

Mentalny trening aktywizujący w funkcjonowaniu poznawczym pacjentów onkologicznych poddawanych radioterapii – badania pilotażowe

Mental activation training in cognitive functioning of cancer patients undergoing radiation therapy – pilot study

Alina Żurek¹, Grzegorz Żurek², Anna Serweta², Łukasz Trembecki³, Kamila Majchrzak⁴, Adam Maciejczyk⁵

¹Zakład Psychologii Klinicznej i Zdrowia, Instytut Psychologii, Uniwersytet Wrocławski

²Zakład Neurokognitywistyki, Akademia Wychowania Fizycznego we Wrocławiu

³Zakład Radioterapii, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

⁴Dział Psychologii, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

⁵Klinika Radioterapii, Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu, Dolnośląskie Centrum Onkologii we Wrocławiu

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2021; 16, 1–2: 41–51

Autor do korespondencji:

dr Alina Żurek

Zakład Psychologii Klinicznej i Zdrowia

Instytut Psychologii

Uniwersytet Wrocławski

ul. Dawida 1, 50-527 Wrocław

tel. +71 367 20 10 w. 121

e-mail: alina.zurek@uwr.edu.pl

Streszczenie

Wstęp: Współczesne badania dowodzą występowania zaburzeń poznawczych (*cognitive impairment* – CI) u pacjentów onkologicznych poddawanych radioterapii. Uzasadnia to włączanie treningów poznawczych jako interwencji mających na celu zminimalizowanie ryzyka występowania wczesnych oraz późnych CI związanych z leczeniem.

Cel badań: Wstępna ocena stosowania mentalnego treningu aktywizującego (*mental activating training* – MAT) oraz wskazanie czynników ryzyka i szans realizacji badań funkcji poznawczych pacjentów poddawanych radioterapii.

Materiał i metody: Do projektu włączono dziesięciu pacjentów onkologicznych z diagnozą nowotworu spoza ośrodkowego układu nerwowego, bez objawów zaburzeń poznawczych, skierowanych na radioterapię z równoległą interwencją MAT. Trzech pacjentów (P) zgłosiło się na badania końcowe po odbytym leczeniu i treningu MAT. Wykorzystano wybrane miary funkcji poznawczych: *Kolorowy test połączeń* (*Color Trails Test* – CTT), *Test fluencji słownej* (*Verbal Fluency Test*, COWAT), test CORSI oraz *Skalę postrzeganego stresu* (*Perceived Stress Scale* – PSS-10).

Wyniki: Po czterech (P1), pięciu (P2) i trzech (P3) tygodniach radioterapii oraz MAT nie zaobserwowano obniżenia wyników w wybranych miarach funkcji wykonawczych, uwagi i pamięci u P1 i P2. Ponadto u P1 wynik uzyskany w teście służącym do oceny funkcji werbalnych się obniżył, a u P3 odnotowano poprawę większości wyników. Zdiagnozowano także kilka psy-

Abstract

Introduction: Currently research shows the occurrence of cognitive disorders (CI) in cancer patients undergoing radiation therapy. This justifies the implementation of cognitive training during its duration as interventions of minimizing the risk of early and late CI after treatment.

Aim of the study: To perform preliminary assessment of the use of mental activation training (MAT) and identify risk factors and opportunities for studies of selected cognitive functions in patients undergoing radiotherapy. **Material and methods:** Ten oncological patients with a diagnosis of cancer from outside the central nervous system (CNS), without symptoms of cognitive disorders, referred to radiotherapy with simultaneous intervention of MAT were included in the project. Three patients (P) applied for final examinations after medical treatment and MAT training. Selected measures of cognitive functions were used: Color Trails Test (CTT), Verbal Fluency Test (COWAT), Corsi Block-Tapping Task (CBT), and Perceived Stress Scale (PSS-10).

Results: After four (P1), five (P2) and three (P3) weeks of radiotherapy and MAT there was no decrease in results in selected measures of executive functions, attention and memory in P1 and P2. Moreover, in P1 the verbal function test score decreased, while in P3 most of the results improved. Several psychological and environmental factors influencing the study and drop out of seven patients from the project were also noted.

Conclusions: The presented results of the pilot study are a justification and preparation for a randomized,

chologicznych i środowiskowych czynników mających wpływ na przebieg badań i rezygnację siedmiu pacjentów z uczestnictwa w projekcie.

Wnioski: Przedstawione wyniki pilotażu stanowią uzasadnienie i przygotowanie do kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją, którego celem będzie ocena skuteczności treningu poznawczego w zakresie utrzymania lub poprawy poziomu funkcji poznawczych u pacjentów poddawanych radioterapii.

Słowa kluczowe: funkcje poznawcze, trening MAT, nowotwór, radioterapia.

controlled clinical trial to test the effectiveness of cognitive training in maintaining or improving the level of cognitive function in patients undergoing radiation therapy.

Key words: cognitive functions, MAT, cancer, radiation therapy.

Wstęp

Zaburzenia poznawcze u chorych onkologicznie

W ostatniej dekadzie wzrosła liczba publikacji poświęconych zaburzeniom poznawczym po leczeniu przeciwnowotworowym (Allen i wsp. 2018; Cerulla i wsp. 2010). Leczenie chemio- i radioterapeutyczne towarzyszące diagnozie nowotworu powoduje następstwa w funkcjonowaniu poznawczym w postaci albo subiektywnie odczuwanego pogorszenia zdrowia mentalnego, albo potwierdzonych wynikami obiektywnych miar neuropsychologicznych zaburzeń poznawczych (*cognitive impairment* – CI) (Bender i Merriam 2014; Quesnel i wsp. 2009; Li i Cayenberghs 2018). Ostatnie lata dowiodły, że CI mogą być następstwem diagnozy i leczenia nowotworów ośrodkowego układu nerwowego (OUN) oraz innych niż z OUN, m.in. guzów litych pochodzących z piersi, jelita grubego lub prostaty oraz nowotworów hematologicznych, tj. białaczki lub chłoniaka. Szacuje się, że częstość występowania CI w przypadku nowotworów OUN sięga 90% (Vardy i Tannock 2014), a dla innych niż z OUN – nawet 75% (Allen i wsp. 2018). U ok. 25% osób wyleczonych CI występują do 20 lat po ukończeniu leczenia (Koppelmans i wsp. 2012; Ahles i wsp. 2012). Objawy CI związane z nowotworami OUN zależą od lokalizacji i resekcji chirurgicznej guza wraz z marginesem otaczającej go tkanki, jak również radioterapii określonych obszarów mózgu powodującej deficyty poznawcze bezpośrednio związane z obszarem napromieniania. Globalne zaburzenia poznawcze mogą też wynikać z radioterapii całego mózgu lub dokanałowej chemioterapii. Dotkliwość CI związanych z nowotworami OUN jest zatem bezpośrednio uzależniona od objętości i lokalizacji tkanki zajętej przez guz oraz obszaru leczonego chemio- lub radioterapią, jak również od resekcji chirurgicznej guza wraz z marginesem (Allen i wsp. 2018). Z kolei CI niezwiązane z OUN zazwyczaj mają bardziej

subtelny charakter. Skargi dotyczą najczęściej spowolnienia procesów myślenia, trudności z koncentracją, kłopotów z pamięcią świeżą, wyszukiwaniem słów oraz planowaniem zadań i zarządzaniem wieloma zadaniami (Myers 2013). Zgłaszane problemy są jednak potwierdzone wynikami obiektywnych neuropoznawczych miar w domenach pamięci krótkotrwałej (roboczej), uwagi oraz koncentracji, szybkości przetwarzania informacji, wizualizacji przestrzennej oraz funkcjach wykonawczych (McGinty i wsp. 2014).

Zaburzenia poznawcze a radioterapia

Dotychczasowe doniesienia na temat występowania zaburzeń funkcji poznawczych u pacjentów onkologicznych w wyniku leczenia odnoszą się głównie do stosowania chemioterapii, zdarza się jednak, że wnioski wysuwane są na podstawie wyników badań pacjentów objętych leczeniem skojarzonym, w tym radioterapią, lub na podstawie badań pacjentów poddawanych tylko radioterapii (Donovan i wsp. 2005; Kesler i wsp. 2013; Kohli i wsp. 2007). W związku z miejscowym charakterem oddziaływania radioterapii możliwe zaburzenia funkcji poznawczych do niedawna były przypisywane tylko leczeniu w obszarze głowy oraz szyi, co ma bezpośrednie przełożenie na OUN (Hui i Bernstein 2011). Ponadto napromienianie promieniowaniem X jest uważane za mniej inwazyjne ze względu na miejscowy charakter oddziaływania na organizm. Z tej przyczyny doniesienia na temat zaburzeń poznawczych u pacjentów poddawanych jedynie tej formie leczenia często były pomijane (Kohli i wsp. 2007; Hui i wsp. 2011). Mimo że brakuje jednoznacznych doniesień o występowaniu negatywnych efektów poznawczych oraz czasie ich trwania u chorych poddawanych radioterapii (Shibayama i wsp. 2014; Browall i wsp. 2008), nie należy ignorować wyników, które dowodzą istnienia zaburzeń. Geinitz i wsp. (2001), Janaki i wsp. (2010) oraz Marchand i wsp. (2010) wykazali najpierw obniżenie poziomu funkcji poznawczych, a następnie powrót do normy,

jeszcze podczas radioterapii lub krótko po jej zakończeniu. Według innych autorów zaburzenia poznawcze utrzymują się do kilku miesięcy, a nawet lat po zakończeniu terapii (Quesnel i wsp. 2009; Jim i wsp. 2009; Kohli i wsp. 2007; Noal i wsp. 2011; Phillips i wsp. 2012). Z badań Kohli i wsp. (2007) wynika, że przebieg CI u osób poddanych radioterapii jest mniej ostry niż u pacjentów otrzymujących chemioterapię, biorąc pod uwagę średnią nasilenia objawów. Nie do końca znany jest mechanizm powstawania CI po radioterapii. W badaniach przeprowadzonych zarówno na zwierzętach (Feiock i wsp. 2016), jak i na ludziach (Shibayama i wsp. 2014) wykazano szkodliwe oddziaływanie radioterapii na funkcje poznawcze na poziomie komórkowym. Kilka badań sugeruje (Myers 2008; Meyers i wsp. 2005; Ishikawa i wsp. 2012), że nawet miejscowa radioterapia wywołuje stany zapalne i podwyższony poziom cytokin prozapalnych w układzie krążenia. Dwa badania kliniczne wykazały związek między krążącymi cytokinami prozapalnymi a zaburzeniami poznawczymi u pacjentów z chorobą nowotworową, a ponadto dowiodły, że spośród wielu cytokin prozapalnych jedynie stężenie interleukiny 6 (IL-6) korelowało ujemnie z funkcjami poznawczymi (Meyers i wsp. 2005) lub z domeną poznawczą w wymiarze jakości życia (*quality of life* – QOL) (Ishikawa i wsp. 2012). Potwierdziły to badania Shibayama i wsp. (2014), w których w grupie 105 pacjentów z rakiem piersi poddanych miejscowej radioterapii wykazano znacznie niższy poziom werbalnej pamięci roboczej, za pośrednictwem większego stężenia IL-6 w osoczu, mierzonej rok po leczeniu operacyjnym piersi w stosunku do nienapromienianej grupy kontrolnej ($n = 54$). Okazuje się, że u pacjentów z rakiem piersi z uzupełniającą regionalną radioterapią mogą występować zaburzenia funkcji poznawczych nawet kilka miesięcy po zakończeniu leczenia. Związek między terapią a zaburzeniami poznawczymi może być zatem częściowo mediowany przez zwiększenie stężenia IL-6 w osoczu. Przedstawione wyniki badań uzasadniają wprowadzenie interwencji poznawczych towarzyszących leczeniu radioterapeutycznemu w grupie pacjentów onkologicznych.

Poznawcze programy interwencyjne

Rozpoznanie czynników ryzyka wystąpienia CI, jak również objawów zaburzeń poznawczych u pacjenta jest podstawą włączenia go do programów interwencyjnych skupionych na utrzymaniu funkcji poznawczych oraz zapobieganiu dalszemu postępowaniu zmian (Ferguson

i wsp. 2012; Phillips i wsp. 2012). W tym celu wykorzystywane są różne poznawcze metody terapeutyczne, takie jak trening MAAT (*Memory and Attention Adaptation Training*), ćwiczenia *C-Car and Strategy Training*, metoda redukcji stresu MSBR (*Mindfulness-Based Stress Reduction*) i polski system RehaCom (za: Bury 2015). Ze względu na wzrost liczby osób, które przeszły chorobę nowotworową, na uwagę zasługuje poznawcza profilaktyka pierwotna i rehabilitacja poznawcza. Nie brakuje badań potwierdzających skuteczność interwencji poznawczych u osób z nowotworami mózgu (Gehring i wsp. 2009; Hassler i wsp. 2010; Zucchella i wsp. 2013; Miotto i wsp. 2013), jak również badań wśród chorych z nowotworami spoza OUN. W drugim przypadku grupą cieszącą się szczególnie zainteresowaniem badaczy, jeśli chodzi o skuteczność interwencji poznawczych, są chorzy na raka piersi (Ferguson i wsp. 2007; Ferguson i wsp. 2012; Poppelreuter i wsp. 2009; Von i wsp. 2012; Damholdt i wsp. 2016; Kesler i wsp. 2013; Ercoli i wsp. 2015). Chociaż badania pokazały, że trening poznawczy u osób, które przeszły leczenie z powodu raka piersi i u których nie stwierdzono zmian przerzutowych (Poppelreuter i wsp. 2009; Von i wsp. 2012; Damholdt i wsp. 2016; Kesler i wsp. 2013), jest akceptowalną interwencją z obiecującymi wynikami, to jednak potrzebne są kolejne badania, które pozwolą zrozumieć trwałość uzyskanych efektów.

Celem badań była wstępna ocena stosowania nowatorskiego w obszarze onkologii mentalnego treningu aktywizującego (*mental activating training* – MAT; Lehl i Sturm 2015) oraz czynników ryzyka i szans realizacji badań funkcji poznawczych u pacjentów poddawanych radioterapii.

Materiał i metody

Uczestnicy i projekt badań

Projekt badań uzyskał pozytywną opinię Komisji Bioetyki Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu. Uczestnikami byli pacjenci Dolnośląskiego Centrum Onkologii. Do badań kwalifikował lekarz radiolog podczas pierwszej wizyty i planowania leczenia. Kryteriami włączenia były: 1) kwalifikacja pacjenta do radioterapii, 2) brak historii chemioterapii oraz leczenia skojarzonego z chemioterapią, 3) diagnoza nowotworu płuc, piersi lub prostaty, 4) brak rozpoznania klinicznie znaczących zaburzeń poznawczych lub chorób z objawami zaburzeń poznawczych; podczas wywiadu anamnestycznego przeprowadzonego w trakcie badania wstępnego stan psychiczny

badanych został oceniony jako dobry lub bardzo dobry, zostali uznani za będących w pełnym kontakcie logiczno-słownym, zorientowani co do miejsca i czasu, bez historii leczenia psychiatrycznego i neurologicznego, niezgłaszający subiektywnych zaburzeń poznawczych, 5) pozytywne rokowanie medyczne. Udział w projekcie zaproponowano dziesięciu osobom w wieku 40–74 lat, trzem mężczyznom z nowotworem płuc bądź prostaty i siedmiu kobietom z diagnozą nowotworu piersi. Przedstawiono im cele badań, projekt interwencji oraz przewidywane trzy etapy badań psychologicznych. Wszystkie osoby wyraziły pisemną zgodę na udział w projekcie. Pacjenci zakwalifikowani do udziału w projekcie byli leczeni ambulatoryjnie. Czas trwania naświetlań i towarzyszącego radioterapii poznawczego projektu treningowego był zróżnicowany i wynosił od 3 do 6 tygodni. Autorzy założyli zatem badanie wstępne oraz dwa badania kontrolne – po zakończeniu naświetlań i interwencji oraz po kolejnych 6 tygodniach. Chciano w ten sposób poznać możliwy odległy efekt treningu poznawczego. Do pierwszego badania psychologicznego zgłosiło się dziesięć osób, do drugiego trzy, a do trzeciego tylko jedna. Poniżej znajduje się krótki opis leczenia każdego z trzech pacjentów, którzy wzięli udział w pierwszym i drugim (P1, P2 i P3) oraz trzecim badaniu (P3).

Pacjent 1, kobieta, 47 lat, wykształcenie wyższe, była poddawana radioterapii konformalnej (3D) fot. 6 MeV na obszar: piersi prawej do $D = 45 \text{ Gy}/20 \text{ fr}$ ($d/\text{fr} = 2,25 \text{ Gy}$), łoży po usuniętym guzie piersi prawej do $D_c = 50 \text{ Gy}/20 \text{ fr}$ ($d/\text{fr} = 2,5 \text{ Gy}$). Czas leczenia wynosił 4 tygodnie. Pacjent 2, mężczyzna, 74 lata, wykształcenie podstawowe, był poddawany radioterapii techniką IGRT fot. 6 MeV na obszar gruczołu krokowego do $D_c = 50 \text{ Gy}/25 \text{ fr}$ w skojarzeniu z następczą brachyterapią do $D_c = 15 \text{ Gy}/1 \text{ fr}$. Czas leczenia wynosił 5 tygodni. Pacjent 3, kobieta, 64 lata, wykształcenie wyższe, była poddawana teleradioterapii konformalnej z liczbą frakcji 16. Obszar napromieniania to pierś lewa, zastosowano technikę hybrydową 3D/RAPID ARC, promienie jonizujące o energii 6 MeV. Dawka całkowita wynosiła 42,56 Gy, dawka frakcyjna 2,66 Gy, a czas leczenia 3 tygodnie.

Pozostałych siedmiu uczestników projektu nie zdecydowało się na drugie i trzecie badanie psychologiczne lub nie zgłosiło się do psychologa w ostatnim dniu naświetlań. Osoby, które zrezygnowały z drugiego badania, poinformowały o tym lekarza lub psychologa (cztery osoby), a swoją decyzję uzasadniały zmęczeniem wyni-

kającym z poddania się w tym dniu wcześniejszemu naświetlaniu, niekorzystnymi warunkami pogodowymi lub potrzebą jak najszybszego opuszczenia szpitala i powrotu do domu. Dwoje z nich skarżyło się na odczyn popromienny wynikający ze zwiększonego wydzielania potu w upalne dni lata, w których odbywało się napromienianie. U dwóch innych osób stwierdzono podwyższoną temperaturę ciała, często występującą u pacjentów poddawanych naświetlaniom, oraz wynikające z tego ogólny dyskomfort i złe samopoczucie. Z uwagi na brak kontaktu z psychologiem pozostałych trzech pacjentów w ostatnim dniu pobytu w szpitalu nie poznano rzeczywistej przyczyny ich nieobecności.

Metody badań

W badaniach wykorzystano trzy narzędzia do pomiaru poziomu funkcji poznawczych (CTT, COWAT, CORSI), jedną miarę stanu psychicznego (PSS-10) oraz obserwację i wywiad z pacjentem w celu uzyskania informacji na temat zainteresowania uczestników ćwiczeniami oraz ewentualnych trudności w wykonywaniu zadań treningowych. Poniżej zamieszczono krótki opis zastosowanych metod.

Kolorowy test połączeń (Color Trails Test – CTT), w opracowaniu Łojek i Stańczak (2012, Pracownia Testów Psychologicznych) – bada uwagę i funkcje wykonawcze. Składa się z dwóch części CTT-1 i CTT-2, każda mierzy nieco odmienne funkcje: CTT-1 – celowe przeszukiwanie wzrokowe materiału, utrzymywanie i przerzutność uwagi oraz zdolności grafomotoryczne, a CTT-2 – dodatkowo podzielność uwagi, sekwencyjne przetwarzanie informacji oraz monitorowanie własnego zachowania. Test stanowi bardzo czułe narzędzie do wykrywania zaburzeń funkcji wykonawczych i procesów uwagi spowodowanych przyczynami psychiatrycznymi i neurologicznymi. Z uwagi na obecność równoważnych wersji A, B, C i D z powodzeniem może być stosowany w badaniach podłużnych. W projekcie został wykorzystany przed i po interwencji u P1 i P2, a u P3 dodatkowo do pomiaru po 6 tygodniach.

Test fluencji słownej (Controlled Oral Word Association Test – COWAT) (Borkowski i wsp. 1967; Lezak i wsp. 2004) – bada poziom płynności słownej rozumianej jako umiejętny dobór słów zakodowanych w wyniku doświadczeń językowych (Łuczywek i Fersten 2008). Badanie pozwala na operacjonalizację dwóch rodzajów kryteriów: formalnego (określanego jako literowe, fonetyczne lub fonemiczne) oraz semantycz-

nego (zwanego treściowym, znaczeniowym lub kategoryalnym). Test jest rzetelnym wskaźnikiem dysfunkcji wykonawczych związanych z leżą płatów czołowych oraz zaburzeń semantycznych wynikających z patologii płatów skroniowych (Micelli i wsp. 1981; Lezak i wsp. 2004). W praktyce klinicznej przyjmuje się, że diagnostycznym punktem odcięcia (wynikiem nieprawidłowym) jest 15 podanych słów (Piskunowicz i wsp. 2013). W projekcie był wykorzystany przed i po interwencji u P1 i P2, a u P3 również w pomiarze po 6 tygodniach.

Corsi Block-Tapping Task (nazywany CBT lub CORSI), autorstwa Corsiego, wchodzi w skład Wiedeńskiego Systemu Testów – bada wizualno-przestrzenną rozpiętość pamięci krótkotrwałej oraz uczenie się wizualno-przestrzenne. Jest wykorzystywany w praktyce klinicznej i badaniach eksperymentalnych. Służy do badania różnic indywidualnych w zakresie przestrzennej pamięci roboczej, ponieważ zadanie CBT jest związane z podsystemem wzrokowo-przestrzennym na dwóch poziomach – behawioralnym i neuropsychologicznym. Zadanie CBT ze względu na swój sekwencyjny charakter wymaga zaangażowania centralnego systemu wykonawczego pamięci roboczej. W projekcie był wykorzystany tylko w badaniu P3 przed i po interwencji. Ze względu na warunki lokalowe Zakładu Radioterapii, organizację pracy oraz jej schemat w zakresie przygotowania pacjenta do leczenia przeprowadzenie badania w gabinecie, gdzie znajdował się komputer z oprogramowaniem oraz testem CORSI (dotyczy P1 i P2), było znacząco utrudnione. Autorzy zrezygnowali ponadto z zastosowania tego testu w trzecim pomiarze u P3 z powodu trudności z przeniesieniem komputera do wolnego pomieszczenia, w którym mogło się w tym dniu odbyć badanie. W konsekwencji wycofano ten test z dalszych badań.

Skala spostrzeganego stresu (Perceived Stress Scale – PSS-10), autorstwa Cohena (1988) w opracowaniu Juczyńskiego i Ogińskiej-Bulik (2012) – mierzy poziom odczuwanego stresu. Skala składa się z dziesięciu pytań, które dotyczą myśli i odczuć związanych z wydarzeniami z ostatniego miesiąca. Wyniki surowe plasują się w przedziale od 0 do 40 punktów. Wynik skali jest sumą wszystkich punktów. Wraz ze wzrostem wyniku rośnie poziom odczuwanego stresu. W celu odniesienia uzyskanego wyniku do wyników w polskiej grupie normalizacyjnej dokonuje się jego przełożenia na skalę stenową. W projekcie skalę PSS wykorzystano przed i po interwencji u P1 i P2, a u P3 również w pomiarze po 6 tygodniach.

Projekt interwencji

Zastosowany w projekcie mentalny trening aktywizujący (Lehrl i Sturm 2015) charakteryzuje się cyklicznością właściwą dla treningu fizycznego, wymaga zatem rozgrzewki, treningu właściwego oraz wyciszenia i odpoczynku po wysiłku. Prowadzony był w formule trzech faz odpowiadającym cykлом aktywności mózgowej towarzyszącej wykonywaniu złożonych zadań poznawczych. Faza pierwsza, wprowadzająca, aktywizuje i rozgrzewa mózg do wysiłku. W fazie drugiej, zwanej właściwą, adaptacyjną, mózg funkcjonuje na optymalnym poziomie pobudzenia, wykazuje maksimum wydajności, adaptując się do tempa i stresu towarzyszącego wykonywaniu zadań poznawczych. Faza trzecia – relaksacyjna, wyciszająca, służy uspokojeniu i relaksacji potrzebnemu mózgowi po długotrwałym i intensywnym wysiłku intelektualnym. W każdej z faz treningu uczestnikowi są prezentowane zadania o różnym poziomie trudności oraz podawana informacja o wymaganym, właściwym dla danej fazy tempie wykonywania zadań – poziom trudności i tempo pracy są czynnikami różnicującymi poszczególne fazy. MAT służył stymulacji funkcji wykonawczych i werbalnych, jak również pamięci operacyjnej, zawierał zadania stymulujące koncentrację i uwagę, wymagające krótko- i długoterminowej koncentracji uwagi. Obejmował zadania o charakterze kalkulacyjnym i werbalnym. Celem zadań było m.in. rozróżnienie i uporządkowanie pomieszanych sylab, poszukiwanie par synonimów, rekonstrukcja sekwencji słownych i identyfikacja szczegółów w napisanej opowieści, rekonstrukcja znanych przysłów, przeszukiwanie sekwencji liter i cyfr dla znalezienia sekwencji powtarzających się cyfr, liter lub liter z cyframi, dodawanie lub odejmowanie liczb, odnalezienie klucza/zasady pojawiania się kolejnych występujących po sobie liczb, rozwiązywanie prostych zadań wymagających mnożenia lub dzielenia, wskazywanie optymalnych rozwiązań w opisanej sytuacji, identyfikacja pułapek/błędów w zaprezentowanych historyjkach etc. Do przygotowania zeszytów treningowych autorzy czerpali inspirację m.in. z *Geistig Fit* (2018, H. 1-4), w którym prezentowane są przykładowe ćwiczenia poznawcze.

Trening był prowadzony w formule $N \times 7$ home, gdzie N odpowiadało liczbie tygodni napromieniania, a 7home dotyczyło zestawów zadań/sesji przeznaczonych na 7 kolejnych dni tygodnia. W codziennej sesji treningowej uczestnik pracował nad 10–12 zadaniami, w czasie

wynoszącym 30–45 minut, zależnie od możliwości i tempa indywidualnej pracy. Pierwsza faza obejmowała 2 zadania, druga – 8 zadań (w tym 6 obowiązkowych), trzecia – 2 zadania. Proponowana liczba zadań w tygodniu była taka sama dla każdego uczestnika treningu. Pacjentów różnił czas trwania interwencji, ponieważ był dostosowany do liczby tygodni naświetlań. Zeszyty treningowe przekazywał uczestnikom projektu lekarz prowadzący leczenie w pierwszym dniu naświetlań oraz w pierwszym dniu kolejnego tygodnia naświetlań. Wtedy też każdy uczestnik oddawał wypełniony zeszyt z minionego tygodnia. Każdy zeszyt zawierał 7 zestawów ćwiczeń przewidzianych na 7 dni tygodnia. Po zeszyty zgłosili się wszyscy (10) zakwalifikowani pacjenci, każdy rozwiązał wszystkie zadania. Uczestnicy byli zainteresowani treningiem, a z informacji od nich wiadomo, że niektóre zadania nie były dla nich łatwe, jednak odczuwali satysfakcję z ich rozwiązywania. Zadania wykonywali samodzielnie, o dowolnej porze dnia, biorąc pod uwagę indywidualne samo-

poczucie. W instrukcji do treningu znajdowała się informacja o wymaganym samodzielnym rozwiązywaniu zadań.

Z badań Geinitz i wsp. (2001) i Janaki i wsp. (2010) wynika, że zarówno obniżenie funkcji poznawczych, jak i powrót do poziomu wyjściowego może nastąpić jeszcze podczas radioterapii lub krótko po jej zakończeniu. Z tego powodu zaproponowano interwencję poznawczą prowadzoną równoległe z naświetlaniami, która zdaniem autorów może stanowić przeciwwagę dla radioterapii, niekorzystnie oddziałującej na funkcje poznawcze. Czas interwencji był indywidualnie zróżnicowany i odpowiadał liczbie tygodni napromieniania.

Wyniki badań

W pracy przedstawiono wyniki badań trzech pacjentów (tab. 1). Dwoje spotkało się z psychologiem w pierwszym i ostatnim dniu naświetlań, a tylko jeden, zgodnie z założeniami projektu, został zbadany trzykrotnie.

Tabela 1. Wyniki badań pacjentów poddanych radioterapii i jednoczesnej interwencji MAT w testach CTT, COWAT, PSS-10, CORSI

Wyniki testów		Pacjent 1 (kobieta, 47 lat, 4 tygodnie radioterapii)		Pacjent 2 (mężczyzna, 74 lata, 5 tygodni radioterapii)		Pacjent 3 (kobieta, 64 lata, 3 tygodnie radioterapii)		
		Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Post 6 tyg.
CTT-1	czas próby (s)	5	7	8	7	17	6	9
	czas zadania (s)	47	35	66	45	44	62	53
	błędna kolejność liczb	0	0	0	0	0	0	0
	prawie błęd	0	1	0	1	0	1	1
	podpowiedzi	0	0	1	0	0	0	1
CTT-2	czas próby (s)	11	8	20	36	81	20	22
	czas zadania (s)	147	55	121	104	145	127	101
	błędna kolejność liczb	0	0	0	0	5	0	0
	błędna kolejność kolorów	1	0	0	0	1	0	0
	prawie błęd	0	3	1	1	5	0	2
	podpowiedzi	1	0	0	0	2	0	2
CTT	wskaźnik zaktóceń	2,12	0,57	0,83	1,31	2,29	1,04	0,90
COWAT	WP K	19	17	18	20	19	23	23
	WP Z	27	24	6	21	25	23	23
	WP PO	12	16	14	13	15	16	16
PSS-10	surowe	13	10	24	13	27	22	21
	sten/interpretacja	4/średni poziom	4/średni poziom	8/wysoki poziom	4/średni poziom	9/wysoki poziom	7/wysoki poziom	7/wysoki poziom
CORSI	czas (min)	x	x	x	x	4:40	9:47	x
	poprawne	x	x	x	x	6	6	x
	błędny	x	x	x	x	6	5	x

Pacjent 1

Projekt badań: I badanie (bazowe), w pierwszym dniu naświetlań: CTT (wersja A), COWAT, PSS-10, II badanie, w ostatnim dniu naświetlań: CTT (wersja B), COWAT, PSS-10. Czas naświetlania i interwencji MAT wynosił 4 tygodnie, średnio 30 min/dzień.

Wyniki: w zakresie celowego przeszukiwania materiału (CTT-1) oraz utrzymywania i przeczutności uwagi (CTT-2) wykazano znaczące skrócenie czasu potrzebnego na wykonanie zadań w II badaniu. Płynność słowna (COWAT, WP Z) malała zarówno w kryterium I, jak i II. Odczuwany stres (PSS-10) plasował się na takim samym średnim poziomie w I i II badaniu (4 sten). Dane obserwacyjne oraz wywiad przeprowadzony przed przystąpieniem pacjentki do badań sugerują, że w II badaniu zmalał wskaźnik zakłóceń. Pacjentka nie zgłaszała wysokiego poziomu stresu czy dyskomfortu ani w trakcie, ani po radioterapii. Była zainteresowana zadaniami treningowymi, systematycznie zgłaszała się po kolejne cztery zaszyty. Nie miała uwag w związku z nadmierną trudnością zadań.

Hipotezy sformułowane na podstawie wyników: 1) wyniki uzyskane w teście funkcji wykonawczych, uwagi i pamięci (CTT-1 i CTT-2) to możliwy korzystny efekt treningu mentalnego, 2) obniżenie poziomu zdolności językowych (COWAT, WP K i WP Z) w II badaniu wydaje się wynikiem większej wrażliwości tych funkcji na bezpośrednie skutki działania radioterapii, której negatywnym efektem nie przeciwdziała stosowany trening i/lub werbalne zadania poznawcze zawarte w treningu wymagają weryfikacji lub nie są skuteczne w ćwiczeniu funkcji werbalnych.

Wnioski: po 4 tygodniach napromieniania i treningu nie stwierdzono obniżenia poziomu funkcjonowania poznawczego pacjentki w zakresie funkcji wykonawczych, uwagi i pamięci, odnotowano jednak obniżenie wyniku w teście COWAT.

Pacjent 2

Projekt badań: I badanie (bazowe), w pierwszym dniu naświetlań: CTT (wersja A), COWAT, PSS-10, II badanie, w ostatnim dniu naświetlań: CTT (wersja B), COWAT, PSS-10. Czas napromieniania i interwencji MAT wynosił 5 tygodni, 45 min/dzień.

Wyniki: w zakresie celowego przeszukiwania materiału (CTT-1) oraz utrzymywania i przeczutności uwagi (CTT-2) wykazano skrócenie czasu potrzebnego na wykonanie zadań w II badaniu. Płynność słowna (COWAT) popra-

wiła się w kryterium I, znacząco w kryterium II (z 6 na 21 słów w WP Z). Poziom odczuwanego stresu (PSS-10) obniżył się w II badaniu (z 8 na 4 sten). Dane obserwacyjne oraz wywiad przeprowadzony przed przystąpieniem pacjenta do badań sugerują, że w II badaniu wskaźnik zakłóceń wzrósł mimo ogólnego lepszego samopoczucia w trakcie badania i niższego poziomu stresu. Pacjent był zainteresowany zadaniami treningowymi, systematycznie zgłaszał się po kolejne pięć zeszytów. Nie sygnalizował trudności z wykonywaniem zadań.

Hipoteza sformułowana na podstawie wyników: wyniki uzyskane w teście funkcji wykonawczych, uwagi i pamięci (CTT-1 i CTT-2) oraz fluencji słownej (COWAT) to możliwy korzystny efekt treningu mentalnego.

Wnioski: po 5 tygodniach radioterapii i interwencji poznawczej zaobserwowano wzrost poziomu funkcjonowania poznawczego pacjenta w zakresie mierzonych funkcji.

Pacjent 3

Projekt badań: I badanie (bazowe), w pierwszym dniu naświetlań: CTT (wersja A), COWAT, PSS-10, CORSI, II badanie, w ostatnim dniu naświetlań: CTT (wersja B), COWAT, PSS-10, CORSI, III badanie, po 6 tygodniach: CTT (wersja C), COWAT, PSS-10. Czas naświetlania i interwencji MAT wynosił 3 tygodnie, 35 min/dzień.

Wyniki: w zakresie rozpiętości pamięci pacjentka w badaniu *post* popełniła mniej błędów w teście CORSI, co świadczy o poprawie pojemności pamięci przestrzennej i operacyjnej. Wydłużył się jednak czas trwania badania, co sugeruje wolniejsze procesy myślowe, przy możliwości dłuższego utrzymania uwagi w badaniu *post* w stosunku do I badania. Wyniki celowego przeszukiwania materiału (CTT-1) wskazują na wydłużenie czasu potrzebnego na wykonanie zadania bezpośrednio po ukończeniu radioterapii. Z kolei w badaniu III wyniki były zbliżone do wartości sprzed rozpoczęcia leczenia. Druga część testu (CTT-2), badająca utrzymywanie i przeczutność uwagi, wskazuje na stopniowe skrócenie czasu potrzebnego na wykonanie zadania zarówno w II badaniu, jak i poprawę wyniku w III badaniu. Płynność słowna, oceniana w teście COWAT, wzrosła w kryterium I, a nieco zmalała w kryterium II w badaniu *post*, w badaniu III wyniki utrzymały się na takim poziomie jak w badaniu II. Poziom odczuwanego stresu (PSS-10) obniżył się w badaniu II i wynik ten utrzymał się w badaniu III w po-

równaniu z wartościami wyjściowymi (z 9 na 7 sten; wyniki wysokie). Dane obserwacyjne oraz wywiad przeprowadzony przed przystąpieniem pacjentki do badań sugerują, że w przypadku I badania mógł wystąpić najwyższy wskaźnik zakłóceń: stres związany z wstępnymi badaniami lekarskimi, zmęczenie i znużenie na skutek 40-minutowego czasu oczekiwania na badanie neuropsychologiczne (psycholog konsultował w tym czasie inną pacjentkę przyjętą na oddział). Bardzo wysoki poziom odczuwanego stresu podczas I badania był związany z obawą pacjentki przed rokowaniem i możliwością wystąpienia przerzutów. Pacjentka była zainteresowana zadaniami treningowymi, systematycznie zgłaszała się po kolejne trzy zeszyty. Wyrażała radość i zadowolenie z rozwiązywania zadań. W tygodniach naświetlań przebywała w szpitalnym hostelu, gdzie zachęcała inne leczące się mieszkanki do udziału w treningu. Zgłaszała trudności z wykonywaniem niektórych zadań werbalnych.

Hipotezy, które można wysnuć na podstawie wyników: 1) na wyniki uzyskane w teście CORSI oraz CTT-2 korzystny wpływ mógł mieć trening mentalny, który stymuluje funkcje wykonawcze, pamięć i przerzutność uwagi, 2) powrót poziomu uwagi (CTT-1) oraz fluencji słownej (COWAT) do wartości wyjściowych, a nawet wyższych (COWAT) w badaniu III to możliwy odległy efekt stosowanych ćwiczeń mentalnych.

Wnioski: po 3 tygodniach stosowania radioterapii i interwencji nie zaobserwowano obniżenia się poziomu funkcjonowania poznawczego pacjentki.

Dyskusja

Przedstawione wyniki badań pilotażowych pozwoliły na sformułowanie dwóch hipotez (H1 i H2), które zostaną poddane weryfikacji w dalszych badaniach. Po pierwsze (H1), wyniki pomiaru funkcji wykonawczych, uwagi i pamięci (CTT-1 i CTT-2) u P1, P2 i P3, pamięci krótkotrwałej oraz uczenia się wizualno-przestrzennego (CORSI) u P3 oraz fluencji słownej (COWAT) u P2 to możliwy korzystny efekt treningu mentalnego. Po drugie (H2), obniżenie poziomu zdolności językowych (COWAT) u P1 (a) może wynikać z większej wrażliwości tych funkcji na bezpośredni wpływ radioterapii, której negatywnym efektem nie przeciwdziała stosowany trening, lub (b) świadczy o tym, że werbalne zadania poznawcze zawarte w treningu wymagają szczegółowej analizy w celu zapewnienia silniejszego wytrenowania mierzonych funkcji.

Zastosowane w treningu MAT zadania poznawcze wydają się stymulujące dla funkcji wykonawczych oraz uwagi (za które odpowiadają płaty czołowe), mierzonych czasem wykonania zadania w CTT, czyli dla szybkości przeszukiwania (D'Elia i wsp. 2012). Czas wykonania zadania w CTT pozwala zatem wnioskować o możliwościach osób badanych w zakresie szybkości przeszukiwania materiału i monitoringu własnego zachowania. W trzech prezentowanych przypadkach różnica w czasie wykonania zadania CTT-2 wzrosła (tym samym skrócił się czas zadania w próbach *post*), w CTT-1 taka zmiana nastąpiła u P1 i P2, podczas gdy u P3 dopiero trzecia próba przyniosła oczekiwany krótszy czas wykonania zadania. Pozostałe wskaźniki CTT należy rozpatrywać bardziej w kategoriach jakościowych, charakteryzujących rodzaj trudności w wykonaniu zadań CTT. Brak błędów w wykonaniu zadania – kolejność liczb i kolejność kolorów w próbie *post* – świadczy o niewielkiej podatności badanych na wpływ czynników zakłócających oraz niskiej impulsywności zachowania. Szczególnie dotyczy to P1 i P2, których wyniki *post* potwierdzają zachowaną po napromienianiu sprawność monitorowania własnego zachowania oraz zdolność do utrzymywania w pamięci zasad wykonania zadań. D'Elia i wsp. (1996) wykazali związek podpowiedzi z czasem wykonania zadania w CTT (1 i 2) u osób chorych, co tłumaczy się ogólnym spowolnieniem psychomotorycznym, jakie występuje np. po urazach. U osób zdrowych taki związek wykazano jedynie w CTT-2. W żadnym z analizowanych przypadków nie stwierdzono wymienionych zależności. W wynikach badanych pacjentów nie odnotowano podpowiedzi, ale niewielką liczbę prawie błędów w badaniu *post* u P1 ($n = 3$ w CTT-2) i P2 ($n = 1$ w CTT-2), co świadczy jedynie o drobnych zakłóceniach w uwadze i pamięci. Pewien niepokój budzi wynik w teście CORSI w próbie *post* u P3, który może świadczyć o pogorszeniu poziomu wizualno-przestrzennej rozpiętości pamięci roboczej oraz uczenia się wizualno-przestrzennego bezpośrednio po zakończeniu radioterapii. Trudno jednak wnioskować o trwałości utrzymywania się wspomnianego efektu z uwagi na brak wykonania badania po 6 tygodniach. Wynik wskaźnika zakłóceń u P2 informuje o wydłużeniu czasu potrzebnego na wykonanie zadania CTT-2 w próbie *post*, co sugeruje większe problemy pacjenta w sprostaniu trudności zadania po zakończeniu naświetlań. W przypadku P1 i P3 wynik wskaźnika zakłóceń się obniżał, co świadczy o łatwości wykonania zadania CTT-2 w próbie *post*. Ze względu na

wysoką czułość CTT w wykrywaniu zaburzeń funkcji wykonawczych i procesów uwagi można wnioskować o ich braku bezpośrednio po zakończeniu napromieniania u poddawanych treningowi pacjentów, a tym samym o skuteczności wykorzystanego w pilotażu treningu poznawczego MAT. U żadnego z pacjentów nie stwierdzono w obiektywnych pomiarach neuropsychologicznych niekorzystnych zmian w funkcjonowaniu poznawczym w zakresie mierzonych funkcji wykonawczych, uwagi i pamięci roboczej. Ponieważ nie było grupy kontrolnej, uzyskanych wyników nie można wprost przypisać pozytywnym efektom MAT, niemniej postawione przez autorów hipotezy wydają się uzasadnione wynikami interwencji poznawczych przeprowadzonych u pacjentów onkologicznych uzyskanymi np. przez Ercoli i wsp. (2015) oraz Damholdt i wsp. (2016).

Pewną wątpliwość co do skuteczności MAT budzą wyniki testu COWAT. Jest to narzędzie charakteryzujące się kliniczną diagnostycznością dysfunkcji płata czołowego (Baldo i wsp. 2006), który odpowiada za funkcje wykonawcze. Test jest czuły na dysfunkcje lewej kory czołowej (Gouveia i wsp. 2007) oraz kory skroniowej i kory przedczołowej lewej półkuli. Zadanie kryterium formalnego aktywizuje dolną część lewego płata przedczołowego, a zadanie kryterium semantycznego przednią część kory przedczołowej (Gaillard i wsp. 2000). Uwzględniając górne zakresy wyników otrzymane przez Wysokińskiego i wsp. (2010) w grupie osób z uszkodzeniem OUN ($n = 33$), można brać pod uwagę możliwe poważne negatywne efekty radioterapii u P1. Możliwe, że uzyskane przez P1 niższe wyniki są efektem napromieniania, a zaproponowana interwencja poznawcza nie była skuteczna w zakresie wystarczającego stymulowania funkcji wykonawczych i werbalnych mierzonych testem COWAT. Postawiona teza wymaga weryfikacji w dalszych badaniach z grupą kontrolną.

Niewątpliwie poznawcze programy interwencyjne mogą poprawić sprawność poznawczą chorych i stanowić przeciwwagę dla negatywnych skutków napromieniania (McNab i Klingberg 2008; Brehmer i wsp. 2012). Kalkulacyjne, werbalne i motoryczne zadania poznawcze zawarte w MAT, prowadzone w formule trzech faz aktywności mózgowej charakterystycznych dla wysiłku intelektualnego, dają nadzieję na przeciwdziałanie negatywnym poznawczym skutkom radioterapii, zważywszy na to, że MAT okazał się skuteczny w zakresie podnoszenia sprawności i efektywności poznawczej w grupie osób starszych i dzieci w różnym wieku (por. Lehl

i Sturm 2015). Zaproponowany pacjentom onkologicznym w ramach projektu trening MAT cieszył się dużym zainteresowaniem i był odebrany pozytywnie. Wielu badaczy (Poppelreuter i wsp. 2009; Von i wsp. 2012; Damholdt i wsp. 2016; Kesler i wsp. 2013; Von Ah i Crouch 2020) dowiodło, że trening poznawczy prowadzony wśród osób po leczeniu onkologicznym i uzyskaniu trwałej kontroli lokoregionalnej oraz bez zmian przerzutowych jest akceptowalną interwencją z obiecującymi wynikami, jednak potrzebne są kolejne badania potwierdzające skuteczność interwencji poznawczych oraz pozwalające poznać trwałość uzyskanych efektów.

Doświadczenia zdobyte podczas realizacji pilotażowego badania pozwoliły ocenić czynniki ryzyka i szanse powodzenia przygotowywanego przedsięwzięcia klinicznego i naukowego. Po pierwsze, za czynniki ryzyka niepowodzeń w realizacji projektu uznano: 1) wyższe prawdopodobieństwo rezygnacji pacjentów z udziału w badaniach *post* w porze letniej z uwagi na większe ryzyko odczynu popromiennego, 2) zmęczenie i stres wywołane naświetlaniami i technicznymi warunkami radioterapii (Habbous i wsp. 2017), co z kolei bez właściwego zarządzania emocjami i psychologicznego wsparcia pacjenta może skutkować unikaniem i niechęcią do poddawania się jakimkolwiek dodatkowym badaniom, oraz 3) możliwe fizyczne i psychiczne efekty naświetlań, skutkujące dyskomfortem, złym samopoczuciem i w konsekwencji odmową udziału w badaniach. Po drugie, autorzy proponują, aby badania *post* przeprowadzić w przedostatnim, a nie ostatnim dniu naświetlań, kiedy to pacjenci skupiali się przede wszystkim na możliwie szybkim opuszczeniu szpitala. Po trzecie, autorzy sugerują włączenie do badań również pacjentów leczonych stacjonarnie, u których udział w codziennym treningu poznawczym mógłby dodatkowo przeciwdziałać znużeniu i monotonii kilkutygodniowego pobytu w szpitalu. Ponadto uznano, że szanse realizacji projektu zwiększa bardzo dokładne, pisemne poinformowanie uczestników o planowanych, kontrolnych badaniach psychologicznych, ich liczbie, miejscu realizacji, osobach wykonujących oraz datach odpowiadających terminom obligatoryjnych kontroli onkologicznych, tj. po 6 tygodniach, 3 i 6 miesiącach od zakończenia leczenia radiologicznego. Może się to przyczynić do zwiększenia liczby uczestników w kolejnych etapach realizacji projektu.

Wymienione czynniki ryzyka i możliwości realizacji badań nie wyczerpują listy, niemniej autorzy mają nadzieję, że pomogą one innym badaczom w realizacji własnych projektów.

Podsumowanie

Przedstawione wyniki pilotażu stanowią wstęp do szeroko zakrojonego, kontrolowanego badania klinicznego z randomizacją mającego na celu sprawdzenie skuteczności treningu MAT w zakresie utrzymania poziomu funkcji wykonawczych, pamięci i uwagi oraz funkcji werbalnych u pacjentów poddawanych radioterapii. Zaprezentowane wstępne wyniki oraz dotychczasowe efekty stosowania innych treningów poznawczych sugerują pozytywny wpływ MAT u pacjentów poddawanych radioterapii.

Badania pilotażowe podkreślają wagę obserwacji pacjenta zarówno przed przystąpieniem do leczenia, jak i podczas interwencji poznawczej, ponieważ stres związany z rozpoczęciem radioterapii, zmęczenie i znużenie mogą zakłócić wyniki. Potencjalnie odległe w czasie neuropsychologiczne badanie kontrolne *post* należałoby uzupełniać bardzo szczegółowym wywiadem, aby monitorować inne, poza radioterapią, negatywne czynniki mogące mieć wpływ na końcową ocenę poznawczą.

Założono, że trening poznawczy opracowany w modelu aktywności poznawczej, stymulujący prędkość i dokładność wykonywania zadań, może przynieść korzyści w wytrenowanych funkcjach wykonawczych, werbalnych, pamięci i uwagi, mierzonych obiektywnymi testami neuropsychologicznymi. Przyszłe badanie będzie obejmować grupy kontrolne oraz zostanie w nim zastosowane zaślepienie hipotezy, a analizy będą oceniać wrażliwość interwencji poznawczej zarówno na przedkliniczny spadek funkcji poznawczych związany np. z normalnym starzeniem się czy chorobami towarzyszącymi, jak i na zmiany będące skutkiem radioterapii.

Autorzy mają nadzieję, że ich doświadczenia będą pomocne innym badaczom planującym realizować szeroko zakrojony projekt poświęcony ocenie skuteczności treningów poznawczych u pacjentów onkologicznych poddawanych radioterapii.

Podziękowania

Autorzy dziękują pacjentom Dolnośląskiego Centrum Onkologii we Wrocławiu za udział w projekcie oraz studentom zaangażowanym w jego realizację: Piotrowi Świdurskiemu i Gracjanowi Mikule.

Oświadczenie

Autorzy zgłaszają brak konfliktu interesów.

Piśmiennictwo

- 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: 3675-3686.
- Allen DH, Myers JS, Jansen CE i wsp. Assessment and management of cancer- and cancer treatment-related cognitive impairment. *J Nurse Pract* 2018; 14: 217-224.
- Baldo JV, Schwartz S, Wilkins D i wsp. Role of frontal versus temporal cortex in verbal fluency as revealed by voxel-based lesion symptom mapping. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 896-900.
- Bender CM, Merriman JD. Cancer- and treatment-related cognitive changes: what can we do now? What lies ahead? *Oncology (Williston Park)* 2014; 28: 806-808.
- Borkowski JG, Bento AL, Spreen O. Word fluency and brain damage. *Neuropsychologia* 1967; 5: 135-140.
- Brehmer Y, Westerberg H, Backman L. Working memory training in younger and older adults: Training gains, transfer and maintenance. *Front Hum Neurosci* 2012; 6: 1-7.
- Browall MK, Ahlberg P, Karlsson E i wsp. Health-related quality of life during adjuvant treatment for breast cancer among postmenopausal women. *Eur J Oncol Nurs* 2008; 12: 180-189.
- Bury M. Uwarunkowania zaburzeń poznawczych powstających wskutek leczenia onkologicznego i wybrane sposoby terapii kognitywnej. *Psychiatr Psychol Klin* 2015; 15: 26-32.
- Cerulla Torrente N, Navarro Pastor JB, de la Osa Chaparro N. Systematic review of cognitive sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *J Cancer Surviv* 2020; 14: 464-482.
- Damholdt MF, Mehlsen M, O'Toole MS i wsp. Web-based cognitive training for breast cancer survivors with cognitive complaints – a randomized controlled trial. *Psychooncology* 2016; 25: 1293-1300.
- D'Elia LF, Satz P, Uchiyama CL i wsp. Kolorowy Test Połączeń. Pracownia Testów Psychologicznych PTP, Warszawa, 2012.
- Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA i wsp. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2499-2507.
- Ercoli LM, Petersen L, Hunter AM i wsp. Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial. *Psychooncology* 2015; 24: 1360-1367.
- Feiock C, Yagi M, Maidman A i wsp. Central nervous system injury – a newly observed bystander effect of radiation. *PLoS One* 2016; 11: e0163233.
- Ferguson RJ, McDonald BC, Rocque MA i wsp. Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: results of a waitlist control trial. *Psychooncology* 2012; 21: 176-186.
- Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ i wsp. Cognitive-behavioral management of chemotherapy related cognitive change. *Psychooncology* 2007; 16: 772-777.
- Gaillard W, Hertz-Pennier L, Mott S i wsp. Functional anatomy of cognitive development: fMRI of verbal fluency in children and adults. *Neurology* 2000; 54: 180-188.
- Gehring K, Sitskoorn MM, Aaronson NK i wsp. Interventions for cognitive deficits in adults with brain tumours. *Lancet Neurol* 2008; 7: 548-560.
- Gehring K, Sitskoorn MM, Gundy CM i wsp. Cognitive rehabilitation in patients with gliomas: a randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3712-3722.

20. Geinitz H, Zimmermann FB, Stoll P i wsp. Fatigue, serum cytokine levels, and blood cell counts during radiotherapy of patients with breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001; 51: 691-698.
21. Geistig Fit 2018, H. 1-4. VLESS Verlag, Ebersberg.
22. Gouveia PA, Brucki SM, Malheiros SM i wsp. Disorders in planning and strategy application in frontal lobe lesion patients. *Brain Cogn* 2007; 63: 240-246.
23. Habbous Y, Shannon RP, Niazi SK i wsp. Patient-reported distress and survival among patients receiving definitive radiation therapy. *Adv Radiat Oncol* 2017; 2: 211-219.
24. Hassler MR, Elandt K, Preusser M i wsp. Neurocognitive training in patients with high-grade glioma: a pilot study. *J Neurooncol* 2010; 97: 109-115.
25. Hui KG, Bernstein LJ, Brown J i wsp. Cognitive functioning after radiotherapy or chemoradiotherapy for head-and-neck cancer. *Intl J Rad Oncol* 2011; 81: 126-134.
26. Ishikawa T, Kokura S, Sakamoto N i wsp. Relationship between circulating cytokine levels and physical or psychological functioning in patients with advanced cancer. *Clin Biochem* 2012; 45: 207-211.
27. Janaki MG, Kadam AR, Mukesh S i wsp. Magnitude of fatigue in cancer patients receiving radiotherapy and its short term effect on quality of life. *J Cancer Res Ther* 2010; 6: 22-26.
28. Jim HSL, Donovan KA, Small BJ i wsp. Cognitive functioning in breast cancer survivors: a controlled comparison. *Cancer* 2009; 115: 1776-1783.
29. Juczyński Z, Ogińska-Bulik N. Narzędzia pomiaru stresu i radzenia sobie ze stresem. Pracownia Testów Psychologicznych PTP, Warszawa 2012.
30. Kesler S, Hadi Hosseini SM, Heckler C i wsp. Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 299-306.
31. Kohli S, Griggs JJ, Roscoe JA i wsp. Self-reported cognitive impairment in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2007; 3: 54-59.
32. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W i wsp. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1080-1086.
33. Lehl S, Sturm P. Tuning mózgu. Wyd. 1. Żurek G, Halski T, Żurek A (red.). Impreso, Opole 2015.
34. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. Oxford University Press, New York 2004.
35. Li M, Caeyenberghs K. Longitudinal assessment of chemotherapy-induced changes in brain and cognitive functioning: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2018; 92: 304-317.
36. Łuczyniak E, Fersten E. Poziom fluencji słownej przy różnych uszkodzeniach mózgu. *Studia Psychologiczne* 2008; 30: 89-98.
37. Marchand V, Bourdin S, Charbonnel C i wsp. No impairment of quality of life 18 months after high-dose intensity-modulated radiotherapy for localized prostate cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 77: 1053-1059.
38. McGinty HL, Phillips KM, Jim HS i wsp. Cognitive functioning in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2271-2280.
39. McNab F, Klingberg T. Prefrontal cortex and basal ganglia control access to working memory. *Nat Neurosci* 2008; 11: 103-107.
40. 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.
41. Micelli G, Caltagirone C, Gainotti G i wsp. Neuropsychological correlates of localized cerebral lesion in non-aphasic brain-damaged patients. *J Clin Neuropsychol* 1981; 3: 53-63.
42. Miotto EC, Savage CR, Evans JJ i wsp. Semantic strategy training increases memory performance and brain activity in patients with prefrontal cortex lesions. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115: 309-316.
43. Myers JS. Cancer- and chemotherapy-related cognitive changes: the patient experience. *Semin Oncol Nurs* 2013; 29: 300-307.
44. Myers JS. Proinflammatory cytokines and sickness behavior: implications for depression and cancer-related symptoms. *Oncol Nurs Forum* 2008; 35: 802-807.
45. Noal S, Levy C, Hardouin A i wsp. One-year longitudinal study of fatigue, cognitive functions, and quality of life after adjuvant radiotherapy for breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011; 81: 795-803.
46. Phillips KM, Jim HS, Small BJ i wsp. Cognitive functioning after cancer treatment: a three-year longitudinal comparison of breast cancer survivors treated with chemotherapy or radiation and non-cancer controls. *Cancer* 2012; 118: 1925-1932.
47. Piskunowicz M, Bieliński M, Zgliński A i wsp. Testy fluencji słownej – zastosowanie w diagnostyce neuropsychologicznej. *Psychiatria Polska* 2013; XLVII: 475-485.
48. Poppelreuter M, Weis J, Bartsch HH. Effects of specific neuropsychological training programs for breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *J Psychosoc Oncol* 2009; 27: 274-296.
49. Quesnel C, Savard J, Ivers H. Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116: 113-123.
50. Shibayama O, Yoshiuchi K, Inagaki M i wsp. Association between adjuvant regional radiotherapy and cognitive function in breast cancer patients treated with conservation therapy. *Cancer Med* 2014; 3: 702-709.
51. Vardy J, Tannock I. Cognitive function after chemotherapy in adults with solid tumours. *Crit Rev Oncol Hematol* 2014; 63: 183-202.
52. Von Ah D, Carpenter JS, Saykin A i wsp. Advanced cognitive training for breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 799-809.
53. Von Ah D, Crouch A. Cognitive rehabilitation for cognitive dysfunction after cancer and cancer treatment: implications for nursing practice. *Semin Oncol Nurs* 2020; 36: 150997.
54. Wysokiński A, Zboralski K, Orzechowska A i wsp. Normalization of the Verbal Fluency Test on the basis of results for healthy subjects, patients with schizophrenia, patients with organic lesions of the chronic nervous system and patients with type 1 and 2 diabetes. *Arch Med Sci* 2010; 6: 438-446.
55. Zucchella C, Capone A, Codella V i wsp. Cognitive rehabilitation for early post-surgery inpatients affected by primary brain tumor: a randomized, controlled trial. *J Neurooncol* 2013; 114: 93-100.