

# Diagnostyka zaburzeń poznawczych związanych z chemioterapią

## *Diagnosis of chemotherapy-related cognitive impairment*

Piotr Dunaj\*, Paulina Piechowicz\*, Katarzyna Kołodziejczyk, Aleksandra Janota, Tomasz Dzierżanowski

\*Równy wkład jako pierwszy autor.

Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska

### Streszczenie

Zaburzenia poznawcze mogą być skutkiem chemioterapii stosowanej wśród pacjentów onkologicznych. Ta dolegliwość, inaczej zwana *chemobrain*, obniża jakość codziennego życia wydłużonego dzięki chemioterapeutykom. Wydaje się za to odpowiadać neurotoksyczność stosowanych leków, skutkująca zaburzeniem struktury i funkcji tkanki nerwowej ośrodkowego układu nerwowego. Powstałe zmiany patologiczne są możliwe do wykrycia podczas właściwie przeprowadzonego procesu diagnostycznego. Obecnie nie istnieją konkretne wytyczne diagnostyki *chemobrain*, jednak obiecujące wydaje się wykorzystanie metod z zakresu psychologii, diagnostyki laboratoryjnej i obrazowej. Badania psychologiczne za pomocą wystandaryzowanych kwestionariuszy pozwalają obiektywnie ocenić objawy dysfunkcji poznawczych zgłaszane przez pacjenta. Analiza laboratoryjna płynów ustrojowych umożliwia wykrycie charakterystycznych biomarkerów, natomiast obrazowanie struktur ośrodkowego układu nerwowego pozwala wskazać patologiczne zmiany w regionach mózgu, skutkujące powstaniem opisywanych zaburzeń. Kluczową rolę w postawieniu właściwego rozpoznania klinicznego odgrywa badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta onkologicznego po przebytej chemioterapii. Im wcześniej zostanie stwierdzone zaburzenie funkcji poznawczych, tym większa szansa osiągnięcia sukcesu terapeutycznego z zastosowaniem obecnie proponowanych metod leczniczych. W niniejszej publikacji przedstawiono przegląd dostępnej literatury na temat stosowanych metod diagnostyki *chemobrain*.

**Słowa kluczowe:** diagnostyka, chemobrain, zaburzenia poznawcze, chemotherapy-related cognitive impairment, jakość życia.

### Abstract

Cognitive disorders may be the result of chemotherapy used in oncology patients. This ailment, otherwise known as *chemobrain*, reduces the quality of everyday life, which is prolonged due to the use of chemotherapeutic agents. The neurotoxicity of the drugs used seems responsible for this, resulting in disturbances in the structure and function of the nervous tissue of the central nervous system. The resulting pathological changes are detectable through a properly conducted diagnostic process. Currently, there are no specific guidelines for the diagnosis of *chemobrain*. However, using methods in psychology, laboratory, and imaging diagnostics seems promising. Psychological tests allow the use of standardized questionnaires to objectively assess the symptoms of cognitive dysfunction reported by the patient. Laboratory analysis of body fluids enables the detection of characteristic biomarkers. On the other hand, imaging of the structures of the central nervous system allows the identification of pathologically changed brain regions, resulting in the development of the described disorders. Nevertheless, subjective and physical examination of an oncological patient after chemotherapy plays a key role in making the correct clinical diagnosis. The earlier the cognitive dysfunction is diagnosed, the greater the chance of therapeutic success of the currently proposed treatment methods. This publication presents a review of the available literature on the methods of *chemobrain* diagnostics.

**Key words:** diagnosis, chemobrain, cognitive impairment, chemotherapy-related cognitive impairment, quality of life.

Adres do korespondencji

Katarzyna Kołodziejczyk, Aleksandra Janota, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska, e-mails: [katarzyna.kolodziejczyk9612@gmail.com](mailto:katarzyna.kolodziejczyk9612@gmail.com), [a.janota137@gmail.com](mailto:a.janota137@gmail.com)

## WPROWADZENIE

Właściwie postawiona diagnoza jest kluczowa w ograniczeniu rozwoju choroby i następujących powikłań. Niezbędnymi elementami są: celne rozpoznanie, diagnostyka oraz różnicowanie jednostek chorobowych tworzone zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (*Evidence-Based Medicine*) [1]. W przypadku diagnostyki *chemobrain* brakuje konkretnych wytycznych do przeprowadzania procesu diagnostycznego [2]. Trudne staje się już zdefiniowanie zaburzeń poznawczych stwierdzanych wśród pacjentów onkologicznych po przebytej chemioterapii. W literaturze na określenie tego zjawiska stosuje się takie pojęcia, jak *chemofog*, *chemotherapy-related cognitive impairment*, *cancer-related cognitive impairment* [3]. Mimo rozbieżności w nazewnictwie, istotą jest wystąpienie odstępstwa od zdrowia w wymiarze poznawczym po onkologicznym leczeniu chemioterapeutycznym. Jakiego typu są to zmiany, jak można je diagnozować i ostatecznie leczyć, staje się obecnie przedmiotem coraz większej liczby badań naukowych. Rozwój onkologii, w tym chemioterapii, jaki obserwujemy od lat 40. XX wieku do dzisiaj, zwiększył przeżycie chorych, a przez to sprawił, że zwraca się uwagę zarówno na fakt wydłużenia, jak i jakość życia pacjenta onkologicznego [4]. Zwiększenie liczby osób zdiagnozowanych i poddawanych leczeniu oraz znaczne wydłużenie ich przeżycia sprawia, że wzrasta częstość występowania działań niepożądanych stosowanych terapii, które wcześniej nie miały możliwości się rozwinąć ze względu na krótki czas przeżycia chorych. Powszechność stosowanego leczenia sprawia, że zjawisko *chemobrain* jest coraz częściej rozpoznawane [5]. Jednocześnie następuje rozwój nowoczesnych, onkologicznych terapii celowanych, niewykorzystujących ogólnoustrojowo toksycznych dla zdrowych komórek organizmu (w tym neuronów) związków chemicznych. Przekłada się to na znacznie mniejsze ryzyko uszkodzenia mózgu. To stwarza możliwość zmniejszenia częstości skutków ubocznych powszechnie stosowanych do tej pory chemioterapeutyków, czyli zaburzeń psychicznych, w tym kognitywnych [6].

Celem niniejszego artykułu jest przedstawienie stosowanych metod diagnostyki dysfunkcji poznawczych u pacjentów onkologicznych po leczeniu chemioterapeutycznym jako elementów badań podmiotowego, przedmiotowego oraz dodatkowych. Niniejsza publikacja jest częścią projektu *Chemobrain in Palliative Care* prowadzonego przez zespół autorów. Dokonano przeglądu systematycznego artykułów naukowych poruszających tematykę *chemobrain* dostępnych w bazie PubMed od 2007 do 2023 r. Dane dotyczące diagnostyki podzielono na badania psychologiczne, badania laboratoryjne oraz badania obrazowe. Ich łączne zastosowanie umożli-

wia ocenę zaburzeń w trzech wymiarach życia psychicznego nierozzerwalnie powiązanych ze sobą, czyli poznawczego, emocjonalno-motywacyjnego i wykonawczego [7]. Zaburzeniom czynności mózgu towarzyszą zmiany stwierdzane za pomocą diagnostyki laboratoryjnej i radiologicznej, stanowiącej niezbędny element postępowania diagnostycznego.

## BADANIA PSYCHOLOGICZNE

Diagnostyka zaburzeń psychicznych, w tym kognitywnych, opiera się zasadniczo na odpowiednio zebranych od pacjenta opisie dolegliwości. W celu zbiektywizowania prezentowanych objawów stosuje się wystandaryzowane kwestionariusze psychologiczne [8]. W przypadku *chemobrain* są to procesy kognitywne. Składają się na nie elementarne procesy poznawcze, takie jak percepcja, uwaga, pamięć, myślenie, język oraz złożone procesy poznawcze (*higher-order cognition*), które obejmują organizowanie, planowanie, podejmowanie decyzji, formułowanie sądów, rozwiązywanie problemów, tworzenie pojęć, abstrahowanie i wykonywanie operacji arytmetycznych [9]. Wszystkie one mogą ulec zaburzeniu jako skutek zastosowanej chemioterapii, dając obraz *chemobrain*. Wymiar poznawczy pozostaje w ścisłej zależności z emocjonalno-motywacyjnym i wykonawczym, które składają się na psychikę człowieka. Dysfunkcja jednego z nich wpływa na pozostałe. Warto zaznaczyć, że wynik z pojedynczego badania nie może być podstawą rozpoznania. Podczas postępowania diagnostycznego należy brać pod uwagę całościowy obraz pacjenta, uwzględniający badania podmiotowe, przedmiotowe i dodatkowe.

Poniżej zarysowano metody oceny psychologicznej. Szczegółowe omówienie powyższych zagadnień znacznie przekraczałoby ramy tego artykułu.

### Minibadanie stanu psychicznego

Jest to powszechnie stosowane w postępowaniu klinicznym i badaniach naukowych narzędzie do przesiewowego wykrywania zaburzeń poznawczych. Minibadanie stanu psychicznego (*mini-mental state examination* – MMSE), inaczej test Folsteina, dzięki temu że jego przeprowadzenie nie wymaga specjalnego sprzętu, przeszkolenia czy przygotowania pacjenta, może być wykonany w ciągu około pięciu minut w gabinecie lekarza czy przy łóżku chorego [10]. Minibadanie stanu psychicznego charakteryzuje się 18% czułością i 100% swoistością. Test ocenia orientację w czasie i w przestrzeni, zapamiętywanie, uwagę, liczenie, przypominanie, funkcje językowe, powtarzanie, wykonywanie poleceń przekazanych ustnie lub pisemnie, a także zdolności wzrokowo-przestrzenne. Pacjent może uzyskać

maksymalnie 30 pkt, a wynik poniżej 27 pkt wydaje się wskazywać na występowanie zaburzeń poznawczych. Test ten jest często stosowany w celu diagnostyki i monitorowania otępienia w przebiegu choroby Alzheimera, Parkinsona czy otępienia z ciałami Lewy'ego [11]. Wadą testu jest jego mała czułość diagnostyczna w łagodnych postaciach otępienia w chorobie Alzheimera, a także brak wykazywania progresji zaburzeń poznawczych w ciężkich postaciach tego schorzenia. Dodatkowo należy korygować uzyskany surowy wynik testu w zależności od wieku i poziomu wykształcenia pacjenta.

Powyższe właściwości MMSE sprawiają, że staje się ono jednym z podstawowych narzędzi diagnostycznych *chemobrain*. W badaniu Liu i wsp. w grupie pacjentów poddanych chemioterapii z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca wykazano obniżony średni wynik testu MMSE 26,8 pkt (SD 1,2) [12]. Podobnie w innym badaniu wśród pacjentów po chemioterapii z powodu raka jelita grubego wynik MMSE wyniósł średnio 25,6 pkt (SD 1,6) [13]. W badaniu z zastosowaniem deksmetylfenidatu w leczeniu znużenia po chemioterapii natomiast wyniki wskazują na średnią MMSE 28,7 pkt (SD 1,6) [14]. Potwierdza to fakt, że badając zaburzenia kognitywne, można uzyskać prawidłowy wynik w MMSE i w oderwaniu od obrazu klinicznego pacjenta ów test nie ma znaczenia diagnostycznego. Z kolei Yao i wsp. wskazują na średni wynik 22,4 pkt (SD 2,5) wśród pacjentek z *chemobrain* po leczeniu raka piersi [15]. Invitto i wsp. badając pacjentów geriatrycznych (średnia wieku 78 lat) z rakiem metastatycznym, uzyskali średni wynik MMSE 25 pkt (SD 3,2) dla mężczyzn i 23,6 pkt (SD 3,2) dla kobiet z zaburzeniami poznawczymi [16].

Znaczna część wyników wyżej wspomnianych badań jest poniżej 27 pkt, co może wskazywać na upośledzenie procesów kognitywnych. Należy jednak pamiętać, że w celu prawidłowej oceny pacjenta konieczne jest odniesienie ich do całościowego obrazu klinicznego.

### Montrealaska ocena poznawcza

Test bada takie składowe funkcje poznawczych, jak abstrahowanie, język, fluencję słowną, orientację allopsychiczną, funkcje wzrokowo-przestrzenne, wykonawcze, pamięć krótkotrwałą i uwagę. Cechuje się 90% czułością i 87% swoistością. Montrealaska ocena poznawcza (*Montreal cognitive assessment* – MoCA) może zostać sprawnie przeprowadzone w ciągu 10 minut, a maksymalny wynik możliwy do uzyskania to 30 pkt. Za normę uznaje się wyniki od 26 pkt wzwyż. Znajduje zastosowanie w diagnostyce między innymi choroby Huntingtona, Parkinsona, Alzheimera oraz otępienia naczyniopochodnego, powstałego w wyniku urazu czy przerzutów nowotworowych do mózgu [17].

Zhang i wsp. wskazują na średni wynik 20,3 pkt (SD 2,2) uzyskany w teście MoCA wśród pacjentów po chemioterapii z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca [18]. Z kolei Root i wsp. wskazują na wyniki poniżej 26 pkt wśród pacjentów poddanych chemioterapiom z powodu nowotworów krwi [19]. Podobną obserwację czynią Wang i wsp. (2020) odnośnie do pacjentów z glejakami o wysokim stopniu złośliwości [20]. Także Liu i wsp. w swoich dwóch pracach dotyczących odpowiednio pacjentów poddanych leczeniu raka jelita grubego [13] i niedrobnokomórkowego płuca [12] uzyskują w MoCA kolejno średnio po 27 pkt (SD 1,0) oraz 26,6 pkt (SD 1,0). Są to wyniki będące na granicy normy.

### Funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej – funkcje poznawcze

Funkcjonalna ocena terapii przeciwnowotworowej – funkcje poznawcze (*functional assessment of cancer therapy – cognitive function* – FACT-Cog) jako jeden z kwestionariuszy grupy FACT, służących do oceny jakości życia pacjentów po zastosowanej terapii przeciwnowotworowej, skupia się na ocenie zaburzeń poznawczych występujących po chemioterapii. Stworzony został z myślą o pacjentach onkologicznych, co odróżnia go od opisanych powyżej testów, które przeznaczone są do oceny wielu jednostek nozologicznych, w tym również w przypadku *chemobrain* [21]. Testy FACT coraz częściej stosowane są rutynowo w odniesieniu do jakości życia pacjentów onkologicznych [22].

Kwestionariusz FACT-Cog składa się z 37 stwierdzeń dotyczących odczuwania przez pacjenta zaburzeń kognitywnych, komentarzy ze strony innych ludzi na temat jego aktualnych zdolności poznawczych, samooceny owych, a także ich wpływu na jakość życia w ciągu ostatnich 7 dni [23]. Na każde stwierdzenie badany odpowiada według pięciopunktowej skali typu Likerta: odpowiedź na stwierdzenie równe 0 oznacza „nigdy, zupełnie nie”, natomiast 4 – „kilka razy dziennie, bardzo często”. Wyniki podlegają następnie odpowiedniemu podsumowaniu w czterech podskalach, co pozwala wyciągać wnioski na temat zaburzeń procesów poznawczych pacjenta. Przeprowadzenie testu zajmuje około 10 minut, w łatwy sposób można więc zdobyć wiarygodne informacje o dysfunkcji skomplikowanych procesów mózgu, czyli myślenia, pamięci, uwagi, koncentracji i języka. Im wyższy wynik, tym zaburzenie wydaje się bardziej nasilone. Maksymalnie można uzyskać 148 pkt [24].

W wielu publikacjach osoby z *chemobrain* są charakteryzowane za pomocą opisywanego FACT-Cog. Keetile i wsp. wskazali na znaczny spadek zdolności poznawczych wśród pacjentek po zastosowanej

chemioterapii z powodu raka piersi [25]. Podobne wnioski wysunęli Yu i wsp., badając pacjentki we wczesnym stadium nowotworu gruczołu piersiowego [26]. Również osoby z chłoniakiem wykazywały pogorszenie funkcji poznawczych w FACT-Cog, a bardziej znacząco objawiało się to u kobiet niż u mężczyzn [27]. Fardell i wsp. w pracy dotyczącej chorych z nowotworami złośliwymi różnych układów narządowych (pokarmowy, moczowo-płciowy, oddechowy) po zastosowanym leczeniu także wykazywali gorsze wyniki w opisywanym teście [28]. W innych badaniach wykazano u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca średni wynik 98,9 pkt (SD 5,0) [12], a z rakiem jelita grubego – 98,2 pkt (SD 4,5) [13] w teście FACT-Cog.

Z powyższych danych wynika, że kwestionariusz FACT-Cog może być dobrym narzędziem do diagnozowania *chemobrain*.

## BADANIA LABORATORYJNE

Obecnie nie ma laboratoryjnych badań dodatkowych stosowanych standardowo w diagnostyce *chemobrain*. Poniżej przedstawiono wykrywane w płynach ustrojowych możliwe biomarkery [29].

### Neurofilament lekki

Shroyen i wsp. wskazują, że u badanych pacjentów onkologicznych poddanych chemioterapii dochodzi do rozwoju stanu zapalnego w tkance nerwowej płatu potylicznego i ciemieniowego, co zobrazowano badaniem pozytonowej tomografii emisyjnej z rezonansem magnetycznym (PET-MRI). Towarzyszą temu pogorszenie zdolności poznawczych wykazane w testach psychologicznych, a także znaczący wzrost stężenia neurofilamentu lekkiego (*neurofilament light chain* – NfL) we krwi, 20 razy wyższy niż w grupie kontrolnej [30].

Neurofilament lekki to białko, które wchodzi w skład cytoszkieletu aksonów. Stosowanie neurotoksycznej chemioterapii powoduje degenerację neuronów i uwolnienie zawartości ich komórek do przestrzeni zewnątrzkomórkowej. Stamtąd dane składowe mogą przenikać do płynu mózgowo-rdzeniowego i krwi. Właśnie taką drogę pokonuje biomarker NfL. Jego stężenie we krwi silnie koreluje ze stężeniem w płynie mózgowo-rdzeniowym, co sprawia, że można otrzymywać minimalnie inwazyjnie przydatne klinicznie wyniki bez konieczności dokonywania punkcji lędźwiowej. Neurofilament lekki jest często wykorzystywany w diagnostyce demencji w chorobie Alzheimera, Huntingtona, stwardnieniu zanikowym bocznym czy stwardnieniu rozsianym. Obecnie wskazuje się także na jego zastosowanie przy rozpoznawaniu *chemobrain* [31].

### Interleukiny IL-6, IL-1 $\beta$ , IL-4

Cheung i wsp. (2015) wskazują na możliwość wykorzystania cytokin prozapalnych w procesie diagnostycznym *chemobrain* [32]. W swojej pracy wykazali, że wśród pacjentek po leczeniu chemioterapeutycznym z powodu raka piersi następowały istotnie statystycznie wzrosty stężeń IL-6 i IL-1 $\beta$  w osoczu. Towarzyszyło to uzyskiwaniu w teście FACT-Cog wyników wskazujących na pogorszenie zdolności kognitywnych. Jednocześnie zauważono, że te kobiety, które miały wyższy poziom stężenia IL-4 we krwi, wykazywały się mniej nasilonymi zaburzeniami poznawczymi. Badacze wskazują, że bariera krew-mózg skutecznie chroni mózgowie przed większością chemioterapeutyków, jednak jest przepuszczalna dla cytokin prozapalnych wydzielanych do krwi przez uszkodzone przez leki komórki organizmu. Skutkuje to powstaniem stanu zapalnego w mózgowiu, szczególnie lokalizującego się w miejscach o bogatej liczbie receptorów dla cytokin, a biorących udział w funkcjach poznawczych człowieka, np. hipokampie. W związku z tym zaleca się badanie stężeń w osoczu tych substancji podczas diagnostyki *chemobrain*.

### Pan-immune-inflammation

Chemioterapeutyki są trucizną nie tylko dla nowotworu, ale i dla pozostałych komórek organizmu [33], których uszkodzenie pobudza układ odpornościowy. Efektem tego jest ograniczanie do minimum szkód wyrządzanych przez czynniki fizyczne, chemiczne i biologiczne poprzez inicjowanie stanu zapalnego w miejscu działania leku. Yao i wsp. (2022) wskazują na wykorzystanie wartości Pan-immune-inflammation (*Pan-immune-inflammation value* – PIV) jako wiarygodnego markera wystąpienia zaburzeń poznawczych po chemioterapii [15]. Jest on obliczany według wzoru  $(NEU \times PLT \times MONO)/LYM$ , gdzie NEU to liczba neutrofilów ( $10^3/ml$ ), PLT – liczba trombocytów ( $10^3/ml$ ), MONO – liczba monocytów ( $10^3/ml$ ), LYM – liczba limfocytów ( $10^3/ml$ ). Wysoka wartość prognostyczna tego biomarkera wynika z uwzględnienia różnych populacji komórek immunologiczno-zapalnych. Daje to przewagę nad testami wykorzystującymi pojedyncze biomarkery. Wysokie wartości PIV obserwuje się przy zaburzeniach odpowiadających *chemobrain*, jednak obecnie nie ma ustalonych konkretnych wartości referencyjnych dla tego biomarkera [34]. Jest to efekt zróżnicowanego wpływu wywieranego przez różnorodne nowotwory złośliwe i stosowane chemioterapeutyki na rozwój stanu zapalnego. Wyniki PIV określane jako wysokie, niskie i opisywane w dostępnej literaturze są ustalane na podstawie retrospektywnej analizy danych klinicznych pacjentów z daną jednostką chorobową [35].

Wykorzystuje się przy tym odpowiednie modele matematyczne, umożliwiające określenie istotnych statystycznie wartości odcięcia w danej grupie pacjentów. Przykładowo, uznano za wysokie PIV powyżej 310,2 w badaniu dotyczącym pacjentek z rakiem piersi [36], natomiast w analizowanej grupie chorych z rakiem przełyku punktem odcięcia była wartość 164,6 [37]. Podkreśla się również znaczenie dynamiki zmian wyników PIV w przebiegu konkretnego schorzenia, co może sugerować zmiany nasilenia stanu zapalnego. Tym samym wpływa to na funkcjonowanie ośrodkowego układu nerwowego (OUN), także w aspekcie kognitywnym.

## BADANIA OBRAZOWE

Neuroobrazowanie pozwala uwidocznić zmiany strukturalne i czynnościowe tkanki nerwowej, które zachodzą w przebiegu schorzeń OUN. Rejestrowanie zmian perfuzji wewnątrzczaszkowej, gdzie wzmożenie przepływu krwi w danym rejonie mózgu świadczy o jego zwiększonej aktywności, jest podstawowym parametrem wykorzystywanym przy diagnostyce *chemobrain*. Z przeglądu literatury wynika, że głównymi technikami obrazowania są metoda rezonansu magnetycznego (MRI), a także pozytonowa tomografia emisyjna – tomografia komputerowa (PET-CT). W ramach MRI podkreśla się rolę funkcjonalnego MRI (fMRI), gdzie rejestruje się różnice w poziomie natlenienia krwi docierającej do danej części mózgu [38]. Znaczenie ma także traktografia (obrazowanie dyfuzyjne MRI; DTI), czyli rodzaj MRI ukazujący rozkład przestrzenny włókien nerwowych istoty białej uszkodzonych w wyniku chemioterapii [39]. Badanie PET-CT natomiast wykrywa stopień metabolizowania przez tkanki dostarczanej wraz z krwią 18F-fluorodeoksyglukozy (18F-FDG). Komputerowe nakładanie obrazów uzyskanych w wyniku rejestracji promieniowania radioaktywnego znacznika i typowo wykonanej tomografii komputerowej pozwala na lokalizację zaburzeń metabolizmu mózgu [40].

Jak dotąd nie ustalono standardu postępowania w zakresie badań obrazowych, jednakże wydają się one obiecującą opcją diagnostyczną.

### Rezonans magnetyczny

Piccirillo i wsp. dowiedli, że wynik badania fMRI potwierdza deficyty poznawcze relacjonowane przez kobiety z rakiem piersi po leczeniu chemioterapeutycznym [41]. Zobrazowano zaburzoną aktywność sieci neuronowych prawej i lewej okolicy czołowo-ciemieniowej mózgu zaangażowanych w przebieg procesów poznawczych człowieka. Powyższe spostrzeżenia odzwierciedlały wyniki te-

stów neuropsychologicznych, które wskazywały na zaburzenia kognitywne wśród przebadanych pacjentek.

Deprez i wsp. wskazali na spadek liczebności włókien nerwowych w istocie białej okolicy czołowej i skroniowej mózgu po leczeniu chemioterapeutycznym [42]. Uwidoczniono to za pomocą traktografii, a objawy wśród badanych pacjentek prezentowały cechy *chemobrain*. Z kolei Kessler i wsp. wykazali spadek aktywności neuronów w korze przedczołowej i korze przedruchowej podczas badania fMRI u kobiet po chemioterapeutycznym leczeniu raka piersi [43].

Powyższe wyniki badań wskazują na różnorodność opisywanych zmian w badaniu MRI u osób z *chemobrain*. Powodem tego jest olbrzymie skomplikowanie i rozproszenie struktur mózgowia odpowiadających za funkcje poznawcze. Dodatkowo chemioterapeutyki pośrednio (np. przez indukowanie produkcji cytokin prozapalnych przenikających barierę krew-mózg) mogą oddziaływać nieswoiście na dowolne miejsce OUN, stając się przyczyną *chemobrain*.

### Pozytonowa tomografia emisyjna – tomografia komputerowa

Baudino i wsp. wykazali istotny i długoterminowy spadek metabolizmu glukozy w korze przedczołowej, korze przyśrodkowej, obszarach limbicznych mózgu oraz w mózdzku pacjentów z chłoniakiem poddanych chemioterapii [44]. Autorzy sugerują, że obserwowane zmiany mogą tłumaczyć dysfunkcje poznawcze wykazane za pomocą testów psychologicznych. Wskazano, że owe zmiany metabolizmu tkanki nerwowej korelowały ujemnie z liczbą przebytych cykli chemioterapii, a dodatnio z upływem czasu od jej zastosowania.

Również Pomykala i wsp. wskazują na istotne statystycznie pogorszenie metabolizmu przyśrodkowej części kory przedczołowej oraz przedniego regionu kory skroniowej, co korelowało z podwyższeniem stężeń cytokin prozapalnych (białka antagonisty receptora interleukiny [*interleukin-1-receptor antagonist protein* – IL-1ra]; interleukiny 6 [*interleukin 6* – IL-6]; rozpuszczalnego receptora II typu czynnika martwicy nowotworu [*soluble tumor necrosis factor receptor-II* – sTNF-RII]) i zaburzeniami pamięci [45]. Grupą badaną były kobiety poddane chemioterapii z powodu raka piersi.

Z kolei Tauty i wsp. w badaniu dotyczącym dzieci z chłoniakiem Hodgkina po dwóch cyklach chemioterapii wskazują na przydatność 18F-FDG PET-CT w dostarczaniu obiektywnych danych diagnostycznych na temat *chemobrain* [46]. Autorzy dowodzą upośledzenia metabolizmu okolicy czołowej, skroniowo-wyspowej i zakrętu obręczy. Wszystko to

przy wartościach testów psychologicznych prezentujących dysfunkcje poznawcze u dzieci.

Na podstawie wyników powyższych badań wykazano zmniejszenie metabolizowania 18F-fluoro-deoksyglukozy w uszkodzonych regionach tkanki mózgowej. Neurony i komórki glejowe czerpią energię do życia głównie z utleniania glukozy. Spadek intensywności tego procesu skutkuje zaburzeniem ich funkcji, w tym czynności poznawczych. Szczególnie dotkliwe jest to wtedy, gdy dotyka regionów mózgu poświęconych procesom kognitywnym.

## PODSUMOWANIE

Proces diagnostyczny zaburzeń poznawczych wśród pacjentów onkologicznych wymaga całościowej oceny stanu klinicznego chorego. Konieczne jest dokładne przeprowadzenie badania podmiotowego i przedmiotowego zgodnie z aktualną wiedzą medyczną. W wielu publikacjach w odpowiednim zdiagnozowaniu schorzenia pacjenta podkreśla się kluczową rolę prawidłowo zebranego wywiadu lekarskiego [47]. W przypadku *chemobrain* informacja o przebytej chemioterapii w ramach leczenia onkologicznego wraz ze zgłaszaniem typowych objawów może znacznie przybliżyć do postawienia właściwego rozpoznania.

Typowymi dolegliwościami relacjonowanymi przez pacjenta są między innymi: zapominanie faktów, trudności ze skupieniem uwagi, spowolnienie myślenia, wydłużenie czasu reakcji czy trudności z wykonywaniem kilku czynności jednocześnie [48]. Kompilacja takich objawów może spowodować znaczny dyskomfort życia codziennego.

Lekarz po uzyskaniu informacji podczas badania podmiotowego i przedmiotowego może w miarę możliwości wykonać badania psychologiczne. Markery laboratoryjne oraz badania obrazowe wydają się obiecującą opcją diagnostyczną. Warto, aby podczas przeprowadzania diagnostyki różnicowej pamiętać o schorzeniach prezentujących podobny obraz kliniczny. Mogą to być te, w przebiegu których istnieją cechy dysfunkcji poznawczych, np. depresja, zaburzenia elektrolitowe, choroba Alzheimera, Parkinsona, otępienie naczyniopochodne, a może wznowa choroby nowotworowej.

Kluczową kwestią w diagnostyce *chemobrain* jest świadomość istnienia tej dolegliwości wśród osób zajmujących się pacjentami onkologicznymi. Postawienie trafnej diagnozy umożliwia rozpoczęcie właściwej terapii. Ze względu na wzrost zainteresowania tym zagadnieniem obserwuje się rozwój metod leczniczych, w tym psychoterapii [49]. Wyniki części badań wydają się optymistyczne. Jednocześnie wskazują one na fakt, że im szybciej zostanie wykryte *chemobrain*, tym skuteczność proponowanego spo-

sobu leczenia wzrasta [50]. Dzięki temu poprawia się u pacjenta onkologicznego jakość życia wydłużonego za sprawą skutecznej chemioterapii.

*Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

1. Wilde M. The EBM+ movement. *Int J Biostat* 2023; 10: 1515/ijb-2022-0126.
2. Wang L, Zhu Y, Wu L, Zhuang Y, Zeng J, Zhou F. Classification of chemotherapy-related subjective cognitive complaints in breast cancer using brain functional connectivity and activity: a machine learning analysis. *J Clin Med* 2022; 11: 8.
3. Hermelink K. Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients: the so-called chemo brain. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2015; 2015: 51:67-69.
4. Martín BR, Rodríguez EJE, Galve MIR, Hernández JJC. Study of chemotherapy-induced cognitive impairment in women with breast cancer. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17: 8896.
5. Shen CY, Chen VCH, Yeh DC i wsp. Association of functional dorsal attention network alterations with breast cancer and chemotherapy. *Sci Rep* 2019; 9: 1.
6. Reckamp KL, Redman MW, Dragnev KH i wsp. Phase II randomized study of ramucirumab and pembrolizumab versus standard of care in advanced non-small-cell lung cancer previously treated with immunotherapy-lung-MAP S1800A. *J Clin Oncol* 2022; 40: 2295-2307.
7. Jarema M, Dudek D, Czernikiewicz A. Dysfunkcje poznawcze w depresji – niedoszacowany objaw czy nowy wymiar? *Psychiatr Pol* 2014; 48: 1105-1116.
8. Kazlauskas E, Dumarkaitė A, Gelezelyte O, Nomeikaitė A, Zelvienė P. Validation of the recovery experience questionnaire in a lithuanian healthcare personnel. *Int J Environ Res Public Health* 2023; 20: 2734.
9. Hardcastle C, Hausman HK, Kraft JN i wsp. Proximal improvement and higher-order resting state network change after multidomain cognitive training intervention in healthy older adults. *Geroscience* 2022; 44: 1011-1027.
10. Morrison HW, White MM, Rothers JL, Taylor-Piliae RE. Examining the associations between post-stroke cognitive function and common comorbid conditions among stroke survivors. *Int J Environ Res Public Health* 2022; 19: 20.
11. Chen SF, Chuang YC, Wang CC, Liao CH, Kuo HC. Therapeutic efficacy and cognitive adverse events of overactive bladder medication in patients with central nervous system Disorders – a cohort study. *J Formos Med Assoc* 2022; 121: 2101-2108.
12. Liu S, Ni J, Yan F i wsp. Functional changes of the prefrontal cortex, insula, caudate and associated cognitive impairment (chemobrain) in NSCLC patients receiving different chemotherapy regimen. *Front Oncol* 2022; 12: 1027515.
13. Liu S, Guo Y, Ni J i wsp. Chemotherapy-induced functional brain abnormality in colorectal cancer patients: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Front Oncol* 2022; 12: 900855.
14. Lower EE, Fleishman S, Cooper A i wsp. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage* 2009; 38: 650-662.
15. Yao S, Ding K, Liu S i wsp. The managing cancer and living meaningfully (CALM) intervention alleviates chemotherapy-related cognitive impairment in patients with breast cancer by modulating pan-immune-inflammation values. *Integr Cancer Ther* 2022; 21: 15347354221140498.

16. Invitto S, Leucci M, Accogli G i wsp. Chemobrain, olfactory and lifestyle assessment in onco-geriatrics: sex-mediated differences between chemotherapy and immunotherapy. *Brain Sci* 2022; 12: 1390.
17. Tamaru Y, Sumino H, Matsugi A. Usefulness of the cognitive composition test as an early discriminator of mild cognitive impairment. *J Clin Med* 2023; 12: 1203.
18. Zhang Y, Shang S, Hu L i wsp. Cerebral blood flow and its connectivity deficits in patients with lung cancer after chemotherapy. *Front Mol Biosci* 2022; 9: 761272.
19. Root JC, Campbell C, Rocha-Cadman X i wsp. Pretransplantation cognitive dysfunction in advanced-age hematologic cancers: predictors and associated outcomes. *Biol Blood Marrow Transplant* 2020; 26: 1497-1504.
20. Wang Q, Xiao F, Qi F, Song X, Yu Y. Risk factors for cognitive impairment in high-grade glioma patients treated with postoperative radiochemotherapy. *Cancer Res Treat* 2020; 52: 586-593.
21. Hajj A, Salameh P, Khoury R i wsp. Psychometric properties of the 37-item functional assessment of cancer therapy-cognitive function (FACT-Cog) scale in cancer patients. doi:10.21203/rs.3.rs-52087/v1.
22. Jacobs SR, Jacobsen PB, Booth-Jones M, Wagner LI, Anasetti C. Evaluation of the functional assessment of cancer therapy cognitive scale with hematopoietic stem cell transplant patients. *J Pain Symptom Manage* 2007; 33: 13-23.
23. Costa DSJ, Loh V, Birney DP i wsp. The structure of the FACT-Cog v3 in cancer patients, students, and older adults. *J Pain Symptom Manage* 2018; 55: 1173-1178.
24. Oliveira AF, Santos IM, Fernandes S, Bem-Haja P, Torres A. Validation study of the functional assessment of cancer therapy-cognitive function-version 3 for the Portuguese population. *BMC Psychol* 2022; 10: 305.
25. Keetile NM, Osuch E, Lento AG. Chemotherapy-related subjective cognitive impairment in breast cancer patients in semi-rural South Africa. *Health SA Gesondheid* 2021; 26: 1605.
26. Yu S, Zhao J, Wang M i wsp. The correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio, carcinoembryonic antigen, and carbohydrate antigen 153 levels with chemotherapy-related cognitive impairment in early-stage breast cancer patients. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9: 945433.
27. Janelins MC, Mohamed M, Peppone LJ i wsp. Longitudinal changes in cognitive function in a nationwide cohort study of patients with lymphoma treated with chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2022; 114: 47-59.
28. Fardell JE, Bray V, Bell ML, Rabe B, Dhillon H, Vardy JL. Screening for cognitive symptoms among cancer patients during chemotherapy: Sensitivity and specificity of a single item self-report cognitive change score. *Psychooncology* 2022; 31: 1294-1301.
29. Śpiewak M, Kruk M. Novel methods in diagnostics and therapy Biomarkers in acute coronary syndromes. *Adv Int Cardiol* 2008; 4: 183-187.
30. Schroyen G, Blommaert J, van Weehaeghe D i wsp. Neuroinflammation and its association with cognition, neuronal markers and peripheral inflammation after chemotherapy for breast cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 4198.
31. Beydoun MA, Noren Hooten N, Beydoun HA i wsp. Plasma neurofilament light as a potential biomarker for cognitive decline in a longitudinal study of middle-aged urban adults. *Transl Psychiatry* 2021; 11: 436.
32. Cheung YT, Ng T, Shwe M i wsp. Association of proinflammatory cytokines and chemotherapy-associated cognitive impairment in breast cancer patients: a multi-centered, prospective, cohort study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1446-1451.
33. Le Rhun E, Oppong FB, van den Bent M i wsp. Thrombocytopenia limits the feasibility of salvage lomustine chemotherapy in recurrent glioblastoma: a secondary analysis of EORTC 26101. *Eur J Cancer* 2023; 178: 13-22.
34. Pérez-Martelo M, González-García A, Vidal-Ínsua Y i wsp. Clinical significance of baseline Pan-Immune-Inflammation Value and its dynamics in metastatic colorectal cancer patients under first-line chemotherapy. *Sci Rep* 2022; 12: 6893.
35. Fucà G, Guarini V, Antoniotti C i wsp. The Pan-Immune-Inflammation Value is a new prognostic biomarker in metastatic colorectal cancer: results from a pooled-analysis of the Valentino and TRIBE first-line trials. *Br J Cancer* 2020; 123: 403-409.
36. Lin F, Zhang LP, Xie SY i wsp. Pan-Immune-Inflammation Value: a new prognostic index in operative breast cancer. *Front Oncol* 2022; 12: 830138.
37. Yoshifumi B, Shigeki N, Tasuku T i wsp. Pan-Immune-Inflammation Value and prognosis in patients with esophageal cancer. *Ann Surg Open* 2022; 3: p e113.
38. Pereira J, Direito B, Lührs M, Castelo-Branco M, Sousa T. Multimodal assessment of the spatial correspondence between fNIRS and fMRI hemodynamic responses in motor tasks. *Sci Rep* 2023; 13: 2244.
39. Kim GW, Park K, Kim YH, Jeong GW. Increased hippocampal-inferior temporal gyrus white matter connectivity following donepezil treatment in patients with early Alzheimer's disease: a diffusion tensor probabilistic tractography study. *J Clin Med* 2023; 12: 967.
40. Portnow LH, Vaillancourt DE, Okun MS. The history of cerebral PET scanning: from physiology to cutting-edge technology. *Neurology* 2013; 80: 952-956.
41. Piccirillo JE, Hardin FM, Nicklaus J i wsp. Cognitive impairment after chemotherapy related to atypical network architecture for executive control. *Oncology (Switzerland)* 2015; 88: 360-368.
42. Deprez S, Amant F, Yigit R i wsp. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Hum Brain Mapp* 2011; 32: 480-493.
43. Kesler SR, Kent JS, O'Hara R. Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol* 2011; 68: 1447-1453.
44. Baudino B, D'agata F, Caroppo P i wsp. The chemotherapy long-term effect on cognitive functions and brain metabolism in lymphoma patients. *Q J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 56: 559-568.
45. Pomykala KL, Ganz PA, Bower JE i wsp. The association between pro-inflammatory cytokines, regional cerebral metabolism, and cognitive complaints following adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Brain Imaging Behav* 2013; 7: 511-523.
46. Tauty A, Noblet V, Paillard C, Fornecker LM, Namer IJ, Bund C. Evaluation of the effects of chemotherapy on brain glucose metabolism in children with Hodgkin's lymphoma. *Ann Nucl Med* 2019; 33: 564-569.
47. Akatsu H, Shiima Y, Gomi H i wsp. Teaching "medical interview and physical examination" from the very beginning of medical school and using "escape rooms" during the final assessment: achievements and educational impact in Japan. *BMC Med Educ* 2022; 22: 67.
48. West T, Cavallero C, Ceccherini R i wsp. Impact of psychosocial, behavioral and lifestyle factors on subjective cognitive complaints and perceived quality of life in a large cohort of Italian breast cancer patients. *Front Psychol* 2022; 13: 1015573.
49. Van der Gucht K, Ahmadoun S, Melis M i wsp. Effects of a mindfulness-based intervention on cancer-related cognitive impairment: Results of a randomized controlled functional magnetic resonance imaging pilot study. *Cancer* 2020; 126: 4246-4255.
50. Palmer ACS, Zortea M, Souza A i wsp. Clinical impact of melatonin on breast cancer patients undergoing chemotherapy; effects on cognition, sleep and depressive symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2020; 15: e0231379.