

Kognitivna disfunkcija uzrokovana kemoterapijom – nepriznata nuspojava liječenja zloćudne bolesti

Chemotherapy – induced cognitive dysfunction – unrecognized side effect of cancer treatment

Duška Petranović^{1*}, Gorazd Pilčić¹, Renata Dobrila-Dintinjana², Davor Petranović³,
Paula Podolski⁴

¹Zavod za hematologiju, kliničku imunologiju i reumatologiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

²Klinika za onkologiju i radioterapiju, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka, Rijeka

³Poliklinika Medico, Rijeka

⁴Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Zagreb, Zagreb

Primljeno: 18. 3. 2014.

Prihvaćeno: 25. 6. 2014.

*Dopisni autor:

Prim. dr. sc. Duška Petranović, dr. med.
Klinika za internu medicinu
Zavod za hematologiju, kliničku imunologiju
i reumatologiju, KBC Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
e-mail: duskapetranovic@yahoo.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

Sažetak. Oštećenja kognitivnih funkcija vrlo su česta nuspojava citotoksične terapije tijekom liječenja zloćudnih bolesti. Često ostaju neprepoznata zbog multifaktorijalne kompleksne etiologije i poteškoća pri mjerenju i objektivizaciji. U radu prikazujemo dijagnostičke mogućnosti procjene pojedinih kognitivnih disfunkcija, vrste kognitivnih poremećaja u tijeku liječenja zloćudnih bolesti i mogućnosti utjecaja na poboljšanje ovog važnog dijela kvalitete života oboljelih.

Ključne riječi: kognicija; nuspojave; rak; terapija

Abstract. Cognitive dysfunctions are very common side effects of chemotherapy. Still, remain unrecognized because of multifactorial and complex etiology and difficulties in measurement and objectivisation. In this review we present diagnostic possibilities of cognitive testing, sorts of cognitive deficits in cancer patients and possibilities of their treatment and prevention.

Key words: adverse effects; cancer; cognition; therapy

UVOD

Koncentrirajući se na liječenje zloćudne bolesti sve boljim i savršenijim metodama i sve većim i većim uspjehom kliničari su često prisiljeni prihvatiti i neke nuspojave citotoksičnih lijekova, radioterapije, imunomodulatornih i drugih lijekova koje primjenjuju kako bi izliječili pacijente. Ponekad su te nuspojave zanemarive, no ponekad znaju biti vrlo teške, pa i životno ugrožavajuće.

Rizici nuspojava stoga se uzimaju u obzir prilikom planiranja liječenja i ponekad znaju prisiliti kliničara na promjenu ili prilagodbu unaprijed planiranog slijeda liječenja. Jedna od nedavno prepoznatih nuspojava u liječenju zloćudnih bolesti je kognitivno oštećenje nakon kemoterapije – PCCI (engl. *post-chemotherapy cognitive impairment*) ili kognitivna disfunkcija inducirana kemoterapijom (engl. *Chemotherapy-induced cognitive dysfunction or impairment*) koju su pacijenti već godinama signalizirali, no tek se razvojem osjetljivijih metoda mjerenja kognicije uspjelo ovu pojavu zaista i dokazati¹.

S obzirom na način na koji pacijenti doživljavaju i opisuju smetnje pred 10-ak godina počeo se u literaturi koristiti termin „chemobrain” ili „chemofog”, pri čemu pacijenti vrlo teško opisuju svoje tegobe iskazima poput „nisam se mogla sjetiti jesam li za vrijeme vožnje pogledala na semafor...”, „ponekad moj sin mora doći i umjesto mene otići plaćati račune...”, „izgledam zdravo, ljudi misle da sam dobro, ali moj mozak još uvijek nije dobro...”^{1,2}.

Tek preciznijom objektivizacijom i osjetljivijim mjerenjem kognitivnih funkcija uspjelo se dokazati da zaista postoje oštećenja kognitivnih i psihomotoričkih funkcija u vrlo širokom rasponu od nemogućnosti obavljanja određenih radnji do teških oštećenja nalik Alzheimerovoj bolesti, te se ovom problemu počinje pridavati sve veći značaj³. Na taj način kognitivni poremećaji u oboljelih od zloćudnih bolesti liječenih kemoterapijom dokazani su u 4 – 75 % pacijenata, ovisno o vrsti zloćudne bolesti i metodama mjerenja. Sve je jasnija značajnost mjerenja i praćenja kognitivnih oštećenja kao neželjene nuspojave lijekova na koju bi trebalo upozoriti i liječnike i pacijente^{4,5}.

DIJAGNOSTIKA KOGNITIVNIH POREMEĆAJA

Kogniciju je vrlo teško definirati, a još teže izmjeriti. Pinel navodi da se kognicija može definirati kao mentalni procesi u podlozi rasuđivanja, odlučivanja, rješavanja problema, zamišljanja i drugih aspekata mišljenja⁶. Dosadašnja istraživanja dokazala su da je kognicija važan segment kvalitete života oboljelih od zloćudnih bolesti^{7,8}, a predstavlja i neovisan prognostički čimbenik kod nekih tumora⁹, čime istraživanja ovog područja do-

Jedna od nedavno prepoznatih nuspojava u liječenju zloćudnih bolesti je kognitivno oštećenje nakon kemoterapije.

bivaju poseban značaj. Neke od dosadašnjih vrlo dobro dizajniranih studija nisu bile konkluzivne, a sami autori naveli su kao razlog nedostatak dovoljno osjetljivih i u praksi primjenjivih mjernih instrumenata koji nisu bili dovoljni za detekciju minimalnih promjena kognitivnih sposobnosti⁸. U pisanoj povijesti gotovo da ne postoji znanstvenik koji nije razmišljao i nastojao sa svog aspekta analizirati zagonetku ljudskog uma. Problem je uvijek predstavljalo definiranje uma i njegovo precizno mjerenje. Danas je u uporabi nekoliko metoda u svrhu mjerenja kognicije, a možemo ih podijeliti na: 1. neuropsihologijsko testiranje; 2. slikovno prikazivanje i 3. kronometrijska i druga mjerenja^{4,6}.

Neuropsihologijsko testiranje podrazumijeva ispitivanje jednim testom ili baterijom testova, koje se u novije vrijeme mogu individualno prilagođavati pojedinom pacijentu, kod kojih ispitanik koristeći papir i olovku odgovara na standardizirana pitanja. Zbog jednostavnosti kliničke primjene u dosadašnjim psihoonkološkim istraživanjima najčešće se koristi Folsteinov mini mental status (FMMS)¹⁰, kao preciznija koristi se Halstead-Reitan neuropsihologijska baterija testova ili Wechslerova skala inteligencije za odrasle (WAIS; engl. *Wechsler Adult Intelligence Scale*), a za oštećenje frontalnih režnjeva osjetljiv Wisconsin test sortiranja karata^{6,10}.

Slikovno prikazivanje funkcija živog mozga trenutno ima najznačajnije mjesto u kognitivnoj

neuroznanosti, a najčešće se primjenjuju pozitronska emisijska tomografija (PET) i funkcijska kolorna magnetska rezonancija (fMRI) koje snimaju aktivnosti dijelova mozga pri zadavanju kognitivnih zadataka^{6,11,12}.

Kronometrijska mjerenja polaze od pretpostavke da su u vremenu (trajanju) odvijanja određene psihičke aktivnosti sadržane informacije o složenosti njezine strukture te indikacije strukturiranosti i valjanosti funkcioniranja neuropsiholoških mehanizama pomoću kojih se ostvaruje ta aktiv-

Oštećenja koja se opisuju u dosadašnjim studijama su gubitak pamćenja, orijentacije u prostoru, prepoznavanja predmeta, koordinacije pokreta, brzine i uspješnosti rješavanja zadataka uz izrazitu zamorljivost i emocionalnu inkontinenciju. Pacijentima se savjetuje tzv. „vježbanje” mozga.

nost. Veliku osjetljivost u mjerenju kognitivnih funkcija onkoloških pacijenata pokazao je psihometrijski kompjutorizirani laboratorij Kompleksni Reakciometar Drenovac (CRD)^{13,14}. Svaka od ovih metoda ima svoje prednosti i nedostatke, no jedan od najvećih problema u dosadašnjim studijama je nedovoljna osjetljivost testova za mjerenje kognicije (FMMS) ili nedostupnost i skupoća opreme (fMRI ili PET).

VRSTE KOGNITIVNIH POREMEĆAJA

Zloćudne bolesti i njihovo liječenje praćeni su cijelim nizom kognitivnih oštećenja od kojih se čini da individualni profil ličnosti, njegove sklonosti, edukacija te neke genske, imunološke i patofiziološke predispozicije ili drugi prisutni čimbenici kao anemija, nutritivni status i dr. imaju značajniji utjecaj od same vrste bolesti ili vrste primijenjene terapije¹⁵. Ipak, neki od citostatika mogu se izdvojiti svojom povezanošću s težim i specifičnim oštećenjima SŽS-a. Odavno je poznato neurotoksično djelovanje nekih citostatika na sluh te polineuropatija uzrokovana vinkristinom i drugim citotoksičnim lijekovima. Nedavno je opisan i gubitak pamćenja u dvaju pacijenata koji su primali lenalidomid¹⁶, a brojni drugi često upotrebljavani citostatiki imaju slične nuspojave. Ipak najbolje su proučena kognitivna oštećenja u paci-

jentica s karcinomom dojke, s obzirom na to da se radi o najvećoj populaciji preživjelih pacijentica od svih malignih bolesti uopće (23 %) kod kojih je moguće provesti precizne usporedbe različitih modaliteta liječenja, prospektivne studije te usporedne studije sa zdravim ženama ili onima koje nisu primale hormonalnu ili kemoterapiju^{17,18}. Dokazano je smanjenje moždane mase, pogotovo frontalnih režnjeva u žena s karcinomom dojke koje su primale kemoterapiju¹⁸ te druga morfološka i funkcionalna oštećenja. Oštećenja koja se opisuju u dosadašnjim studijama su gubitak pamćenja, konvergentnog induktivnog mišljenja (povezan s kvocijentom inteligencije), orijentacije u prostoru, prepoznavanja predmeta, reakcije na zvuk i svjetlo, koordinacije pokreta, brzine i uspješnosti rješavanja zadataka uz izrazitu zamorljivost i emocionalnu inkontinenciju¹⁹.

PREVENCIJA I LIJEČENJE KOGNITIVNIH POREMEĆAJA

Osnova prevencije i liječenja je prepoznavanje opsega kognitivnog poremećaja i u skladu s time planiranje aktivnosti. Pacijentima se predlaže sljedeće: napraviti „vanjsku memoriju” (sastavljanje „dnevnik planera”, podsjetnici, poruke), pridržavati se unaprijed napravljenog rasporeda aktivnosti, izbjegavati istodobno rješavanje nekoliko problema (engl. *multitasking*), fokusirati se na jedan zadatak, „vježbati mozak” (učenje novih vještina, stranog jezika, rješavanje križaljki). Potrebno je omogućiti pacijentu dovoljno sna i odmora, tjelesnu aktivnost i vježbanje, uključivanje u prehranu više povrća i svakako treba preporučiti pacijentu zatražiti i prihvatiti podršku obitelji i prijatelja.

Ako liječnik procijeni da je potrebno, u terapiju se mogu uvesti stimulansi (metilfenidat, modafinil), antidepresivi, anksiolitici, inhibitori ponovne pohrane serotonina (citalopram, fluoksetin, sertralini) ili se može preporučiti stručna pomoć psihologa, psihijatra i drugih stručnjaka (kognitivna bihevioralna terapija, različite metode opuštanja, meditacija, joga i dr.)^{20,21}. Ne smije se zaboraviti na istodobno liječenje drugih stanja koja pogoršavaju kogniciju, kao što su nutritivni deficit, anemija, infekcije i dr. Također treba razmotriti upotrebu nekih lijekova (eritropetin²², estrogen²³) koji imaju značajnu neuroprotektivnu ulogu.

ZAKLJUČAK

Pacijenti oboljeli od zloćudne bolesti imaju smanjenu kvalitetu života zbog niza razloga. U trenutku planiranja i primjene neizbježne kemoterapije vrlo je važno pomišljati i na neželjene nuspojave kojima ovakvo liječenje može biti popraćeno, među ostalima i oštećenje kognitivnih funkcija. Potrebno je priznati ih kao nuspojavu kemoterapijskog liječenja, razviti i primjenjivati metode egzaktnog mjerenja, individualno procijeniti predispoziciju pojedinog pacijenta za razvoj težih oštećenja i spriječiti razvoj teških i dugotrajnih poremećaja kognicije. Personalizirani pristup vrlo je važan u procjeni kolika i kakva su oštećenja nastala kod pojedinog pacijenta kako bismo ga mogli upozoriti na neke potencijalno opasne radnje ili radnje koje bi mogao s poteškoćama izvršavati, informirati ga o učestalosti kognitivnih oštećenja, kao i o svakoj drugoj nuspojavi, i ponuditi liječenje i metode kojima bi se te neželjene nuspojave mogle izbjeći ili poboljšati.

Izjava o sukobu interesa: Autori izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

- Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, Oppenheim A, Bower JE, Silverman DH et al. Cognitive Complaints After Breast Cancer Treatments: Examining the Relationship With Neuropsychological Test Performance. *J Natl Cancer Inst* 2013;105:791-801.
- Mitchell T, Turton P. 'Chemobrain': concentration and memory effects in people receiving chemotherapy—a descriptive phenomenological study. *Eur J Cancer Care* 2011;20:539-48.
- 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.
- Vardy J, Wong K, Yi QL, Park A, Maruff P, Wagner L et al. Assessing cognitive functions in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006;14:1111-8.
- Asher A. Cognitive dysfunction among cancer survivors. *Am J Phys Med Rehabil* 2011;(Suppl):16-26.
- Pinel JPI. *Biopsychology*. Boston: Allyn and Bacon, 2000.
- Khasraw M, Posner JB. Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol* 2010;9:1214-27.
- 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.
- Meyers C. Cognitive Function as a Predictor of Survival in Patients With Recurrent Malignant Glioma *JCO* 2000;1:646.
- Damian AM, Jacobson SA, Hentz JG, Belden CM, Shill HA, Sabbagh MN et al. The Montreal Cognitive Assessment and the mini-mental state examination as screening instruments for cognitive impairment: item analyses and threshold scores. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31:126-31.
- Lange G, Steffener TJ, Cook DB. Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: A BOLD fMRI study of verbal working memory. *NeuroImage* 2005;26:513-24.
- Cabeza R, Nyberg L. Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. *Journal of Cognitive Neuroscience* 2000;12:1-47.
- Drenovac M, CRD serija psihodijagnostičkih testova. Priručnik. Zagreb: 1994.
- Petranovic D, Batinac T, Petranovic D, Ruzic A, Ruzic T. Iron deficiency anaemia influences cognitive functions. *Med Hypoth* 2008;70:70-2.
- Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M, Dowling G, Kramer J. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 2005;104:2222-33.
- Rollin-Sillaire A, Delbeuck X, Pollet M. Memory loss during lenalidomide treatment: a report on two cases. *BMC Pharmacology and Toxicology* 2013;3:14:41.
- Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT, Cole B, Matt LA, Skalla K et al. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20:485-93.
- McDonald BC, Conroy SK, Smith DJ, West JD, Saykin AJ. Frontal gray matter reduction after breast cancer chemotherapy and association with executive symptoms: a replication and extension study. *Brain Behav Immun* 2013;30:117-25.
- Petranović D, Takšić V, Dobrila-Dintinjana R, Rončević-Gržeta I, Ružić K, Janović S et al. Correlation of Anaemia and Cognitive Functions Measured by the Complex Reactionmeter Drenovac. *Coll Antropol* 2008;32:47-51.
- Poppelreuter M, Weis J, Bartsch HH. Effects of specific neuropsychological training programs for breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *J Psychosoc Oncol* 2009;27:274-96.
- Graves KD. Social cognitive theory and cancer patient's quality of life: a meta-analysis of psychosocial intervention components. *Health Psychol* 2003;22:210-9.
- Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women: Lessons we have learned. *Behavioral Neuroscience* 2012;126:123-7.
- Byts N, Siren A. Epo Erythropoietin: a multimodal neuroprotective agent. *Exper Transl Stroke Med* 2009;1:4.