

Wpływ chemioterapii uzupełniającej na funkcjonowanie poznawcze kobiet chorych na raka piersi — przegląd badań

Paulina Andryszak¹, Paweł Izdebski¹, Jerzy Tujakowski²

W ostatnich latach zwraca się uwagę na występowanie pogorszenia funkcjonowania poznawczego po zastosowaniu chemioterapii. Celem pracy jest analiza wyników dotychczas przeprowadzonych badań oceniających wpływ chemioterapii uzupełniającej na sprawność funkcji poznawczych u kobiet leczonych z powodu raka piersi. Przeanalizowano wyniki 40 badań neuropsychologicznych opublikowanych do czerwca 2011 roku. Kobiety chore na raka piersi leczone chemioterapią odczuwają pogorszenie funkcjonowania poznawczego w zakresie uwagi, pamięci i umiejętności językowych. Wyniki badań wskazują na to, że subiektywnie odczuwane deficyty poznawcze są związane ze stresem towarzyszącym chorobie nowotworowej i jej leczeniu. W większości badań oceniających funkcjonowanie poznawcze przy pomocy testów neuropsychologicznych wykazano pogorszenie funkcjonowania poznawczego w zakresie uwagi, szybkości przetwarzania, pamięci, funkcji wzrokowo-przestrzennych i umiejętności językowych. Nie wykazano związku pomiędzy pogorszeniem funkcjonowania poznawczego a poziomem depresji i lęku, zmęczeniem, stanem hormonalnym i jakością życia.

The influence of adjuvant chemotherapy on cognitive functioning of women with breast cancer: a literature review

In recent years attention has been paid to the occurrence of deterioration of cognitive functioning after chemotherapy. The aim of this work is to analyze results of previously conducted studies of the effects of adjuvant chemotherapy on cognitive performance of women treated for breast cancer. We have analyzed the results of 40 neuropsychological studies published to June 2011. Women with breast cancer who were treated with chemotherapy were found to experience some kind of deterioration in attention, memory and language skills. The results indicate that subjectively perceived cognitive deficits are associated with distress accompanying cancer and its treatment. In the majority of studies of cognitive functioning using neuropsychological tests deterioration in attention, processing speed, memory, visuo-spatial functions and language skills has been demonstrated. No correlation has been found between deterioration of cognitive functioning and level of depression and anxiety, fatigue, hormonal status and quality of life.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2012; 62, 4: 291–304

Słowa kluczowe: funkcjonowanie poznawcze, chemioterapia, rak piersi

Key words: cognitive functioning, chemotherapy, breast cancer

Wprowadzenie

Chemioterapia (*chemotherapy* — CHTH) jest powszechnie stosowanym leczeniem uzupełniającym inwazyjnego raka piersi [1]. Wśród najczęściej występujących powikłań po CHTH wymienia się nudności, wymioty, utratę włosów, zmęczenie, zaburzenia funkcji seksualnych czy przedwczes-

ną menopauzę [2, 3]. W ostatnich latach zwraca się uwagę na możliwość wystąpienia obniżenia funkcjonowania poznawczego w następstwie CHTH [4].

Kobiety, u których zastosowano CHTH, odczuwają obniżenie funkcjonowania poznawczego, m.in. pogorszenie pamięci, trudności w uczeniu się czy problemy z koncentracją

¹Institut Psychologii, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego w Bydgoszczy

²Oddział Chemioterapii, Centrum Onkologii im. prof. Franciszka Łukaszczyka w Bydgoszczy

[3]. Wzrastające zainteresowanie wpływem chemioterapii uzupełniającej na funkcjonowanie poznawcze ma kluczowe znaczenie z następujących powodów: 1) coraz większa liczba osób leczonych z powodu choroby nowotworowej staje się zainteresowana tym tematem [5]; 2) deficyty poznawcze mogą negatywnie oddziaływać na jakość życia oraz utrudniać podejmowanie decyzji dotyczących edukacji czy pracy zawodowej; 3) znajomość potencjalnego negatywnego wpływu terapii na funkcjonowanie poznawcze umożliwi podejmowanie świadomych decyzji dotyczących leczenia; 4) możliwość modyfikacji schematów leczenia w celu zmniejszenia poznawczych działań niepożądanych przy jednocześnie utrzymaniu skuteczności leczenia [6]; 5) wprowadzenie terapii neuropsychologicznej [7, 8] lub farmakologicznej w celu poprawy funkcjonowania poznawczego [9, 10]. W odpowiedzi na objawy zgłaszane bezpośrednio przez pacjentki oraz dzięki obserwacjom klinicznym w ostatniej dekadzie prowadzone są badania mające na celu opisanie zjawiska „mózgu pochemicznego” (*chemobrain, chemofog*) [11–50].

Wyniki badań neuropsychologicznych wskazują na występowanie deficytów poznawczych u 13–70% kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano CHTH [11, 14, 15, 24, 36–39, 41, 43, 45, 48, 51–53]. Wydaje się, że najbardziej podatne na szkodliwe działanie CHTH są funkcje wykonawcze, pamięć i szybkość przetwarzania informacji [54, 55]. Znajduje to potwierdzenie w wynikach badań neuroobrazowych [56–59].

Celem pracy jest krytyczna analiza wyników dotychczas przeprowadzonych badań oceniających wpływ chemioterapii uzupełniającej na sprawność funkcji poznawczych u kobiet chorych na raka piersi.

Chemiozależne zaburzenia poznawcze a zmiany w obrębie mózgowia

Wyniki badań neuroobrazowych wskazują na to, że CHTH jest związana ze zmianami funkcjonalnymi i strukturalnymi w centralnym układzie nerwowym [56–69]. Wyniki badań prowadzonych za pomocą rezonansu magnetycznego wykazały zmniejszenie objętości niektórych obszarów mózgu (kora przedczołowa, obszar parahipokampalny, kora obręczy i przedklinek) po roku od zakończenia CHTH, zmian tych nie stwierdzono po trzech latach od zakończenia CHTH [56–58]. Struktury te są odpowiedzialne m.in. za funkcje wykonawcze [57]. Wyniki badań dotyczących zmniejszenia objętości substancji szarej i białej oraz atrofii hipokampa w przypadku różnych schematów CHTH są niejednoznaczne i wymagają dalszej oceny [61–63].

Wyniki badań prowadzonych za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego wykazały zmniejszoną aktywność kory czołowej podczas zadania oceniającego pamięć operacyjną w grupie kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano CHTH w porównaniu do grupy kobiet chorych na raka piersi, u których nie zastosowano CHTH i do grupy

osób zdrowych [64]. W grupie badanych kobiet wcześniej leczonych CHTH z powodu raka piersi wykazano za pomocą tomografii pozytonowej-emisyjnej wzrost aktywności metabolicznej w korze czołowej (zwłaszcza dolnym zakręcie obręczy) i w mózdzku podczas zadania oceniającego przywoływanie informacji z pamięci krótkotrwałej (*short-term memory recall*) w porównaniu z grupą kobiet nieleczonych CHTH, u których stwierdzono aktywację kory ciemieniowej i potylicznej podczas wykonywania tego samego zadania [59]. Wyniki tych badań wskazują na to, że w grupie kobiet chorych na raka piersi po zastosowaniu CHTH aktywowane są struktury mózgu zazwyczaj nie wykorzystywane w danym zadaniu poznawczym. Prawdopodobnie dzięki tej kompensacyjnej aktywacji możliwe jest utrzymywanie się funkcjonowania poznawczego w granicach normy [59, 65, 66].

Za pomocą badania potencjałów skojarzonych ze zdarzeniem (*event-related potentials* — ERP) stwierdzono obniżenie amplitudy (intensywność aktywacji neuronalnej) i wydłużenie latencji (czas trwania aktywacji) załamek P-300 w grupie osób, u których zastosowano CHTH w porównaniu do grupy osób zdrowych [67, 68]. Wykazano, że zmiany te utrzymują się dłużej po zakończeniu CHTH [69]. Obserwacje te są zgodne z zauważanymi zmianami zdolności przetwarzania informacji u osób, u których zastosowano CHTH [60, 67–69].

Przytoczone wyniki badań neuroobrazowych wskazują na to, że u osób chorych na raka piersi, u których zastosowano CHTH, występują przejściowe zmiany strukturalne (m.in. zmniejszenie objętości kory przedczołowej, obszaru parahipokampalnego, kory obręczy i przedklinek) i funkcjonalne (m.in. zmniejszona aktywacja kory czołowej podczas wykonywania zadania oceniającego pamięć operacyjną) w obrębie centralnego układu nerwowego.

Mechanizmy powstawania chemiozależnych zaburzeń poznawczych

Bezpośrednie mechanizmy powstawania zaburzeń poznawczych po chemioterapii nie zostały jeszcze do końca poznane [60, 70]. Badacze zwracają uwagę na: 1) bezpośredni neurotoksyczny wpływ cytostatyków (m.in. uszkodzenie neuronów lub otaczających je komórek, zmiany poziomu neuroprzekazników) [71–75]; 2) stres oksydacyjny i uszkodzenie DNA [71, 76, 77]; 3) zmiany hormonalne [78]; 4) rozregulowanie systemu immunologicznego i/lub uwalnianie cytokin [71, 76, 79]; 5) uszkodzenia mikronaczyniowe powodujące niedokrwienie i uszkodzenie mózgu [70].

Wyniki badań wskazują na to, że u niektórych pacjentów mogą występować predyspozycje genetyczne do rozwoju deficytów poznawczych [60]. Wykazano związek pomiędzy występowaniem *allele 4 ε* apolipoproteiny E a pogorszeniem funkcjonowania poznawczego u osób wcześniej leczonych z powodu raka piersi lub chłoniaka [12]. Ponadto, stwierdzono, że osoby posiadające genotyp COMT-Val są bardziej

podatne na negatywne działanie CHTH na funkcjonowanie poznawcze [80]. Genetyczny polimorfizm może być związany z efektywnością bariery krew-mózg, funkcjonowaniem cyto-kin, neurotransmiterów i mechanizmów naprawy DNA [60].

Przegląd badań prowadzonych u kobiet z rakiem piersi leczonych chemioterapią

Przeszukano bazę danych MEDLINE pod kątem badań opublikowanych do czerwca 2011 roku przy użyciu słów kluczowych: „rak piersi” (*breast cancer*), „chemioterapia” (*chemotherapy*) i „poznawanie” (*cognition*). Dodatkowo przeanalizowano piśmiennictwo zawarte w wyszukanych doniesieniach. Z bazy MEDLINE wyłoniono 74 artykuły oryginalne, 46 artykułów poglądowych, 6 komentarzy i 3 studia przypadków. Wyniki badań neuropsychologicznych u kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano CHTH, podzielno ze względu na schemat prowadzenia badania. Do analizy włączono 13 badań prowadzonych w schemacie poprzecznym (*cross-sectional design*; porównanie wyników badań różnych grup w jednym punkcie czasowym) oraz 27 badań prowadzonych w schemacie podłużnym (*longitudinal design*; porównanie wyników uzyskanych przez osoby z jednej grupy w kilku punktach czasowych). Z analizy wykluczono badania oceniające wpływ leczenia na poprawę funkcjonowania poznawczego oraz analizę modeli zwierzęcych.

Badania prowadzone za pomocą strategii porównań poprzecznych prowadzone były u kobiet, które były wcześniej leczone CHTH z powodu raka piersi (*breast cancer survivors — BCS*) [11, 12, 15, 19, 30, 33, 36, 45, 50], u kobiet chorych na raka piersi podczas leczenia CHTH [15, 21, 43] oraz u kobiet chorych na raka piersi przed rozpoczęciem leczenia uzupełniającego (*adjuvant therapy — AT*) [13, 47]. Wyniki uzyskane w grupie kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano CHTH, były porównywane z wynikami uzyskanymi w grupie osób zdrowych [13, 15, 19, 43, 50] i/lub w grupie kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano inny rodzaj AT, np. leczenie hormonalne (*hormonal therapy — HT*) lub radioterapię (*radiotherapy — RT*) [11, 19, 30]. W dwóch badaniach porównywano wyniki uzyskane w grupie kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano standardowe dawki CHTH (*standard dose — SD*), z wynikami w grupie kobiet, u których zastosowano wysokie dawki CHTH (*high dose — HD*) [33, 45]. Funkcjonowanie poznawcze było oceniane przy pomocy testów neuropsychologicznych i skal przesiewowych — opis zastosowanych narzędzi badawczych — tabela I. W dziewięciu badaniach oceniano subiektywnie odczuwane pogorszenie funkcjonowania poznawczego przy pomocy kwestionariuszy do samooceny — zestawienie zastosowanych kwestionariuszy w tabeli I [11, 12, 19, 21, 30, 33, 36, 45]. Dodatkowo w badaniach kontrolowano takie zmienne jak: wiek, wykształcenie, stan hormonalny, zmęczenie, poziom depresji, lęku, dystresu oraz jakość życia.

Szczegółowe zestawienie przeanalizowanych badań znajduje się w tabeli II.

Kobiety chore na raka piersi, u których zastosowano CHTH, odczuwały pogorszenie funkcjonowania poznawczego, głównie koncentracji, pamięci i funkcji językowych [19, 21, 33]. Wyniki badań wskazują na to, że subiektywnie odczuwane deficyty poznawcze związane są raczej z psychologicznym dystresem niż z obiektywnym pogorszeniem funkcjonowania poznawczego [19]. Wykazano, że obniżenie funkcjonowania poznawczego może wystąpić u kobiet chorych na raka piersi już przed rozpoczęciem CHTH i prawdopodobnie jest związane z emocjonalnym dystresem [13, 47]. U kobiet wcześniej leczonych CHTH z powodu raka piersi wykazano pogorszenie funkcjonowania poznawczego w zakresie: pamięci wzrokowej, werbalnej i epizodycznej, funkcjonowania psychomotorycznego, umiejętności językowych, uwagi, szybkości przetwarzania informacji i funkcjonowania motorycznego [11, 12, 15, 19, 36, 43, 45, 50].

Na podstawie wyników przytoczonych badań nie można wnioskować o negatywnym wpływie CHTH na funkcjonowanie poznawcze ze względu na brak homogeniczności porównywanych grup (osoby podczas leczenia CHTH; osoby, które zakończyły leczenie CHTH kilka lat wcześniej; osoby leczone inną AT; osoby zdrowe), zastosowanie u osób badanych różnych schematów terapeutycznych CHTH oraz dodatkowe stosowanie HT (głównie tamoksyfenu). Warto jednak podkreślić wartość tego typu badań, między innymi ze względu na możliwość tworzenia hipotez badawczych, które mogą zostać zweryfikowane w badaniach podłużnych [81].

Badania prowadzone przy pomocy strategii porównań podłużnych prowadzone były u kobiet wcześniej leczonych CHTH z powodu raka piersi [31, 35, 37, 49], u kobiet chorych na raka piersi podczas leczenia CHTH [24] oraz u kobiet chorych na raka piersi, którym zlecono CHTH [14, 16, 18, 20, 23, 25–29, 32, 34, 37–39, 41, 42, 44, 46, 48]. Wyniki uzyskane w grupie badanych kobiet chorych na raka piersi były porównywane z wynikami osób zdrowych [14, 22, 24, 29, 31, 32, 34, 37–39] lub wynikami kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano inny rodzaj AT, np. HT lub RT [14, 16, 22, 23, 29, 34, 38, 40–42, 44]. **W jednym badaniu** porównywano wyniki w grupie kobiet chorych na raka piersi z osobami, u których zdiagnozowano choroby serca [32]. Funkcjonowanie poznawcze było oceniane za pomocą testów neuropsychologicznych i skal przesiewowych; opis zastosowanych narzędzi badawczych — tabela I. W większości badań oceniano subiektywnie odczuwane pogorszenie funkcjonowania poznawczego przy pomocy kwestionariuszy do samooceny — zestawienie zastosowanych kwestionariuszy w tabeli I [17, 23, 25, 29, 35, 39, 49]. Dodatkowo w badaniach kontrolowano takie zmienne jak: wiek, wykształcenie, stan hormonalny, zmęczenie, poziom depresji, lęku, dystresu oraz jakość życia.

Tabela I. Zestawienie narzędzi badawczych zastosowanych w badaniach oceniających funkcjonowanie poznawcze kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą

Funkcja poznawcza	Narzędzie badawcze	Badanie poprzeczne	Badanie podłużne	
Szybkość przetwarzania	<i>Additive Factor Method</i>		31	
	Symbole Cyfr (WAIS-R/WAIS III/ISPOCD)	32, 36, 45, 47	14, 20, 22, 23, 25, 27, 31, 37, 41, 42, 46	
	<i>Fepsy Visual Searching test</i>	36, 45	37	
	Wyszukiwanie Symboli (WAIS III/WMS III)		20, 23, 32, 41	
	<i>Fepsy Visual Reaction test</i>	36, 45	37	
Uwaga	California Computerized Assessment Package	19		
	Komputerowy Test Ciągłego Wykonywania	11, 12, 13, 43	14, 24	
	<i>Digit Vigilance Test</i>		16	
	Test Przekreślenia (d2/litery)	33, 36, 45	25, 29, 37, 39	
	<i>Eriksen Task</i>		29	
	<i>Numeric Matrix Test</i>		17	
	<i>Ruff 2&7</i>		34	
	<i>Symbol Digit Modalities Test</i>		34, 44	
	<i>Test Battery for Attentional Performance</i>	49	33	
	Test Uwagi w Sytuacjach Życia Codziennego		44	
	Test Łączenia Punktów część A	11, 12, 13, 19, 30, 33, 36, 43, 45, 47, 50	20, 23, 24, 25, 27, 31, 33, 34, 35, 37, 41, 42, 46	
	Pamięć i uczenie się	<i>Buschke Selective Reminding Test</i>		42
Kalifornijski Test Uczenia Językowego		11, 12, 13, 19, 30	23, 31, 41, 14	
Pamięć Logiczna (WMS-R)		11, 12, 13, 19	14, 20, 25, 29, 33, 35, 39, 41	
<i>Non-verbal Selective Reminding Test</i>		47	46	
Test Słuchowego Uczenia się Werbalnego (<i>Rey Auditory Verbal Learning/Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i>)		22, 33, 36, 45, 50	16, 17, 20, 27, 29, 32, 34, 35, 37, 39, 41, 44	
<i>Verbal Selective Reminding Test</i>		47	46	
Test Pamięci Wzrokowej Bentona		50	42	
Test Rozpoznawania Twarzy (WMS-R/WMS III)		13	14	
Test Zdjęć Rodzinnych (WMS-R/WMS III)		20	41	
<i>Learning and Memory Test 3</i>			49	
Złożona Figura Reya Osterreitha		19, 33, 36, 50	16, 27, 29, 32, 34, 37, 39, 42	
Test Pamięci Wzrokowo-Ruchowej (WMS-R/WMS III)		19, 30, 36, 45	23, 31, 34, 44	
Arytmetyka (WAIS III)		47	20, 41, 42, 45	
<i>Consonant Trigrams (CCCS)</i>			20, 41	
Powtarzanie Cyfr (WAIS R/WAIS III/WMS III)		11, 12, 13, 19, 30, 36, 45, 47	20, 23, 24, 29, 37, 41, 42, 44, 46, 49	
Porządkowanie Liter i Cyfr (WAIS R/WAIS III/WMS III)			20, 39, 41, 42	
<i>Spatial Span</i> (WMS III)		20	29, 39	
Test Łączenia Punktów część B		11, 12, 13, 19, 30, 33, 36, 43, 44, 47, 50	14, 16, 20, 23, 24, 25, 27, 31, 32, 34, 35, 37, 41, 42, 46	
Funkcje przestrzenne		Klocki (WAIS-R/WAIS III)	11, 12, 13, 19, 47	20, 27, 41, 46
		<i>Jugement of Line Orientation</i>	47	
		Test Rozpoznawania Twarzy		50
Funkcje werbalne		Bostoński Test Nazywania	11, 12, 50	20, 27, 41, 42, 46
	Czytanie ze Zrozumieniem (<i>Wide Range Achievement Test 3</i>)	11, 12, 13	14, 27	
	Test Fluencji Werbalnej (<i>Controlled Oral Word Association Multilingual Aphasia Examination/D-KEFS/Regensbury Word Fluency Test</i>)	11, 12, 13, 19, 30, 33, 36, 45, 47, 50	14, 23, 27, 31, 33, 34, 35, 41, 42, 44, 46	
	Słownik (WAIS-R)	11, 12, 13	14, 27	

Tabela I. Zestawienie narzędzi badawczych zastosowanych w badaniach oceniających funkcjonowanie poznawcze kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą (cd.)

Funkcja poznawcza	Narzędzie badawcze	Badanie poprzeczne	Badanie podłużne
Funkcje wykonawcze	<i>Booklet Category Test</i>	47	
	<i>Test Sortowania Kart (Wisconsin Card Sorting Test/D-KEFS)</i>	13, 50	14, 44
	<i>Concept Shifting Test</i>		22, 44
	<i>Fepsy Binary Choice test</i>	36, 45	37
	<i>Intradimensiona/Extradimensional Shift</i>		50
	<i>Test Matryc (WAIS III)</i>		44
	<i>Test Seryjnego Dodawania Ze Słuchu</i>	13, 19	14, 20, 41
	<i>Podobieństwa (WAIS-R)</i>		46
	<i>Test Kolorowych Wyrzów Stroopa (D-KEFS/ISPOCD)</i>	22, 36	14, 19, 28, 29, 31, 32, 35, 44,
	<i>Working Memory Updating</i>		31
Funkcje motoryczne	<i>Testy Tappingu (Finger tapping/Fepsy finger tapping)</i>	11, 12, 36, 45	31, 37, 42
	<i>Grooved Pegboard/Purdue Pegboard</i>	47	20, 28, 41, 42, 44, 46
	<i>Thumb-finger Sequencing</i>	11, 12	
Inteligencja przedchorobowa (premorbid intelligence)	<i>Dutch Adult Reading Test</i>	36, 45	22, 37, 38
	<i>National Adult Reading Test</i>	30	23, 29
	<i>Quick test</i>		20, 41
Ogólne funkcjonowanie poznawcze	<i>Achievement Measure System</i>	33	
	<i>High Sensitivity Cognitive Screen</i>	15, 21, 43	24
	<i>Krótką Skala Oceny Stanu Umysłowego</i>	43, 50	16, 23,
	<i>Repeatable Battery of Adult Neuropsychological Status</i>		28
Ogólne funkcjonowanie poznawcze — kwestionariusze do samooceny	<i>Attentional Functional Index</i>		28
	<i>The Cognitive Failures Questionnaire</i>	19	
	<i>The Questionnaire for Self-perceived Deficits in Attention</i>	33	49
	<i>Multiple Ability Self-Report Questionnaire</i>	13, 30	14, 23
	<i>Patient Assessment of Own Functioning</i>		16
	<i>Subjective Cognitive Functioning</i>		22
	<i>The Squire Memory Self-Rating Questionnaire</i>	11, 12	27

WMS-R — *Wechsler Memory Scale-Revised*, Test Badania Pamięci Wechslera — Zrewidowany; WMS-III — *Wechsler Memory Scale-III*, Test Badania Pamięci Wechslera; WAIS-R — Skali Inteligencji D. Wechslera dla Dorosłych; DKEFS — *Delis-Kaplan Executive Function Scale*; ISPOCD — *International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction*

Szczegółowe zestawienie przeanalizowanych badań znajduje się w tabeli III.

Kobiety chore na raka piersi odczuwały pogorszenie funkcjonowania poznawczego w zakresie pamięci i koncentracji podczas leczenia CHTH i po zakończeniu CHTH [17, 25, 39]. Wyniki badań wskazują na to, że subiektywnie odczuwane deficyty poznawcze związane są raczej z psychologicznym dystresem i jakością życia [39, 35], choć nie zostało to potwierdzone we wszystkich badaniach [29]. W badaniach nie wykazano związku pomiędzy subiektywnie odczuwanym a obiektywnie mierzonym pogorszeniem funkcjonowania poznawczego [25, 17, 23, 29, 39]. W badaniach, w których analizowano funkcjonowanie poznawcze kobiet wcześniej leczonych CHTH z powodu raka piersi, stwierdzono pogorszenie funkcjonowania poznawczego w zakresie szybkości przetwarzania, uwagi, pamięci, funkcji wykonawczych i fluencji werbalnej [35, 31, 37]. Wyniki

niektórych badań wskazują, że u 17–30% kobiet chorych na raka piersi pogorszenie funkcjonowania poznawczego występuje już przed rozpoczęciem CHTH [44, 46, 48]. Może to być spowodowane zmęczeniem, depresją i poziomem funkcjonowania w życiu codziennym (*functional well-being*) [44].

Wyniki badań oceniających funkcjonowanie poznawcze przed i po zakończeniu leczenia CHTH są niejednoznaczne. Pogorszenie funkcjonowania poznawczego po wprowadzeniu leczenia CHTH wykazano w dwunastu badaniach [14, 16, 20, 26–28, 34, 38, 39, 44, 46, 48]. Deficyty poznawcze dotyczyły: szybkości przetwarzania, pamięci operacyjnej, pamięci wzrokowej, pamięci długotrwałej, uczenia się, funkcji wzrokowo-przestrzennych, fluencji werbalnej, uwagi i koncentracji [14, 16, 20, 26–28, 34, 38, 39, 44, 46, 48]. W dziewięciu badaniach nie wykazano zmian funkcjonowania poznawczego po wprowadzeniu CHTH [17, 20, 22, 23, 25, 29, 32, 41, 42], a w jednym badaniu wykazano poprawę funkcji

Tabela II. Zestawienie badań poprzecznych oceniających funkcjonowanie poznawcze kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą

Lp.	Autorzy, rok	Grupa badana (Ex — eksperymentalna; K — kontrolna)	Schemat CHTH % badanych	TX	Wyniki
1.	Ahles i wsp., 2002 [11]	Ex: — gr. 1: n = 35 BCS po SD CHTH — gr. 2: n = 36 pacjentów z chłoniakiem po SD CHTH K: gr. 3: n = 35 BCS po LT gr. 4: n = 22 pacjentów z chłoniakiem po LT	CMF 40% CAF 40% AC 9% inne 9%	Ex: 37% K: 14%	— U osób, u których zastosowano SD CHTH, pogorszenie FP (zwłaszcza pamięci werbalnej i funkcjonowania psychomotorycznego) w porównaniu z osobami, u których zastosowano LT — Osoby, u których zastosowano SD CHTH, odczuwały pogorszenie pamięci operacyjnej
2.	Ahles i wsp., 2003 [12]	Ex: — gr. 1: n = 51 BCS po CHTH — gr. 2: n = 29 pacjentów z chłoniakiem po CHTH	CMF 43% CAF 43% AC 5% inne 8%	N/A	— Pogorszenie pamięci wzrokowej, zdolności przestrzennych i tendencja do pogorszenia funkcjonowania psychomotorycznego u osób, które miały przynajmniej 1 allel 4 ε apolipoproteiny E w porównaniu do osób bez tego allelu — Brak różnic w poziomie depresji, lęku i zmęczenia między grupami
3.	Ahles i wsp., 2008 [13]	Ex: — gr. 1: n = 132 pacjentów BC st. 1–3 — gr. 2: n = 22 pacjentów BC st. 0 K: n = 45 HC	N/A	N/A	— Wszyscy badani mieścili się w granicach normy — Pacjenci BC st. 1–3, znacząco niższe wyniki w teście oceniającym czas reakcji i niższy niż oczekiwany poziom FP
4.	Brezden i wsp., 2000 [15]	Ex: — gr. 1: n = 31 BC z CHTH — gr. 2: n = 40 BC 2 lata po CHTH K: n = 36 HC	gr. 1: — CMF 38% — CEF 62% gr. 2: — CMF 2,5% — CEF 42,5% inne 5%	gr. 2: 45%	— Pogorszenie FP u osób, u których zastosowano CHTH w porównaniu z HC — Wśród osób z BC znacząco więcej pacjentów z umiarkowanym i znacznym pogorszeniem FP niż w HC — Brak związku między pogorszeniem FP a zaburzeniami nastroju
5.	Castellon i wsp., 2004 [19]	Ex: — gr. 1: n = 36 BCS po CHTH — gr. 2: n = 17 BCS po LT K: n = 19 HC *BCS: 2–5 lat po diagnozie BC	CMF 41% AC 38% ACT 9% inne 12%	N/A	— Brak istotnych różnic w FP BCS oraz HC — BCS leczone CHTH otrzymały gorsze wyniki w testach oceniających uczenie werbalne, funkcjonowanie wzrokowo-przestrzenne, pamięć wzrokową niż osoby z BCS bez CHTH — Największe deficyty poznawcze u BCS leczonych CHTH + TX — Brak związku między SODP a OMDP — Związek między SODP a psychologicznym dystresem i zmęczeniem
6.	Downie i wsp., 2006 [21]	Ex: n = 21 pacjentów BC leczonych CHTH	CEF 52% CMF 24% AC 14% inne 10%	N/A	— U kobiet BC, u których zastosowano CHTH, występują problemy związane ze zmęczeniem, objawami menopauzalnymi i zmianami FP — Obniżenie umiejętności językowych oraz pogorszenie pamięci — SODP: zaburzenia koncentracji, obniżenie umiejętności językowych, pogorszenie pamięci
7.	Jim i wsp., 2009 [30]	Ex: — gr. 1: n = 97 BCS 6 miesięcy po CHTH/CHTH+RT — gr. 2: n = 90 BCS 6 miesięcy po RT K: n = 187 HC	AC 54%; ACT 14% ACD 13% CMF 11% inne 8%	60%	— Pogorszenie pamięci epizodycznej i ogólnego poziomu FP u BCS po CHTH w porównaniu z HC — Pogorszenie uwagi i ogólnego poziomu FP u BCS po RT w porównaniu z osobami zdrowymi
8.	Mehnert i wsp., 2007 [33]	Ex: — gr. 1: n = 23 BCS 5 lat po SD CHTH — gr. 2: n = 24 BC z HD CHTH K: n = 29 BC po RT	gr. 1: — CMF 100% gr. 2: — CTM 100%	N/A	— Brak związku między SODP a deficytami poznawczymi, zmęczeniem, jakością życia i obiektywnymi deficytami poznawczymi — SODP: 46% pacjentów odczuwało pogorszenie FP, a 82% odczuwało zmęczenie

Tabela II. Zestawienie badań poprzecznych oceniających funkcjonowanie poznawcze kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą (cd.)

Lp.	Autorzy, rok	Grupa badana (Ex — eksperymentalna; K — kontrolna)	Schemat CHTH % badanych	TX	Wyniki
9.	Schagen i wsp., 1999 [36]	Ex: n = 39 BCS po CHTH K: n = 34 BCS bez CHTH	CMF 100%	51%	— Znaczące pogorszenie FP (uwaga, szybkość przetwarzania informacji, pamięć wzrokowa, funkcjonowanie motoryczne) u BCS po CHTH w porównaniu z BCS bez CHTH — SODP: problemy z pamięcią i koncentracją
10.	Tchen i wsp., 2003 [43]	Ex: n = 110 BC z adjCHTH K: n = 100 HC	CEF 64% CMF 11% AC 17% inne 8%	N/A	— Umiarkowane i znaczne zaburzenia FP u pacjentów BCS leczonych CHTH — Związek pomiędzy zmęczeniem, objawami menopauzalnymi i jakością życia — Brak związku tych zmiennych z funkcjami poznawczymi
11.	van Dam i wsp., 1998 [45]	Ex: — gr. 1: n = 34 BCS 2 lata po HD CHTH + TX — gr. 2: n = 34 BCS 2 lata po SD CHTH + TX K: n = 34 pacjentów BC bez CHTH	gr. 1: — CTC 100% gr. 2: — FEC 100%		— Pogorszenie FP stwierdzono u 32% BCS po HD CHTH, 17% BC po SD CHTH i u 9% HC — U BCS otrzymujących wysokie dawki częściej niż u pacjentów na standardowych dawkach chemioterapii występowało pogorszenie FP
12.	Wefel i wsp., 2004b [47]	Ex: n = 84 pacjentów BC przed CHTH	N/A	N/A	— Obniżenie FP u 33% pacjentów BC przed rozpoczęciem CHTH — Częściej, niż się spodziewano, występowało obniżenie pamięci niewerbalnej, szybkości psychomotorycznej, uwagi, nazywania, zdolności wzrokowo-przestrzennych i koordynacji ruchowej — Związek pomiędzy dystresem emocjonalnym a obniżeniem FP
13.	Yamada i wsp., 2010 [50]	Ex: n = 30 BCS st. 1–3 K: n = 30 HC	CMF 100%	N/A	— Pogorszenie funkcji wykonawczych, pamięci operacyjnej, podzielności uwagi u osób BCS po CHTH w porównaniu z osobami zdrowymi

AT — leczenie uzupełniające (*adjuvant therapy*); BC — rak piersi (*breast cancer*); BCS — kobiety wcześniej leczone z powodu raka piersi (*breast cancer survivors*); HC — osoby zdrowe (*healthy controls*); N/A — nie dotyczy/brak danych (*not applicable*); st. 0–3 — stan zaawansowania BC; CHTH — chemioterapia (*chemotherapy*); SD CHTH — standardowa CHTH (*standard dose*); HD CHTH — wysokie dawki CHTH (*high dose*); TX — tamoxifen; LT — leczenie miejscowe (*local treatment*); RT — radioterapia (*radiotherapy*); FP — funkcjonowanie poznawcze; SODP — subiektywnie odczuwane deficyty poznawcze; OMDP — obiektywnie mierzone deficyty poznawcze; AC — doxorubicin, cyclophosphamid; ACD — doxorubicin, cyclophosphamid, docetaxel; ACT — doxorubicin, cyclophosphamid, taxane; CAF — cyclophosphamid, doxorubicin, 5-fluorouracil; CEF — cyclophosphamid, epidoxorubicin, 5-fluorouracil; CMF — cyclophosphamid, methotrexate, 5-fluorouracil; CTC — cyclophosphamid, thiotepa, carboplatin; CTM — cyclophosphamid, thiotepa, mitoxantrone; FAC — 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamid; FEC — 5-fluorouracil, epidoxorubicin, cyclophosphamid

wykonawczych [28]. Stwierdzono, że prawdopodobieństwo wystąpienia deficytów poznawczych jest większe u osób, u których zastosowano wysokie dawki CHTH w porównaniu do osób, u których zastosowano standardowe dawki CHTH [38]. W pięciu badaniach wykazano, że negatywny wpływ na funkcjonowanie poznawcze (szybkość przetwarzania, pamięć werbalna, pamięć wzrokowa) może mieć zastosowanie tamoksyfenu [14, 16, 20, 22, 24]. W większości badań nie wykazano związku pomiędzy pogorszeniem funkcjonowania poznawczego a poziomem depresji, lęku, zmęczeniem, stanem hormonalnym i jakością życia [29, 38, 39, 46].

Zgodnie z wiedzą autorów w polskiej literaturze do tej pory ukazały się dwa artykuły dotyczące zjawiska „mózgu pochemicznego”: artykuł poglądowy [82] oraz opis przypadku [83]. W artykule poglądowym dokonano przeglądu wyników badań oceniających funkcjonowanie poznawcze osób chorych na różne nowotwory, ze szczególnym uwzględ-

nieniem etiologii zaburzeń poznawczych [82]. W studium przypadku opisano funkcjonowanie poznawcze dwóch osób, które były wcześniej leczone CHTH z powodu choroby nowotworowej (rak jądra i rak jajnika) oraz wpływ rocznego treningu psychologicznego na poprawę ich funkcjonowania poznawczego [83].

Wnioski

Zastosowanie leczenia systemowego, w tym chemioterapii, u kobiet chorych na raka piersi znacznie zwiększa szansę wyzdrowienia. Niestety, chemioterapia może wiązać się z licznymi działaniami niepożądanymi, w tym z pogorszeniem funkcjonowania poznawczego, które wpływają negatywnie na jakość życia i codzienne funkcjonowanie. Występowanie pogorszenia funkcjonowania poznawczego stwierdza się nie tylko u osób leczonych z powodu pierwotnych i przerzutowych nowotworów mózgu, lecz także u osób chorych na nowotwory nieumiejscowione w cen-

Tabela III. Zestawienie badań podłużnych oceniających funkcjonowanie poznawcze kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą

Lp.	Autorzy, rok	Schemat badania	Grupa badana (Ex — eksperymentalna; K — kontrolna)/AT	Schemat CHTH % badanych	TX	Wyniki
1.	Ahles i wsp., 2010 [14]	B1: przed CHTH B2: po 1 miesiącu po CHTH B3: po 6 miesiącach po CHTH B4: po 18 miesiącach po CHTH	Ex: — gr. 1: n = 60 pacjentów BC/CHTH K: — gr. 2: n = 72 pacjentów BC/noCHTH — gr. 3: n = 45 HC	ACT 36% AC 30% FEC 16% CMF 12% inne: 6%	gr. 1: 80% gr. 2: 66%	— Obniżenie szybkości przetwarzania u starszych pacjentów BC z mniejszymi rezerwami poznawczymi po zastosowaniu CHTH w porównaniu z pacjentami bez CHTH i HC — Zdolności werbalne poprawiają się w kolejnych pomiarach u pacjentów BC bez CHTH i u HC, podczas gdy u pacjentów BC po CHTH poprawa zdolności werbalnych występuje w badaniu po 6 i 18 miesiącach — TX negatywnie wpływa na szybkość przetwarzania informacji i pamięć werbalną u pacjentów BC bez CHTH
2.	Bender i wsp., 2006 [16]	B1: przed CHTH B2: 1 tydz. po CHTH B3: 1 rok po B2	Ex: — gr. 1: n = 19 pacjentów BC/CHTH — gr. 2: n = 15 pacjentów BC/CHTH + TX K: — gr. 3: n = 12 pacjentów BC/noCHTH/noTX	gr. 1: — CMF 20% — CA 80% gr. 2: — CA 75% inne: 25%	gr. 2: 100%	— Pogorszenie werbalnej pamięci operacyjnej u pacjentów BC z CHTH — Pogorszenie pamięci wzrokowej, werbalnej pamięci operacyjnej oraz subiektywne pogorszenie pamięci u pacjentów BC z CHTH + TX
3.	Biglia i wsp., 2010 [17]	B1: przed CHTH B2: po CHTH/6 miesięcy B3: po 2 latach	Ex: n = 35 pacjentów BC/CHTH	FEC 49% FEC + T 49% inne: 2%	80%	— SODP: pogorszenie koncentracji i pamięci — Brak związku między SODP a OMDP
4.	Brain i wsp., 2010 [18]	B1: przed CHTH B2: po CHTH	Ex: n = 40 pacjentów BC/CHTH	AC	N/A	— Brak negatywnego wpływu CHTH na codzienne funkcjonowanie, FP — Pogorszenie jakości życia w obszarze funkcjonowania społecznego
5.	Collins i wsp., 2009 [20]	B1: przed CHTH B2: 1 miesiąc po CHTH B3: 1 rok po B2	Ex: n = 53 pacjentów BC/SD CHTH K: n = 40 BC/HT	FEC 49% CEF 9% AC 24% FAC 6% inne 12%	11%; 34%	— Nieznacznym wpływem CHTH na FP (pamięć operacyjna, pamięć wzrokowa) bezpośrednio po zakończeniu CHTH. Zmiany te zmniejszają się w ciągu 1 roku od zakończenia CHTH — Negatywny wpływ HT na FP
6.	Debess i wsp., 2010 [22]	B1: przed CHTH B2: 4 tygodnie po CHTH/6 miesięcy po B1	Ex: — gr. 1: n = 75 pacjentów BC/CHTH — gr. 2: n = 26 pacjentów BC/TX — gr. 3: n = 19 BC/no AT K: — n = 208 HC	gr. 1: CEF 100%	gr. 2: 100%	— Brak różnic w FP pomiędzy pacjentami BC z CHTH i HC — Pacjenci BC odczuwali poprawę FP po 6 miesiącach — U pacjentów BC z CHTH lub TX częściej niż HC pogorszenie FP po 6 miesiącach
7.	Donovan i wsp., 2005 [23]	B1: przed AT B2: po 6 miesiącach od AT	Ex: — gr. 1: n = 60 pacjentów BC/CHTH + RT — gr. 2: n = 83 pacjentów z BC/RT	AC 57% ACT 17% CMF 13% inne 13%	N/A	— Brak różnic w FP (SODP i OMDP) pomiędzy pacjentami BC leczonymi CHTH + RT a leczonymi RT
8.	Fan i wsp., 2005 [24]	B1: pod koniec leczenia CHTH B2: po 1 roku od CHTH B3: po 2 latach od CHTH	Ex: n = 104 pacjentów BC/CHTH K: n = 102 HC	CEF 63% AC 19% inne 18%	5–41%	— Zmęczenie, objawy menopauzalne i pogorszenie FP zmniejsza się wraz z upływem czasu od CHTH — Leczenie hormonalne ma nieznaczący wpływ na te zmienne
9.	Hermelink i wsp., 2010 [25]	B1: przed CHTH; B2: koniec leczenia CHTH B3: 1 rok po CHTH	Ex: — gr. 1: n = 48 pacjentów BC/SD CHTH — gr. 2: n = 53 pacjentów BC/HD CHTH	gr. 1: ECP 100% gr. 2: EP CMF 100%	N/A	— SODP większe podczas leczenia CHTH; zmniejszenie SODP po 1 roku od zakończenia CHTH — Brak zmian FP — Brak związku pomiędzy SODP a OMDP

Tabela III. Zestawienie badań podłużnych oceniających funkcjonowanie poznawcze kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą (cd.)

Lp.	Autorzy, rok	Schemat badania	Grupa badana (Ex — eksperymentalna; K — kontrolna)/AT	Schemat CHTH % badanych	TX	Wyniki
10.	Hurria i wsp., 2006a [26]	B1: przed CHTH; B2: po 6 miesiącach od CHTH	Ex: n = 45 pacjentów BC/CHTH	CMF 69% inne: 31%	76%	— Deficyty poznawcze (uczenia nowych informacji, pamięci dawnej, pamięci operacyjnej) u części badanych, głównie tych, którzy raportowali problemy poznawcze przed rozpoczęciem CHTH
11.	Hurria i wsp., 2006b [27]	B1: przed CHTH B2: 6 miesięcy po CHTH	Ex: n = 28 pacjentów BC/CHTH	CMF 71% ACT 18% AC 7% inne 4%	89%	— Brak znaczących różnic w jakości życia, poziomie funkcjonowania, poziomie depresji — Pogorszenie FP stwierdzono u części osób badanych (39%)
12.	Jansen i wsp., 2008 [28]	B1: przed CHTH B2: po CHTH	Ex: n = 30 pacjentów BC/CHTH	AC 100%	N/A	— Pogorszenie funkcji wzrokowo-przestrzennych i ogólnego FP po zastosowaniu CHTH — Poprawa funkcji wykonawczych po CHTH
13.	Jenkins i wsp., 2006 [29]	B1: przed CHTH B2: 4 tyg. po CHTH/6 miesięcy B3: 12 miesięcy po CHTH/18 miesięcy	Ex: gr. 1: n = 85 pacjentów BC/CHTH n = 42 pacjentów BC/HT/RT K: n = 49 HC	FEC 69% EC 10% AC 5% inne 16%		— Pogorszenie FP u niewielkiej liczby kobiet leczonych AT, u większości brak zmian FP lub poprawa funkcjonowania — Brak związku pomiędzy psychologicznym dystresem, jakością życia, SODP a OMDP
14.	Kreukels i wsp., 2008 [31]	B1: 1 rok po CHTH B2: 5 lat po CHTH	Ex: n = 63 BCS/CHTH K: n = 60 HC	CMF 100%	N/A	— Pogorszenie FP u 33% osób z BC po CHTH w porównaniu z 10% HC — Pogorszenie FP utrzymywało się w badaniu po 5 latach (stwierdzono wydłużenie P3 latencji, niższą amplitudę P3, dłuższy czas reakcji i pogorszenie przetwarzania informacji) w porównaniu z osobami, u których nie wystąpiło pogorszenie FP
15.	Mehlsen i wsp., 2009 [32]	B1: przed CHTH B2: 4–6 tyg. po CHTH B3: 25 tyg. po B1	Ex: — gr. 1: n = 34 BC/CHTH K: — gr. 2: n = 12 osób z chorobami serca — gr. 3: n = 12 HC	CEF 100%	N/A	— Nie stwierdzono zmian FP po CHTH — Nie stwierdzono różnic w FP pomiędzy osobami z BC leczonymi CHTH a osobami z chorobami serca i HC
16.	Quesnel i wsp., 2009 [34]	B1: przed CHTH/RT B2: po leczeniu B3: 3 miesiące po leczenia	Ex: — gr. 1: n = 41 pacjentów BC/CHTH — gr. 2: n = 40 pacjentów BC/RT K: n = 45 HC	AC 56% TAC 30% FEC 14%	87%	— Pogorszenie pamięci werbalnej u osób leczonych RT i CHTH — Pogorszenie fluencji werbalnej u osób leczonych CHTH
17.	Reid-Arndt i wsp., 2010 [35]	B1: 1 miesiąc po CHTH B2: 6 miesięcy po CHTH B3: 1 rok po CHTH	Ex: n = 39 BCS/CHTH	AC/ACT	41%	— Pogorszenie FP (pamięci, szybkości przetwarzania, hamowania odpowiedzi i fluencji werbalnej) w obu pomiarach (6 i 12 miesięcy po CHTH) u 20% BCS po CHTH — Wyniki większości badanych w granicach normy — Poprawa niektórych FP (szybkość przetwarzania, hamowanie reakcji odruchowej, fluencja werbalna) u niektórych badanych — Związek SODP oraz obniżenia fluencji werbalnej z jakością życia po 12 miesiącach po CHTH

Tabela III. Zestawienie badań podłużnych oceniających funkcjonowanie poznawcze kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą (cd.)

Lp.	Autorzy, rok	Schemat badania	Grupa badana (Ex — eksperymentalna; K — kontrolna)/AT	Schemat CHTH % badanych	TX	Wyniki
18.	Schagen i wsp., 2002 [37]	B1: po CHTH B2: 4 lata po CHTH	Ex: N = 76 BCS/CHTH K: n = 27 HC	CTC 29% FEC 30% CMF 41%	85%	— Poprawa FP u BCS leczonych CHTH w porównaniu z wcześniejszym badaniem — Niewielkie pogorszenie FP u osób z grupy kontrolnej w porównaniu z wcześniejszym badaniem
19.	Schagen i wsp., 2006 [38]	B1: przed CHTH; B2: 6 miesięcy po CHTH	Ex: — gr. 1: n = 28 pacjentów BC/HD CHTH — gr. 2: n = 39 pacjentów BC/SD CHTH — gr. 3: n = 57 pacjentów BC/noCHTH K: — gr. 4: n = 60 HC	gr. 1: CTC 100% gr. 2: FEC 100%	gr. 1: 100% gr. 2: 97%	— Pogorszenie FP występowało częściej u pacjentów BC leczonych HD CHTH niż u pacjentów leczonych SD CHTH — Nie stwierdzono związku pomiędzy FP a depresją, lękiem, zmęczeniem, stanem menopauzalnym
20.	Shilling i wsp., 2005 [39]	B1: przed CHTH B2: 4 tyg. po CHTH/ /6 miesięcy	Ex: n = 50 pacjentów BC/CHTH K: n = 43 HC	FEC 84% CMF 2% AC 2% inne 12%	N/A	— Pogorszenie uwagi i koncentracji u pacjentów BC leczonych CHTH — Większe prawdopodobieństwo wystąpienia pogorszenia FP, więcej objawów endokrynologicznych i zmęczenia u pacjentów BC po CHTH niż u HC — Brak związku pomiędzy jakością życia a pogorszeniem FP
21.	Shilling i Jenkins, 2007 [40]	B1: przed CHTH B2: 4 tyg. po CHTH/6 miesięcy B3: 12 miesięcy po CHTH /18 miesięcy	Ex: — gr. 1: n = 93 pacjentów BC/CHTH — gr. 2: n = 49 pacjentów BC/noCHTH przed RT/HT	N/A	N/A	— SODP: pogorszenie pamięci (71%) i koncentracji (64%) — Brak związku pomiędzy SODP a OMDP — SODP związane z psychologicznym dystresem lub jakością życia
22.	Stewart i wsp., 2008 [41]	B1: przed CHTH B2: po CHTH	Ex: n = 61 pacjentów BC/CHTH K: n = 51 pacjentów BC/HT	FEC 51% AC 23% CEF 8% inne 18%	16%	— Osoby z obu grup badanych uzyskały wyniki w granicach normy w obu pomiarach — U pacjentów BC, u których zastosowano CHTH, większe prawdopodobieństwo wystąpienia deficytów poznawczych — Pogorszenie FP (pamięci operacyjnej) u części pacjentów BC leczonych CHTH (z niższym poziomem wykształcenia i wyższym poziomem depresji)
23.	Tager i wsp., 2010 [42]	B1: przed CHTH; B2: 6 miesięcy po CHTH B3: 6 miesięcy po B2	Ex: n = 30 pacjentów BC/CHTH K: n = 31 BC/no CHTH	ACT 47% AC 23% CMF 30%	N/A	— Pogorszenie pamięci werbalnej u osób zakwalifikowanych do CHTH w porównaniu z osobami nieleczonymi CHTH — Nie stwierdzono wpływu CHTH na FP — Spowolnienie motoryczne u pacjentów BC leczonych CHTH (może być spowodowane neuropatią obwodową)
24.	Vearn-combe i wsp., 2009 [44]	B1: przed CHTH B2: 1 miesiąc po CHTH	Ex: n = 136 pacjentów BC/CHTH K: n = 21 pacjentów BC/noCHTH	FEC 44% CA + P 19% CAF 9% inne 28%	N/A	— Pogorszenie FP po CHTH u 16,9% pacjentów BC (uczenie werbalne, pamięć, myślenie abstrakcyjne, koordynacja ruchowa) — Zmniejszenie poziomu hemoglobiny i wzrost poziomu lęku — Zmiany FP były związane ze zmęczeniem, depresją i stanem funkcjonowania przed CHTH

Tabela III. Zestawienie badań podłużnych oceniających funkcjonowanie poznawcze kobiet chorych na raka piersi, u których zastosowano chemioterapię uzupełniającą (cd.)

Lp.	Autorzy, rok	Schemat badania	Grupa badana (Ex — eksperymentalna; K — kontrolna)/AT	Schemat CHTH % badanych	TX	Wyniki
25.	Wefel i wsp., 2004a [46]	B1: przed CHTH B2: 3 tyg. po CHTH B3: 1 rok po CHTH	Ex: n = 18 pacjentów BC/CHTH	FAC 100%	N/A	— Pogorszenie FP u 33% pacjentów BC przed rozpoczęciem CHTH — Bezpośrednio po zakończeniu CHTH pogorszenie FP u 61% badanych w porównaniu z badaniem przed CHTH (uwaga, uczenie, szybkość przetwarzania informacji) oraz subiektywne problemy w utrzymaniu zdolności do pracy — Po dłuższym czasie od zakończenia CHTH poprawa FP u 50% osób, u 50% FP nie uległo zmianie; poprawa subiektywnej oceny zdolności do pracy — Brak związku pomiędzy pogorszeniem FP przed CHTH, pogorszeniem FP po CHTH a samopoczuciem, zmiennymi demograficznymi czy danymi klinicznymi
26.	Wefel i wsp., 2010 [48]	B1: przed CHTH B2: po ok. 3 miesiące od B1 B3: po ok. 7 miesiącach od B1 B4: po ok. 13 miesiącach od B1	Ex: n = 42 pacjentów BC/CHTH	FAC + P 81% FAC 19%	N/A	— Pogorszenie FP u 21% pacjentów z BC przed rozpoczęciem CHTH (szybkość psychomotoryczna, funkcje wykonawcze) — U 65% pogorszenie FP podczas CHTH i u 61% po zakończeniu CHTH (głównie: uczenia się, pamięci, funkcji wykonawczych)
27.	Weis i wsp., 2009 [49]	B1: na początku hospitalizacji B2: na koniec hospitalizacji/ok. 27 dni B3: po 6 miesiącach	Ex: n = 90 BCS/CHTH. *9 miesięcy po CHTH	CMF 11% A 50% A + taxane 31% CMF + A 8%	72%	— Deficyty poznawcze (pamięć werbalno-semantyczna) utrzymywały się u 21% pacjentów BC po CHTH. Osoby te oceniały swoje FP jako niskie

AT — leczenie uzupełniające (*adjuvant therapy*); BC — rak piersi (*breast cancer*); BCS — kobiety wcześniej leczone z powodu raka piersi (*breast cancer survivors*); HC — osoby zdrowe (*healthy controls*); N/A — nie dotyczy/brak danych (*not applicable*); B — badanie; CHTH — chemioterapia (*chemotherapy*); SD CHTH — standardowa CHTH (*standard dose*); HD CHTH — wysokie dawki CHTH (*high dose*); TX — tamoxifen; LT — leczenie miejscowe (*local treatment*); RT — radioterapia (*radiotherapy*); FP — funkcjonowanie poznawcze; SODP — subiektywnie odczuwane deficyty poznawcze; OMDP — obiektywnie mierzone deficyty poznawcze; A — *anthracyclines*; AC — *doxorubicin*, *cyclophosphamid*; ACT — *doxorubicin*, *cyclophosphamid*, *taxane*; CAF — *cyclophosphamid*, *doxorubicin*, *5-fluorouracil*; CEF — *cyclophosphamid*, *epidoxorubicin*, *5-fluorouracil*; CMF — *cyclophosphamid*, *methotrexate*, *5-fluorouracil*; CTC — *cyclophosphamid*, *thiotepa*, *carboplatin*; CTM — *cyclophosphamid*, *thiotepa*, *mitoxantrone*; EC — *epirubicin*, *cyclophosphamide*; ECP — *epirubicin*, *cyclophosphamide*, *paclitaxel*; EP CMF — *epirubicin*, *paclitaxel*, *cyclophosphamid*, *methotrexate*, *5-fluorouracil*; FAC — *5-fluorouracil*, *adriamycin*, *cyclophosphamide*; FEC — *5-fluorouracil*, *epidoxorubicin*, *cyclophosphamid*; P — *paclitaxel*; T — *taxotere*; TAC — *taxotere*, *adriamycine*, *cyclophosphamide*

tralnym układzie nerwowym [81]. Badania neuroobrazowe i badania na modelach zwierzęcych wskazują na istnienie neurobiologicznych przyczyn występowania pogorszenia funkcjonowania poznawczego po zastosowaniu chemioterapii.

Wyniki prowadzonych od ponad dekady badań dotyczących wpływu chemioterapii uzupełniającej na funkcjonowanie poznawcze kobiet chorych na raka piersi dostarczają niejednoznacznych odpowiedzi.

- Wyniki badań prowadzonych przy pomocy strategii porównań poprzecznych wykazały, że u kobiet wcześniej leczonych CHTH z powodu raka piersi występują deficyty poznawcze w zakresie: uwagi, szybkości przetwarzania informacji, pamięci wzrokowej, werbalnej i epizodycznej, umiejętności językowych i funkcjonowania motorycznego.
- Z uwagi na różnorodność porównywanych grup, różnorodność zastosowanych schematów chemiotera-

peutycznych oraz włączenie do analizy osób, u których stosowano dodatkowe leczenie (m.in. tamoksyfen), na podstawie wyników przeanalizowanych badań poprzecznych nie można wnioskować o negatywnym wpływie chemioterapii na funkcjonowanie poznawcze.

- Wyniki badań prowadzonych przy pomocy strategii porównań podłużnych dostarczają sprzecznych rezultatów. Większość przeprowadzonych badań (57% badań) wskazuje na występowanie pogorszenia funkcjonowania poznawczego po zastosowaniu chemioterapii w zakresie: uwagi, szybkości przetwarzania, pamięci operacyjnej, pamięci wzrokowej, dawnej, uczenia się, funkcji wzorkowo-przestrzennych i umiejętności językowych. W pozostałych badaniach (43%) nie wykazano zmian w funkcjonowaniu poznawczym po zastosowaniu chemioterapii.
- Kobiety chore na raka piersi, u których zastosowano chemioterapię, odczuwały pogorszenie funkcjonowania

poznawczego w zakresie: uwagi, pamięci i umiejętności językowych podczas oraz po zakończeniu leczenia. Nie wykazano związku pomiędzy subiektywnie odczuwanymi, a obiektywnie mierzonymi deficytami poznawczymi. Subiektywnie doświadczane pogorszenie funkcjonowania poznawczego jest prawdopodobnie związane ze stresem wywołanym wystąpieniem choroby nowotworowej i jej leczeniem.

- W większości badań nie wykazano związku pomiędzy pogorszeniem funkcjonowania poznawczego a poziomem depresji i lęku, zmęczeniem, stanem hormonalnym i jakością życia.
- Negatywny wpływ na funkcjonowanie poznawcze kobiet wcześniej leczonych z powodu raka piersi może mieć zastosowanie tamoksyfenu.

Ocena funkcjonowania poznawczego osób, u których zastosowano chemioterapię, jest wyzwaniem dla badaczy, gdyż deficyty poznawcze mogą być obecne już przed rozpoczęciem leczenia [16, 34, 46, 48, 51, 84]. Niektóre kombinacje leków cytotoksycznych mogą bardziej niekorzystnie wpływać na funkcjonowanie poznawcze [11, 38, 45, 85]. Różnice indywidualne między pacjentami powodują, że mogą oni różnie reagować na zastosowane leczenie [11, 14, 15, 24, 36–39, 41, 43, 45, 48, 51–53].

W 2006 roku powołano Międzynarodowy Oddział Specjalny do Badania Funkcjonowania Poznawczego i Nowotworów (*The International Cognition and Cancer Task Force*, ICCTF), którego celem jest zoptymalizowanie badań dotyczących zaburzeń poznawczych wywołanych leczeniem nowotworów (*cancer-therapy related cognitive dysfunction*). Badacze wskazują na konieczność dokładnego oszacowania częstości występowania i przebiegu pogorszenia funkcjonowania poznawczego, oceny związku między różnymi schematami chemioterapii i wpływem innych terapii uzupełniających, ocenę ryzyka wystąpienia deficytów poznawczych, poznania ich mechanizmów biologicznych i psychologicznych oraz ocenę wpływu deficytów poznawczych na jakość życia pacjentów. ICCTF dostarcza sugestii dotyczących stosowanych narzędzi badawczych, kryteriów definiowania zaburzeń poznawczych oraz strategii łączenia danych z różnych badań [81].

Paulina Andryszak

Institut Psychologii, Uniwersytet Kazimierza Wielkiego
ul. Staffa 1, 85–867 Bydgoszcz
e-mail: pandryszak@ukw.edu.pl

Otrzymało: 28 grudnia 2011 r.

Przyjęto do druku: 1 lutego 2012 r.

Piśmiennictwo

1. Eifel P, Axelson JA, Costa J i wsp. Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Adjuvant therapy for breast cancer, November 1–3, 2000. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 979–989.
2. Neal AJ, Hoskin PJ. *Clinical Oncology. Basic principles and practice*. Wyd. 4. London: Hachette UK Company; 2009, 89–117.

3. Pullens MJJ, Vries JD, Roukema JA. Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review. *Psychooncology* 2010; 19: 1127–1138.
4. Falletti MG, Sanfilippo A, Maruff P i wsp. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: A meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn* 2005; 59: 60–70.
5. Ahles TA, Saykin A. Cognitive effects of standard-dose chemotherapy in patients with cancer. *Cancer Invest* 2002; 19: 812–820.
6. Walch SE, Ahles TA, Saykin AJ. Cognitive sequelae of treatment in children. W: Holland J (red.) *Textbook for Psycho-Oncology*. New York: Oxford University Press, 1998, s. 500–505
7. Cimprich B. Development of an intervention to restore attention in cancer patients. *Cancer Nurs* 1993; 16: 83–92.
8. Ferguson RJ, Ahles TA, Saykin AJ i wsp. Cognitive-behavioral management of chemotherapy-related cognitive change. *Psychooncology* 2007; 16: 772–777.
9. O'Shaughnessy JA, Vukelja SJ, Holmes FA i wsp. Feasibility of quantifying the effects of epoetin alfa therapy on cognitive function in women with breast cancer undergoing adjuvant or neoadjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2005; 5: 439–446.
10. Kohli S, Fisher SG, Tra Y i wsp. The effect of modafinil on cognitive function in breast cancer survivors. *Cancer* 2009; 115: 2605–2616.
11. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT i wsp. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 485–493.
12. Ahles TA, Saykin AJ, Noll WW i wsp. The relationship of APOE genotype to neuropsychological performance in long-term cancer survivors treated with standard dose chemotherapy. *Psychooncology* 2003; 12: 612–619.
13. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008; 110: 143–152.
14. Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC i wsp. Longitudinal assessment of cognitive changes associated with adjuvant treatment for breast cancer: impact of age and cognitive reserve. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4434–4440.
15. Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M i wsp. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2695–2701.
16. Bender C M, Sereika SM, Berga SL i wsp. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology* 2006; 15: 422–430.
17. Biglia N, Moggio G, Peano E i wsp. Effects of surgical and adjuvant therapies for breast cancer on sexuality, cognitive functions, and body weight. *J Sex Med* 2010; 7: 1891–1900.
18. Brain EGC, Mertens C, Girre V i wsp. Impact of liposomal doxorubicin-based adjuvant chemotherapy on autonomy in women over 70 with hormone-receptor-negative breast carcinoma: A French Geriatric Oncology Group (GERICO) phase II multicentre trial. *Crit Rev Oncol Hematol* 2010; 80: 160–170.
19. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE i wsp. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 955–969.
20. Collins B, Mackenzie J, Stewart A i wsp. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology* 2009; 18: 134–143.
21. Downie FP, Fan HGM, Houédé-Tchen N i wsp. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy: evaluation with patient interview after formal assessment. *Psychooncology* 2006; 15: 921–930.
22. Debess J, Riis JØ, Engebjerg MC i wsp. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121: 91–100.
23. 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.
24. Fan HGM, Houédé-Tchen N, Yi QL i wsp. Fatigue, menopausal symptoms, and cognitive function in women after adjuvant chemotherapy for breast cancer: 1- and 2-year follow-up of a prospective controlled study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8025–8032.
25. Hermelink K, Küchenhoff H, Untch M i wsp. Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psychooncology* 2010; 19: 1321–1328.
26. Hurria A, Goldfarb S, Rosen C i wsp. Effect of adjuvant breast cancer chemotherapy on cognitive function from the older patient's perspective. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98: 343–348.

27. Hurria A, Rosen C, Hudis C i wsp. Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 925–931.
28. Jansen CE, Dodd MJ, Miaskowski CA i wsp. Preliminary results of a longitudinal study of changes in cognitive function in breast cancer patients undergoing chemotherapy with doxorubicin and cyclophosphamide. *Psychooncology* 2008; 17: 1189–1195.
29. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G i wsp. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 828–834.
30. Jim HS, Donovan KA, Small BJ i wsp. Cognitive functioning in breast cancer survivors: a controlled comparison. *Cancer* 2009; 115: 1776–1783.
31. Kreukels BPC, van Dam FS, Ridderinkhof KR i wsp. Persistent neurocognitive problems after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 80–87.
32. Mehlsen M, Pedersen AD, Jensen AB i wsp. No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psychooncology* 2009; 18: 248–257.
33. Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L i wsp. The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns* 2007; 66: 108–118.
34. 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.
35. Reid-Arndt SA, Hsieh C, Perry MC. Neuropsychological functioning and quality of life during the first year after completing chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 2010; 19: 535–544.
36. Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ i wsp. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 640–650.
37. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W i wsp. Late effects of adjuvant chemotherapy on cognitive function: a follow-up study in breast *Ann Oncol* 2002; 13: 1387–1397.
38. Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W i wsp. Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98: 1742–1745.
39. Shilling V, Jenkins V, Morris R i wsp. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer — preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast* 2005; 14: 142–150.
40. Shilling V, Jenkins V. Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* 2007; 11: 6–15.
41. Stewart A, Collins B, Mackenzie J i wsp. The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psychooncology* 2008; 17: 122–130.
42. Tager FA, McKinley PS, Schnabel FR i wsp. The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: a controlled longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 123: 25–34.
43. Tchen N, Juffs HG, Downie FP i wsp. Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4175–4183.
44. Vearncombe KJ, Rolfe M, Wright M i wsp. Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 951–962.
45. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ i wsp. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 210–218.
46. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL i wsp. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer* 2004; 100: 2292–2299.
47. Wefel JS, Lenzi R, Theriault R i wsp. 'Chemobrain' in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer* 2004; 101: 466–475.
48. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU i wsp. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* 2010; 116: 3348–3356.
49. Weis J, Poppelreuter M, Bartsch HH. Cognitive deficits as long-term side-effects of adjuvant therapy in breast cancer patients: 'subjective' complaints and 'objective' neuropsychological test results. *Psychooncology* 2009; 18: 775–782.
50. Yamada TH, Denburg NL, Beglinger LJ i wsp. Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: cognitive features ten or more years after chemotherapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 48–54.
51. Hermelink K, Untch M, Lux MP i wsp. Cognitive function during neo-adjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 2007; 109: 1905–1913.
52. Wieneke MH. Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 1995; 4: 61–66.
53. Hurria A, Zuckerman E, Panageas KS i wsp. A prospective, longitudinal study of the functional status and quality of life of older patients with breast cancer receiving adjuvant chemotherapy. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54: 1119–1124.
54. Wefel JS, Witgert ME, Meyers CA. Neuropsychological sequelae of non-central nervous system cancer and cancer therapy. *Neuropsychol Rev* 2008; 18: 121–131.
55. Correa DD, Ahles TA. Neurocognitive changes in cancer survivors. *Cancer J* 2008; 14: 396–400.
56. Stemmer SM, Stears JC, Burton BS i wsp. White matter changes in patients with breast cancer treated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow support. *AJNR Am J Neuroradiol* 1994; 15: 1267–1273.
57. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y i wsp. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007; 109: 146–156.
58. Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8: 201–216.
59. Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA i wsp. Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in adjuvant-treated breast cancer survivors 5–10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 103: 303–311.
60. Vardy J, Wefel JS, Ahles T i wsp. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 2008; 19: 623–629.
61. Schneiderman B. Hippocampal volumes smaller in chemotherapy patients. *Lancet Oncol* 2004; 5: 202.
62. Madhyastha S, Somayaji SN, Rao MS i wsp. Hippocampal brain amines in methotrexate-induced learning and memory deficit. *Can J Physiol Pharmacol* 2002; 80: 1076–1084.
63. Yoshikawa E, Matsuoka Y, Inagaki M i wsp. No adverse effects of adjuvant chemotherapy on hippocampal volume in Japanese breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 92: 81–84.
64. Saykin AJ, McDonald BC, Ahles TA i wsp. Alterations in brain activation during working memory in patients with breast cancer: Relation to treatment modality, cancer status and task performance. 13th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Chicago, IL. *Neuroimage* 2007; 36 (Suppl 86).
65. Saykin AJ, McDonald TA, Ahles LA i wsp. Altered brain activation following systemic chemotherapy for breast cancer: interim analysis from a prospective study. *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12: 131.
66. Ferguson R, McDonald BC, Saykin AJ i wsp. Brain structure and function differences in monozygotic twins: possible effects of breast cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3866–3870.
67. Kreukels BP, Schagen SB, Ridderinkhof KR i wsp. Electrophysiological correlates of information processing in breast-cancer patients treated with adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2005; 94: 53–61.
68. Kreukels BP, Schagen SB, Ridderinkhof KR i wsp. Effects of high-dose and conventional-dose adjuvant chemotherapy on long-term cognitive sequelae in patients with breast cancer: an electrophysiologic study. *Clin Breast Cancer* 2006; 7: 67–78.
69. Kreukels BPC, van Dam FS, Ridderinkhof KR i wsp. Persistent neurocognitive problems after adjuvant chemotherapy for breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2008; 8: 80–87.
70. Staat K, Segatore M. The phenomenon of chemo brain. *Clin J Oncol Nurs* 2005; 9: 713–721.
71. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 192–201.
72. Tuxen MK, Hansen SW. Neurotoxicity secondary to antineoplastic drugs. *Cancer Treat Rev* 1994; 20: 191–214.
73. Troy L, McFarland K, Littman-Power S i wsp. Cisplatin-based therapy: a neurological and neuropsychological review. *Psychooncology* 2000; 9: 29–39.
74. Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003; 8: 201–216.
75. Dietrich J, Han R, Yang Y i wsp. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol* 2006; 5: 22.

76. Barton D, Loprinzi C. Novel approaches to preventing chemotherapy-induced cognitive dysfunction in breast cancer: the art of the possible. *Clin Breast Cancer* 2002; 3 (Suppl 3): S121–S127.
77. Joseph JA, Denisova N, Fisher D i wsp. Age-related neurodegeneration and oxidative stress: putative nutritional intervention. *Neurol Clin* 1998; 16: 747–755.
78. Ahles TA. Do systemic cancer treatments affect cognitive function? *Lancet Oncol* 2004; 5: 270–271.
79. Fillit HM, Butler RN, O'Connell AW i wsp. Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 681–696.
80. Small BJ, Rawson KS, Walsh E i wsp. Catechol-O-methyltransferase genotype modulates cancer treatment-related cognitive deficits in breast cancer survivors. *Cancer* 2011; 117: 1369–137.
81. Wefel JF, Vardy J, Ahles T i wsp. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet* 2011; 12: 703–708.
82. Szafryna-Kliwicka A, Litwiniuk M. Zaburzenia funkcji poznawczych indukowane chemioterapią przeciwnowotworową. *Onkol Pol* 2011; 14: 139–145.
83. Pietrzyk A. Poznawcze funkcjonowanie pacjenta onkologicznego przed chemioterapią i po chemioterapii. Kierunki pomocy medycznej i pozamedycznej w odzyskiwaniu sprawności umysłowej. Analizy przypadków dwojga studentów — kobiety i mężczyzny. *Psychoonkologia* 2010; 1: 29–35.
84. Cimprich B, Reuter-Lorenz P, Nelson J i wsp. Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *J Clin Exp Neuropsychol* 2010; 32: 324–331.
85. Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B i wsp. Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Ann Oncol* 2006; 17: 415–423.