacije in/ali večje prepuštnosti možgansko-krvne pregrade.^{18,19} Polimorfizem za apolipoprotein E je potencialni genski označevalec povečane občutljivosti za kognitivni upad.^{2,3} Bolniki, ki so nosilci alela epsilon 4 za APOE, imajo večje tveganje kognitivnih sprememb.² Ugotovili so pozitivno povezavo med faktorjem BDN (brain-derived neurotrophic factor) in spominom ter med kateholmetiltransferazo in izvršitvenimi funkcijami.^{20,21}

Posebno vlogo ima sama izbira kemoterapije, kombinacija zdravljenja in način dajanja. Bolniki, ki prejemale zdravi- la intravensko v shemah ciklofosamid/ metotreksat/5-fluorouracil, bleomicin/etoposid/cisplatin ali taksane, imajo večje tveganje za nastanek kognitivnih motenj, prav tako tudi tisti, ki zdravi- la prejemale intratekalno.^{2,3} Na pojavnost kognitivnih motenj vplivajo tudi kumulativni odmerki zdravil ter intenzivnost in trajanje zdravljenja.³ Občutljivost za s kemoterapijo povezano kognitivno oškodovanost lahko povečajo tudi višja starost, poškodbe glave v anamnezi, druge bolezni, mikrozasveki v osrednjem živčevju (predvsem pri raku pljuč), inteligentnost in izobrazba.²² Zanimivi so rezultati sicer majhne študije I/II faze pri bolnicah s karcinomom jajčnikov, ki so prejemale paklitaksel, gemcitabin, karboplatin in filgrastim.²³ Do upada kognitivnih funkcij po zaključku systemskega zdravljenja pri teh bolnicah ni prišlo, samo pri visoko izobraženih udeleženkah je bilo prisotno subjektivno po-

slabšanje spominskih funkcij in zmožnosti koncentracije.²³ Uporaba paklitaksela tudi v eksperimentalni študiji na podganah ni pokazala upada sposobnosti spremljanja kognitivno zahtevnih nalog pri živalih v testni in kontrolni skupini, čeprav so pri živalih, ki so prejele zdravilo, lahko opazili povečano občutljivost na mehanske dražljaje.²⁴

Dejavniki tveganja za pojavljanje in poslabšanje kognitivnih motenj pri hormonskem zdravljenju in imunoterapiji

Hormonsko zdravljenje

Približno dve tretjini bolnic z rakom dojke imata pozitivne hormonske receptorje in prejemata endokrino zdravljenje. Hormonsko zdravljenje s tamoksifenom in raloksifenom, inhibitorji aromataze ali z androgeni, ki zmanjšujejo koncentracije estrogenov in androgenov, lahko dodatno negativno vpliva na kognitivne funkcije.^{1,2,25,26} Ženske z remisijo raka dojke, ki so prejemale hormonsko zdravljenje brez kemoterapije, so imele v primerjavi z zdravimi kontrolami pomembno oškodovane kognitivne funkcije.²⁷ Ženske z rakom dojke, ki so prejemale kemoterapijo in tamoksifen, so imele izrazitejšje kognitivne motnje in zmanjšan metabolizem v bazalnih ganglijah v primerjavi s kontrolno skupino.^{28,29} Shilling in sodelavci so primerjali bolnice, ki so prejemale tamoksifen, anastrozol ali njuno kombinacijo s kontrolami brez raka.³⁰ Bolnice, ki so prejemale hormonsko zdravljenje, so dosegale slabše rezultate na testih besednega spomina in hitrosti procesiranja informacij. V študiji ATAC so podskupino 94 bolnic z invazivnim rakom dojke, ki so prejemale tamoksifen ali anastrozol, v nevropsiholoških testiranjih primerjali s 35 ženskami brez raka dojke.³¹ Med skupinama ni bilo razlik na področju delovnega spomina, pozornosti in vidnega spomina, so pa bolnice dosegale slabše rezultate na testih besednega spomina in psihomotorne hitrosti. Tudi v drugih študijah ugotavljajo, da je pri ženskah z zgodnjim rakom dojke anastrozol povzročal več ko-

gnitivnih motenj kot tamoksifen, predvsem na področju vidnega in besednega učenja ter spomina.^{16,32} Leuprolid in goserelin, ki ju uporabljamo pri zdravljenju raka prostate, sta imela negativne učinke na prostorsko procesiranje in vidni spomin.^{33,34}

Imunoterapija – modifikatorji biološkega odgovora

Vpliv citokinov, cepiv, monoklonskih protiteles, timičnih faktorjev in kolonij stimulirajočih faktorjev na kognitivne sposobnosti ni povsem pojasnjen. V nekaterih kliničnih študijah je zdravljenje z interferonom-alfa poslabšalo reakcijski čas, v nekaterih pa tega vpliva ne opažajo.^{35,36} Nekateri modifikatorji biološkega odgovora lahko povzročajo utrujenost in psihiatrične motnje. Pri zdravljenju z interferonom med 70–100 % bolnikov navaja utrujenost, 15–50 % pa depresijo.¹ Ni dokazano, da bi bila utrujenost neposredno povezana z objektivno dokazanimi kognitivnimi motnjami, temveč le s subjektivnimi občutki slabšega kognitivnega funkcioniranja, medtem ko je izražena depresija v prvih mesecih zdravljenja povezana z nevrovegetativnimi, s čustvenimi in kognitivnimi simptomi.^{1,2} Mehanizem, s katerim interferon povzroča kognitivne učinke, ni znan.^{1,3} Morda deluje prek sprememb endokrinega sistema, motenega uravnavanja neurotransmiterjev ali aktiviranja sekundarnih citokinskih poti.³⁷

Patogeneza s kemoterapijo povezanih kognitivnih motenj

Patogeneze kognitivne oškodovanosti s kemoterapijo zdravljenih bolnikov zaenkrat ne poznamo dobro. Sodelujejo številni dejavniki in mehanizmi, ki neposredno ali posredno vplivajo na osrednji živčni sistem. Že omenjene farmakogenetske razlike lahko opredeljujejo, kako občutljiv je posameznik za kognitivno oškodovanost, povezano s kemoterapijo. Kemoterapevtiki se po toksičnosti medsebojno razlikujejo. Večina jih skozi krvno-možgansko pregrado ne prehaja v večjih koncentracijah, zaradi bioloških dejavnikov pa se lahko spremeni genska variabilnost transporterjev, kar omo-

goča vstop kemoterapevtikov v osrednje živčevje, kjer lahko že minimalne koncentracije poškodujejo možgansko strukturo in vodijo do kognitivnih motenj.² Metotreksat, 5-fluorouracil, karmustin, cisplatin in citarabin lahko povzročajo neposredno nevrotoksično okvaro osrednjega živčevja in kognitivne motnje zaradi poškodb mikroglije, oligodendrocitov, nevronske aksonov, demielinizacije in sprememb v nevrotransmitterskem ravnovesju, 5-fluorouracil pa še dodatno poškoduje mielin.^{1,37,38}

V večini kliničnih študij, v katerih so preučevali poslabšanje kognitivnih funkcij pri bolnikih, zdravljenih s kemoterapijo, so bolnikom dajali kombinacijo citostatikov, pogosto tudi skupaj s hormonskim zdravljenjem, modifikatorji biološkega odgovora in obsevanjem. Težko je torej določiti značilnosti učinkovanja posameznih citostatikov na kognitivno funkcioniranje pri posameznih bolnikih;²⁴ eksperimentalne študije na živalih pa so vendarle pokazale kognitivno oškodovanost tako pri kombiniranem zdravljenju kot tudi pri monokemoterapiji. Pri uporabi ciklofosfamida in doksorubicina ugotovljajo oškodovanost pri učenju in spominu, ki je povezana s spremembami v hipokampusu³⁹; monokemoterapija z metotreksatom je povzročila upad funkcij hipokampusu, najverjetneje zaradi negativnega in od odmerka odvisnega učinka na proliferacijo hipokampusovih celic.⁴⁰

Sekundarne hormonske spremembe zaradi menopavze, povzročene s kemoterapijo, lahko pri ženskah neposredno vplivajo na njihove kognitivne funkcije, saj se zmanjša raven nevroprotektivnih estrogenov. Na kognitivne funkcije lahko negativno vpliva tudi povečan oksidativni stres, saj lahko kemoterapija zmanjša antioksidantno zmogljivost in povzroča točkaste mutacije v mitohondrijski DNA, kar vodi v kognitivni upad.⁴¹

Anemija je pogosta posledica kemoterapije in lahko zaradi zmanjšanja možganske oksigenacije negativno vpliva na kognitivne funkcije, predvsem na vidni spomin in izvršitvene funkcije.⁴²

Spremenjeno imunsko uravnavanje zaradi kemoterapije ali rakave bolezni in posledično sproščanje vnetnih citokinov, ki

prehajajo krvno-možgansko pregrado (interleukin-1, interleukin-6 in tumorski nekrotični faktor alfa), morda poslabšata kognitivno funkcioniranje, vendar trdnih dokazov za to še nimamo.²

S kemoterapijo so lahko povezane strukturne možganske spremembe, ki v glavnem zajemajo belo možganovino.¹ Na MRI je Soussain s sodelavci opazoval spremembe periventricularne bele substance, razširitev ventriklov in kortikalno atrofijo, vendar brez zanesljive povezave s kognitivnimi motnjami.⁴³ Nekatera zdravila, predvsem metotreksat in karmustin, povzročajo levkoencefalni sindrom.⁴⁴ Silverman je s sodelavci pri ženskah, ki so pred 5–10 leti prebolele raka dojke, s PET ugotavljal povečano aktiviranje levega spodnjega frontalnega girusa in zadnjih predelov malih možganov.²⁸ Inagaki s sodelavci je pri preživelih bolnicah z rakom dojke ugotavljal izgubo bele in sive substance v številnih možganskih predelih (prefrontalno, hipokampalno in parahipokampalno) eno leto po zdravljenju.⁴⁵ Podobno izgubo bele in sive možganovine so opazovali tudi v drugih študijah, vendar povezava s kemoterapijo in kognitivnimi motnjami še ni natančno opredeljena.²⁵

Terapevtski pristopi h kognitivnim motnjam, povezanim s kemoterapijo

Z dokazi podprte smernice za obravnavo s kemoterapijo povezanih kognitivnih motenj so šele v povojih, saj je na tem področju še premalo kontroliranih kliničnih študij⁹ in jih še niso izdale niti tako pomembne ustanove, kot je ameriški National Cancer Institute (NCI).

Trenutno le za nekaj zdravil vemo, da imajo določene nevroprotektivne učinke. Zdravljenje s psihostimulansom modafinilom morda izboljša nekatere vidike kognitivnega funkcioniranja pri preživelih bolnikih z rakom.^{46,47} Za metilfenidat, drugo psihostimulatorno zdravilo, ki ga sicer podobno kot modafinil uporabljamo pri zdravljenju hiperkinetičnega sindroma, je znano, da izboljša kognitivni upad pri otrocih z rakom in pri bolnikih z možganskimi tumorji.⁴⁸

Rezultati učinkovitosti v zdravljenju kognitivnega upada bolnikov s kemoterapijo niso enoznačni, saj je v nekaterih študijah metilfenidat izboljšal le utrujenost, ne pa s kemoterapijo povezanih kognitivnih motenj.^{49,50} Naltrekson (antagonist μ -opioidnih receptorjev) se je izkazal za učinkovitega pri lažanju nevtroksičnih učinkov zaradi interferona pri bolnikih s hematološkimi vrstami raka, pri bolnikih z melanomom, ki so prejeli interferon, pa je bil paroksetin učinkovit pri zdravljenju depresije.^{51,52} Znano je, da lahko antioksidanti, predvsem vitamin E v visokih odmerkih, zaradi vpliva na proste radikale preprečujejo kognitivni upad.⁵² Ker sistemska kemoterapija rakavih boleznih povzroča sproščanje prostih radikalov in vpliva na holinergične projekcije v možganih, bi vitamin E morda lahko bil učinkovit tudi pri zaščiti kognitivnih funkcij bolnikov z rakom v remisiji.² Glede na negativni vpliv vnetnih odgovorov na celično plastičnost, nevrogenezo in kognitivne funkcije bi hipotetična uporaba protivnetnih zdravil skupaj s klasično rehabilitacijo lahko do določene mere pozitivno vplivala na kognitivno oškodovanost.³

Trenutno obstaja zelo malo ali skorajda nič specifičnih kognitivno-vedenjskih pristopov pri obravnavi kognitivne oškodovanosti preživelih bolnikov z rakom. Nekateri delno uspešni kognitivno-vedenjski pristopi so podobni tistim pri možganski kapi in pri poškodbah glave.⁵³ Ti omogočajo bolnikom, da uporabljajo strategije za spoprijemanje s stresom in za njegovo zmanjšanje, s čimer prispevajo k izboljšanju kakovosti življenja. Ferguson s sodelavci pa je razvil kratek (samo štirje obiski in telefonsko sledenje) vedenjsko-kognitivni pristop (*angl.* Memory and Attention Adaptation Training, MAAT), ki pri preživelih bolnikih z rakom preko kompenzatornih strategij skuša zmanjšati vpliv kognitivnih težav na njihovo vsakodnevno delovanje.^{54,55} To ni klasični kognitivno-vedenjski trening in je šele v fazi razvoja. Usmerjen je v osvojitve novih vedenjskih in kognitivnih vzorcev, ki kompenzirajo tiste, ki so oškodovani, npr. učenje novih postopkov za izvajanje tistih nalog, pri katerih je potreben besedni spomin.⁵⁵

Potrebne so pozitivne spodbude in psihoedukacija. Bolniki lahko sami izvajajo enostavne kognitivne treninge, kot so reševanje križank, branje, relaksacija, telesna dejavnost in meditacija,^{25,56} svetujemo pa jim tudi, da uporabljajo koledarje, beležke, listke z opomniki, hkrati naj izvajajo samo eno dejavnost, ukvarjajo naj se z novimi hobiji, pazijo na hidriranost ter pravilno prehrano. Prav tako jim svetujemo, da se izogibajo pretiranemu razmišljanju in obremenitvi zaradi teh težav, posebno če jih opažajo le sami, okolica pa ne.

Pomembna težava pri ocenjevanju kognitivne oškodovanosti pri kemoterapiji je upad kognitivnih sposobnosti, ki je lahko povezan s starostjo.⁵⁷ Pri starejših, ki so večina prejemnikov kemoterapije, kognitivne sposobnosti gotovo niso izenačene. S starostjo povezana kognitivna oškodovanost se pojavlja tudi pri osebah, ki kemoterapije ali kakšne druge vrste zdravljenja raka niso prejemale.⁵⁸ Tako bodo šele nadaljnje raziskave kognitivnih motenj ob kemoterapiji omogočale njihovo boljše razumevanje in učinkovitejše zdravljenje.

Zaključek

Pri zdravljenju raka je kemoterapija eden izmed temeljnih terapevtskih pristopov. Njeni neželeni učinki so številni in z novimi spoznanji se jim pridružujejo tudi kognitivne motnje, ki so za mnoge bolnike lahko zelo stresne in dodatno negativno vplivajo na kakovost življenja, delovno in socialno udejstvovanje oz. na celotno vsakodnevno delovanje. Boljše razumevanje kognitivnih motenj in njihovega zdravljenja bo v prihodnosti vplivalo na optimizacijo individualnega zdravljenja in na rehabilitacijo. Že sedaj pa moramo slišati, razumeti in nevropsihološko oceniti tiste bolnike, ki zaradi teh težav težijo za izrazito neučinkovitim vsakodnevnim funkcioniranjem, ter jim pomagati z enostavnimi kognitivnimi vajami in nasveti, vse dokler ne bodo sprejete z dokazi podprte smernice za prepoznavanje in obravnavo tovrstnih motenj.

Literatura

1. Wefel JS, Witgert ME, Meyers CA. Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Neuropsychol Rev* 2008; 18: 121–31.
2. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either called »chemobrain« or »chemofog«, the long-term chemotherapy-induced cognitive decline in cancer survivors is real. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41: 126–39.
3. Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008; 13: 1285–95.
4. Boykoff N, Moieni M, Subramanian SK. Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* 2009; 3: 223–32.
5. Wefel JS, Lenzi R, Theriault R, Davis RN, Meyers CA. The cognitive sequelae of standard dose adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer* 2004; 100: 2292–99.
6. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblast leukemia. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15: 603–30.
7. Shilling V, Jenkins V, Morris R, Deutsch G, Bloomfield D. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer – preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast* 2005; 14: 142–50.
8. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 2008; 19: 623–9.
9. 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.
10. 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.
11. Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreinberg R, Beck T, Bauerfiend I, Münzel K. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 2007; 109: 1905–13.
12. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Supp Care Cancer*; e-pub 2010.
13. Hurria A, Rosen C, Hudis C, Zuckerman E, Panageas KS, Lachs M, et al. Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 926–31.
14. Jansen CE, Dodd MJ, Miaskowski CA, Dowling GA, Kramer J. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psychooncology* 2008; 17: 1189–95.
15. Bender CM, Sereika SM, Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK, Ryan CM. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15: 422–30.
16. Collins B, Mackenzie J, Stewart A, Bielawski C, Verma S. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology* 2009; 18: 134–41.
17. Meyers CA, Byrne KS, Komaki R. Cognitive deficits in patients with small cell lung cancer before and after chemotherapy. *Lung Cancer* 1995; 12: 231–5.
18. Omuro AM, Ben-Porat LS, Panageas KS, Kim AK, Correa DD, Yahalom J, et al. Delayed neurotoxicity in primary central nervous system lymphoma. *Arch Neurol* 2005; 62: 1595–1600.
19. Duffner PK. The long term effects of chemotherapy on the central nervous system. *J Biol* 2006; 5: 21.
20. Heflin LH, Meyerowitz BE, Hall P, Lichtenstein P, Johansson B, Pedersen NL, Gatz M. Cancer as a risk for long-term cognitive deficits and dementia. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 854–6.
21. Roe CM, Behrens MI, Xiong C, Miller JP, Morris JC. Alzheimer disease and cancer. *Neurology* 2005; 64: 895–98.
22. Vardy J, Tannock I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007; 63: 183–202.
23. Hensley ML, Correa DD, Thaler H, Wilton A, Venkatraman E, Sabbatini P, et al. Phase I/II study of weekly paclitaxel plus carboplatin and gemcitabine as first-line treatment of advanced-stage ovarian cancer: pathologic complete response and longitudinal assessment of impact on cognitive functioning. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 207–7.
24. Boyette-Davis JA, Fuchs PN. Differential effects of paclitaxel treatment on cognitive functioning and mechanical sensitivity. *Neurosci Lett* 2009; 453: 170–4.
25. Schneiderman B. Hippocampal volumes smaller in chemotherapy patients. *Lancet Oncol* 2004; 5: 202.
26. Green HJ, Pakenham KI, Headley BC, Yaxley J, Nicol DL, Mactaggart PN, et al. Altered cognitive function in men treated for prostate cancer with luteinizing hormone-releasing hormone analogues and cytoproterone acetate: a randomized controlled trial. *BJU Int* 2002; 90: 427–32.
27. Jenkins V, Shilling V, Fallowfield L, Howell A, Hutton S. Does hormone therapy for the treatment of breast cancer have a detrimental effect on memory and cognition? A pilot study. *Psychooncology* 2004; 13: 61–6.
28. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, Ali J, Pio BS, Abraham L, et al. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5–10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 103: 303–11.
29. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, Abraham L, Greendale GA. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 955–69.

30. Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L, Howell A. The effects of hormone therapy on cognition in breast cancer. *J Ster Biochem Mol Biol* 2003; 86: 405–12.
31. Agrawal K, Onami S, Mortimer JE, Kumar Pal S. Cognitive changes associated with endocrine therapy for breast cancer. *Maturitas* 2010; 67: 209–14.
32. 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.
33. Salminen EK, Portin RI, Koskinen AI, Helenius HY, Nurmi MJ. Estradiol and cognition during androgen deprivation in men with prostate carcinoma. *Cancer* 2005; 103: 1381–7.
34. Salminen EK, Portin RI, Korpela J, Backman J, Parvinen LM, Helenius H, et al. Androgen deprivation and cognition in prostate cancer. *Br J Cancer* 2003; 89: 971–6.
35. Scheibel RS, Valentine AD, O'Brien S, Meyers CA. Cognitive dysfunction and depression during treatment with interferon alpha and chemotherapy. *J Neuropsychiat Clin Neurosci* 2004; 16: 1–7.
36. Bender CM, Yasko JM, Kirkwood JM, Ryan C, Dunbar-Jakob R, Zullo T. Cognitive function and quality of life in interferon therapy for melanoma. *Clin Nurs Res* 2000; 9: 352–63.
37. Schaefer M, Engelbrecht MA, Gut O, Fiebich BL, Bauer J, Schmidt F, et al. Interferon alpha (IFN- α) and psychiatric syndromes: a review. *Progr Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 731–46.
38. Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol* 2006; 5: 22.
39. MacLeod JE, DeLeo JA, Hickey WF, Ahles TA, Saykin AJ, Bucci DJ. Cancer chemotherapy impairs contextual but not cue-specific fear memory. *Behav Brain Res* 2007; 181: 168–72.
40. Seigers R, Schagen SB, Beerling W, Bogerd W, van Tellingen O, van Dam FS, et al. Long-lasting suppression of hippocampal cell proliferation and impaired cognitive performance by methotrexate in rat. *Behav Brain Res* 2008; 186: 168–75.
41. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 192–201.
42. Heras P, Argyriou AA, Papapetropoulos S, Karagiannis S, Argyriou K, Mitsibounas D. The impact of weekly dosing of epoetin alfa on the haematological parameters on the quality of life of anaemic cancer patients. *Eur J Cancer Care (Engl)* 2005; 14: 108–12.
43. Soussain C, Ricard D, Fike RJ, Mazeron J-J, Psimaras D, Delattre J-Y. CNS complications of radiotherapy and chemotherapy. *Lancet* 2009; 374: 1639–51.
44. Newton HB. Intra-arterial chemotherapy of primary brain tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2005; 6: 519–30.
45. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawa Y, Nakano T, Akechi T, et al. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007; 109: 146–56.
46. Kohli S, Fisher SG, Tra Y, Adams MJ, Mapstoned ME, Wesnes KA, et al. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* 2009; 115: 2605–16.
47. Pigeau R, Naitoh P, Buguet A, McCann C, Baranski J, Taylor M, et al. Modafinil, d-amphetamine and placebo during 64 hours of sustained mental work. I. Effects on mood, fatigue, cognitive performance and body temperature. *J Sleep Res* 1995; 4: 212–28.
48. Fardell JE, Vardy J, Johnston IN, Winocur G. Chemotherapy and cognitive impairment: treatment options. *Clin Pharmacol Ther* 2011; 90: 366–76.
49. Mar Fan GH, Clemons M, Xu W, Chemerynsky I, Yi QL, Xu W, et al. A randomised, placebo controlled, double-blind trial of the effects of d-methylphenidate on fatigue and cognitive dysfunction in women undergoing adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Support Care Cancer* 2008; 16: 577–83.
50. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, Zeldis J, Faleck H, Yu Z, Manning D. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 650–62.
51. Valentine AD, Meyers CA, Talpaz M. Treatment of neurotoxic side effects of interferon-alpha with naltrexone. *Cancer Invest* 1995; 13: 561–6.
52. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, Manatunga AK, Penna S, Goodkin RS, et al. Paroxetine for the prevention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344: 961–6.
53. Wilson B. Neuropsychological rehabilitation. *Ann Rev Clin Psychology* 2008; 4: 141–62.
54. Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Mott LA. Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psychooncology* 2007; 16: 772–77.
55. Ferguson RJ, McDonald BC, Rocque MA, Furstenberg CT, Horrigan S, Ahles TA, Saykin AJ. Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial. *Psychooncology* 2012; 21: 176–86.
56. Biegler KA, Chaoul A, Cohen L. Cancer, cognitive impairment, and meditation. *Acta Oncologica* 2009; 48: 18–26.
57. Giambra LM, Arenberg D, Kawas C, Zonderman AB, Costa PT Jr. Adult life span changes in immediate visual memory and verbal intelligence. *Psychol Aging* 1995; 10: 123–39.
58. Lee GD, Longo DL, Wang Y, Rifkind JM, Abdul-Raman L, Mamczarz JA, et al. Transient improvement in cognitive function and synaptic plasticity in rats following chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 198–205.