

# Uszkodzenie mózgu u dorosłych spowodowane leczeniem przeciwnowotworowym

*Damien Ricard, Hervé Taillia, Jean-Luc Renard*

Current Opinion in Oncology 2009;21:559-565.

**Dr Ricard**, Service de Neurologie,  
Hôpital du Val-de-Grâce,  
INSERM U975 i Université Pierre &  
Marie Curie Paris VI,  
Faculté de Médecine  
Pitié-Salpêtrière,  
CNRS UMR 7225 i UMR-S975,  
Paryż, Francja.

**Dr Taillia**, Service de Neurologie,  
Hôpital du Val-de-Grâce,  
Paryż, Francja.

**Dr Renard**, Service de Neurologie,  
Hôpital du Val-de-Grâce,  
Paryż, Francja.

**Adres do korespondencji:**

Damien Ricard, MD, PhD,  
Service de Neurologie,  
HIA du Val-de-Grâce,  
74 Boulevard de Port-Royal,  
75005, Paris, France;  
e-mail: damien.ricard@m4x.org

## CEL PRACY

Zależne od leczenia uszkodzenie mózgu jest jedną z głównych przyczyn chorobowości wśród dorosłych chorych na nowotwory. Niezależnie od nierozstrzygniętych od 40 lat kontrowersji patofizjologicznych dotyczących określenia głównego mechanizmu odpowiedzialnego za uszkodzenie (naczyniowy czy mięszsowy) w ostatnich latach wiele prospektywnych badań klinicznych poświęcono działaniom niepożądanym dotyczącym mózgu. Mimo starań włożonych w zaprojektowanie metodologii badań ich wyniki zwykle tylko częściowo odpowiadają na pytanie, które metody leczenia wpływają niekorzystnie na mózg, jakie funkcje są uszkodzane najczęściej, jak długo trwa uszkodzenie mózgu oraz które czynniki zwiększają podatność chorego na ten rodzaj działań niepożądanych.

## OSTATNIE ODKRYCIA

Rzeczywisty postęp w projektowaniu bezpiecznych programów napromieniania jest równoważony przez coraz szersze wykorzystywanie schematów kojarzących radioterapię z chemioterapią, rozwój radiochirurgii oraz zwiększający się odsetek chorych uzyskujących długotrwałe przeżycie. Chociaż rzadziej jest obserwowana klasyczna martwica popromienna lub powodowana chemioterapią, coraz częściej pojawiają się doniesienia o bardziej dyskretnych działaniach niepożądanych, takich jak postępujące zaburzenia poznawcze po radioterapii (popromienna leukoencefalopatia) lub chemioterapii, stosowanych łącznie lub osobno. W niniejszym artykule przedstawiono przegląd tych doniesień. Zakwestionowano niektóre ich aspekty metodologiczne i zasugerowano wprowadzenie pewnych zmian, które mogłyby skorygować projekty przyszłych badań.

## PODSUMOWANIE

Kliniczne znaczenie omawianych zagadnień jest istotne z uwagi na znaczną liczbę chorych leczonych z powodu guzów mózgu, w tym przerzutów nowotworowych, a także liczbę chorych obciążonych dużym ryzykiem wystąpienia przerzutów do mózgu, którym profilaktyczne napromienianie czaszki mogłoby przynieść korzyść. Stwierdzono też, że leki stosowane u chorych na nowotwory narządów innych niż mózg również mogą zaburzać prawidłową czynność mózgu.

## SŁOWA KLUCZOWE

popromienna martwica mózgu, wpływ chemioterapii na mózg, działania niepożądane polegające na zaburzeniach funkcji poznawczych, leukoencefalopatia, neurotoksyczność

## WPROWADZENIE

Usprawnienie klinicznej oceny jakości życia (quality of life; QOL) chorych na nowotwory zwróciło uwagę na znaczenie toksycznego wpływu leczenia przeciwnowotworowego na mózg. Od dawna były znane działania niepożądane powodowane radioterapią i systemową chemioterapią stosowanymi w leczeniu chorych na nowotwory mózgu. Działania zapobiegawcze skutecznie zmniejszyły częstość występowania działań niepożądanych, które jednak ponownie nabrały istotnego znaczenia po wdrożeniu nowych, agresywnych metod leczenia. Dokładniej oceniono też działania niepożądane powodowane napromienianiem całego mózgu (whole brain radiotherapy; WBRT), mającym na celu zapobieganie powstawaniu przerzutów raka płuca do mózgu. Coraz większe uświadamianie sobie dyskretnych, lecz upośledzających sprawność działań niepożądanych ze strony mózgu, pojawiających się w trakcie leczenia z powodu nowotworów umiejscowionych w innych narządach, wzbudza narastające obawy onkologów, dlatego problem ten stał się przedmiotem niniejszego doniesienia.

## USZKODZENIA MÓZGU WYWOŁANE LECZENIEM Z POWODU NOWOTWORÓW MÓZGU

Standardowe metody leczenia chorych na nowotwory mózgu, takie jak napromienianie i chemioterapia, często powodują uszkodzenia mózgu, w tym ogniskową martwicę popromienną lub rozlaną leukoencefalopatię. Przegląd takich działań niepożądanych przedstawili Dietrich i wsp.<sup>1•</sup>

**Nowe dane kliniczne na temat ogniskowej martwicy popromiennej mózgu**

Ogniskowa martwica popromienna mózgu, dotycząca głównie istoty białej, jest ciężkim powikłaniem radioterapii, którego cechami patomorfologicznymi są, jak opisano niedawno,<sup>2•</sup> włóknikowa martwica naczyń i przewlekłe zapalenie. Zastosowanie bezpieczniejszych technik napromieniania spowodowało zmniejszenie częstości występowania tego powikłania. Przeprowadzona ostatnio analiza agresywnych protokołów leczenia, wykorzystywanych w badaniach I i II fazy z udziałem chorych na złośliwe nowotwory mózgu, wykazała jednak niespotykane dużą częstość występowania wczesnej martwicy popromiennej. W grupie 44 chorych na anaplastycznego gwiaździaka, leczonych hiperfrakcjonowanym napromienianiem mózgu (dawka 72 Gy podawana we frakcjach wynoszących 1,2 Gy dwa razy na dobę) i jednocześnie nitrozomocznikiem, Nomiya i wsp.<sup>3</sup> obserwowali wczesną (<3 miesięcy) martwicę mózgu (objawową lub bezobjawową) u 6% chorych. Smith i wsp.<sup>4</sup> opisali rozpoznawanie objawowej martwicy

popromiennej wymagającej leczenia kortykosteroidami, a niekiedy przeprowadzenia ponownej operacji, u 47% spośród 27 chorych na pierwotnego glejaka, którzy przebyli doszczętną resekcję guza z wewnątrzmożgowym wprowadzeniem implantu karmustyny, a następnie radiochirurgię (pojedyncza frakcja wynosząca 12 Gy) w połączeniu z klasyczną radioterapią wiązkami zewnętrznymi (dawka 60 Gy we frakcjach po 1,8 Gy). Podczas innego otwartego badania,<sup>5</sup> przeprowadzonego z udziałem 15 chorych na nawrotowego złośliwego glejaka, leczonych wcześniej klasyczną radioterapią, zastosowano radiochirurgię (od 12 do 36 Gy w 3 frakcjach) jednocześnie z gefitynibem (inhibitorem naskórkowego czynnika wzrostu). Obserwacja przy użyciu badania MR ujawniła po 5-7 miesiącach od zakończenia radiochirurgii zwiększenie liczby nieprawidłowych zmian w sekwencji T1 o 100%, a w sekwencji T2 o 38%, przy braku cech nawrotu nowotworu. Dwaj chorzy wymagali interwencji chirurgicznej z powodu ciężkiej martwicy popromiennej potwierdzonej wynikiem badania histopatologicznego.

Stosowane obecnie standardowe leczenie chorych na pierwotnie rozpoznanego glejaka, polegające na podaniu radioterapii i jednocześnie temozolomidu, spowodowało ponowne, coraz częstsze pojawianie się zjawiska rzekomej progresji nowotworu. Występuje ono po upływie od 6 tygodni do 3 miesięcy od zakończenia radioterapii i imituje nawrót guza, co wyraża się zarówno objawami klinicznymi, jak i zmianami pojawiającymi się w standardowym badaniu MR.<sup>6••</sup> Zastosowanie postępowania wspomagającego i steroidów łagodzi obserwowane objawy w ciągu kilku tygodni lub miesięcy.<sup>6••</sup> W prospektywnych badaniach wykazano, że zjawisko pseudoprogresji może wystąpić u 30% chorych otrzymujących radioterapię z temozolomidem.<sup>7,8•</sup> Uważa się, że rzekoma progresja może być wczesnym wykładnikiem martwicy popromiennej i po chemioterapii.<sup>6••</sup> W jedynym jak dotąd badaniu z oceną histopatologiczną martwicę bez cech nowotworu rozpoznano u 47% spośród 15 chorych na złośliwego glejaka, u których wystąpiły objawy pseudoprogresji nowotworu.<sup>9</sup> W rzeczywistości zjawisko to (zdefiniowane klinicznie i radiologicznie) może się nakładać na podostro przebiegające popromienne procesy zapalne. Co ciekawe, metylacja promotora genu dla metylotransferazy O6-metyloguaniny DNA (methyl guanine-DNA methyl transferase; MGMT) w komórkach nowotworowych wydaje się sprzyjać wystąpieniu tego powikłania, prawdopodobnie w wyniku ograniczenia zdolności do naprawy uszkodzeń DNA wywołanych alkilacją.<sup>8•</sup>

**Leczenie chorych z ogniskową martwicą popromienną**

Leczenie chorych z ogniskową martwicą popromienną mózgu polega na chirurgicznym usunięciu zmian i podawaniu kortykosteroidów. Ze względu na możliwe działania niepożądane przewlekłego podawania stero-

TABELA 1

Porównanie zestawu testów neuropsychologicznych stosowanych u chorych poddanych działaniom zapobiegającym wystąpieniu przerzutów w mózgu					
Obszar	Testy	Swoista funkcja poznawcza	Pöttgen i wsp. <sup>18</sup>	Grosshans i wsp. <sup>19*</sup>	Welzel i wsp. <sup>20</sup>
Pamięć werbalna	Test pamięci logicznej VSRT	Pamięć długotrwała	+	+	
		Przywracanie pamięci długotrwałej		+	
	AVLT	Natychmiastowe powtarzanie			+
		Uczenie się			+
		Interferencja wsteczna			+
		Odroczone przypominanie			+
		Rozpoznawanie			+
Pamięć wzrokowa	MCG	Natychmiastowe przypominanie			+
	Test rozpiętości pamięci krótkiego czasu	Wzrokowo-przestrzenna pamięć krótkotrwała	+		
	Test pamięci wzrokowej Bentona	Odpowiedź wzrokowo-przestrzenna	+	+	
		Postrzeganie wzrokowo-przestrzenne i wyobrażanie			
Uwaga	TAP	Zakres pamięci świeżej			
		Prosty czas reakcji			+
		Czułość fazowa			+
		Podzielność uwagi	+		+
	TMT	Wybiórczość uwagi	+		+
		Uwaga	+		
		Test powtarzania cyfr	+		
Funkcje wykonawcze	Podtest arytmetyczny			+	
	TMT A-B	Szybkość przetwarzania	+	+	
	Symbole cyfr	Szybkość przetwarzania		+	
	WCST			+	
	Podobieństwa	Rozumienie		+	
Język	Układanie klocków	Rozumienie		+	
	COWA	Ekspresja języka		+	
	Test Token			+	
Funkcje wzrokowo-konstrukcyjne	Test pomiaru osiągnięć	Zdolności wzrokowo-przestrzenne i wzrokowo-konstrukcyjne	+		
		Kopowanie			+
Funkcje motoryczne	Siła uścisku			+	
	Grooved pegboard test (ocena szybkości motorycznej i koordynacji wzrokowo-ruchowej dla ręki dominującej i niedominującej – przyp. red.)			+	
	Test stukania palcami		+	+	
	TMT				

AVLT – test uczenia słuchowego Reya; COWA – test płynności słownej; MCG – test kopiowania figur Medical College of Georgia Complex Figures; TAP – test koncentracji uwagi; TMT – test łączenia punktów Reitana część A i B; VSRT – test wybiórczego przypominania; WCST – test sortowania kart Wisconsin.

idów zasadnicze znaczenie ma opracowanie alternatywnych metod postępowania. W przeprowadzonych ostatnio dwóch retrospektywnych badaniach sugerowano skuteczność bewacyzumabu, przeciwciała o działaniu ukierunkowanym przeciw czynnikowi wzrostu śródbłonka naczyń. W pierwszym z nich uczestniczyło 6 chorych, u których rozpoznanie martwicy popromiennej potwier-

dzono wynikiem badania histopatologicznego,<sup>10</sup> w drugim zaś 11 chorych z cechami martwicy popromiennej stwierdzanymi w badaniu MR.<sup>11</sup> U wszystkich obserwowano korzystną odpowiedź radiologiczną i poprawę lub stabilizację kliniczną. Wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniach prospektywnych z dłuższym okresem obserwacji.

### Zaburzenia funkcji poznawczych i leukoencefalopatia

Najczęstszymi i najpoważniejszymi późnymi powikłaniami leczenia podejmowanego z powodu nowotworu mózgu są obecnie zaburzenia poznawcze. O ryzyku ich wystąpienia trzeba pamiętać zwłaszcza u chorych na nowotwory, którym towarzyszy długie przeżycie, takie jak glejaki w niskim stopniu złośliwości lub pierwotne chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego (primitive central nervous system lymphoma; PCNSL).

#### Glejaki w niskim stopniu złośliwości

Podczas przekrojowego badania Correa i wsp.<sup>12••</sup> oceniali za pomocą testów neuropsychologicznych 25 chorych na glejaki w niskim stopniu zaawansowania (16 z nich nie leczono, sześciu poddano radioterapii, a u trzech zastosowano chemioterapię złożoną z prokarbazyny, lomustyny i winkrystyny). Wyjściowo (średnio po 37 miesiącach od zakończenia leczenia) wśród chorych leczonych stwierdzono spowolnienie ruchów i osłabienie pamięci niewerbalnej w porównaniu z chorymi nieleczonymi. Po pół roku u leczonych nastąpiła poprawa pamięci, a po roku w obu grupach obserwowano jednakową pamięć niewerbalną, co wskazuje, że wywołane leczeniem zaburzenia poznawcze mają charakter dynamiczny i są zbieżne z powodowanym przez nowotwór upośledzeniem sprawności. Wyniki te wymagają potwierdzenia w badaniach z dłuższym okresem obserwacji.

#### Pierwotne chłoniaki ośrodkowego układu nerwowego

U chorych na PCNSL leczonych zwykle wysokodawkową chemioterapią i WBRT często obserwuje się głębokie zaburzenia czynności poznawczych.<sup>13•</sup> Dlatego w ostatnich protokołach leczenia sugerowane jest odroczenie WBRT lub zmniejszenie dawki napromieniania. Po zastosowaniu leczenia według protokołu, w którym po chemioterapii podano WBRT w zredukowanej dawce całkowitej (23,4 Gy we frakcjach po 1,8 Gy), Correa i wsp.<sup>14••</sup> obserwowali wczesną poprawę czynności wykonawczych, szybkości ruchów i pamięci werbalnej u 12 chorych, ocenianych prospektywnie za pomocą testów neuropsychologicznych. Przed rozpoczęciem leczenia nowotwór powodował w tej grupie chorych poważne zaburzenia. U 9 chorych bez progresji nowotworu ocena przeprowadzona po 1,5 roku ujawniła skłonność do pogłębienia zaburzeń pamięci werbalnej, co sugeruje, że zaburzenia poznawcze zostały zapoczątkowane przez leczenie. Ponadto zaburzenia poznawcze korelowały z nasileniem zmian w istocie białej, widocznym w badaniu MR, które pojawiły się u czterech chorych mimo zmniejszenia dawki całkowitej WBRT. Podczas badania II fazy<sup>15</sup> oceniano wyniki stosowania wyłącznej chemioterapii (trzemna kursami metotreksatu [MTX] w dawce 3 g/m<sup>2</sup>, prokarbazyny w dawce 60 mg/m<sup>2</sup> i lomustyny w dawce 110 mg/m<sup>2</sup>) w grupie 29 chorych na PCNSL w wieku

TABELA 2

Kryteria rozpoznawania leukoencefalopatii	
Stopień	Zmiany w istocie białej widoczne w MR
Stopień 0	Brak okołokomorowego wzmocnienia sygnału
Stopień 1	Nieciągłe okołokomorowe ogniska otoczone strefą wzmocnienia, widoczne obustronnie w kącie rogów przednich, z ograniczonym wzmocnieniem otaczającym rogi potyliczne przyśrodkowo i bocznie lub strefy wzmocnienia wzdłuż przedsionków komór bocznych
Stopień 2	Ciągłe wzmocnienia okołokomorowe z ciągłą liniową strefą zmian nadmiernego wzmocnienia otaczających komory
Stopień 3	Okołokomorowa otoczka: wokół komór strefa nadmiernego wzmocnienia różnej grubości o gładkich brzegach
Stopień 4	Rozlane wzmocnienie istoty białej szerzące się od linii komór do złącza komorowo-rdzeniowego

Zaadaptowano z Pöttgen i wsp.<sup>18</sup>

powyżej 61 lat. Pełne zaplanowane trzy kursy chemioterapii podano dziewięciu chorym. Po okresie obserwacji, którego mediana wyniosła 6,5 roku, u żadnego z chorych nie stwierdzono poważnych zaburzeń funkcji poznawczych, choć wartość tego badania ograniczała ocena chorych jedynie na podstawie skróconego formularza badania stanu umysłowego (mini mental test; MMS). Po leczeniu nawrotu nowotworu przy użyciu ratującej WBRT u dwóch chorych stwierdzono jednak otępienie wywołane przewlekłą leukoencefalopatią. Wyniki te wymagają potwierdzenia w randomizowanych badaniach opartych na długim okresie obserwacji, porównujących wyniki chemioterapii podawanej wyłącznie lub w skojarzeniu z radioterapią w zredukowanej dawce z wynikami standardowego leczenia złożonego z chemioterapii i radioterapii.

#### Przerzuty do mózgu

Stan funkcji poznawczych chorego po przebytych leczeniu z powodu przerzutów do mózgu jest oceniany z uwagi na znaczenie QOL w tej grupie chorych. W jednym z ostatnich badań stwierdzono, że u chorych otrzymujących WBRT w dawkach terapeutycznych z powodu przerzutów nowotworowych do mózgu pojawiają się obiektywne zaburzenia neuropsychologiczne zanim jeszcze zauważą oni pogorszenie QOL (ocenianej na podstawie wskaźnika aktywności życiowej Bartela, Functional Assessment of Cancer Therapy [FACT]-Brain).<sup>16</sup> Niemniej jednak w tej populacji rzadko rozwija się poważne otępienie, z powodu zbyt krótkiego czasu przeżycia.

#### Objawy leukoencefalopatii w badaniu MR

U chorych z zaburzeniami funkcji poznawczych w badaniu MR w sekwencji T2 w istocie białej może wystąpić wzmocnienie sygnału w sekwencji FLAIR (obrazowanie tłumienia sygnału wolnego płynu) oraz cechy zaniku mó-

TABELA 3

Leki odpowiadające za występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u chorych leczonych z powodu nowotworu		
Chemioterapia	Hormonoterapia	Inne podejrzewane leki
Metotreksat	Tamoksyfen	Leki przeciwdepresyjne (paroksetyna, fluwoksamina, fluoksetyna, mianseryna, klomipramina, imipramina)
Cisplatyna		Leki przeciwpsychotyczne (haloperydol, tiorydazyna, perfenazyna, flufenazyna, klozapina, sulpiryd, rysperydon)
Fluorouracyl		Kwas walproinowy (otępienie po kwasie walproinowym)
Karmustyna		Lit
Adriamycyna		
Paklitaksel		
Chlorowodorek doksorubicyny		
Epirubicyna		
Cyklofosfamid		

zgu, co sugeruje, że leukoencefalopatia odpowiada za zaburzenia funkcji pochodzenia czołowo-podkorowego. Co ciekawe, w grupie 25 chorych leczonych z powodu nowotworu mózgu metodą obrazowania tensora dyfuzji wykryto ostatnio zmiany wywołane radioterapią i temozolomidem, występujące w wyglądającej prawidłowo istocie białej.<sup>17••</sup> Uzyskane obrazy wskazywały na wczesną, zależną od dawki, rozlaną demielinizację, po której następowały demielinizacja niezależna od dawki oraz nieznaczny rozpad aksonów (obserwacja trwała 45 tygodni po radioterapii).

#### USZKODZENIA MÓZGU POWODOWANE PROFILAKTYCZNYM NAPROMIENIANIEM

Podczas randomizowanych badań jednoznacznie wykazano, że profilaktyczne napromienianie mózgu (prophylactic cranial irradiation; PCI) zmniejsza częstość występowania przerzutów do mózgu u chorych na drobnokomórkowego raka płuca (small cell lung cancer; SCLC). Stwierdzono też, że PCI zniżyło częstość przerzutów do mózgu w badaniu przeprowadzonym z udziałem 106 chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA.<sup>18</sup> Wyniki niedawnych doświadczeń pozwoliły dokładniej określić wpływ takiego postępowania na funkcje poznawcze.<sup>19•,20,21</sup>

#### Wyjściowe zaburzenia funkcji poznawczych

Grosshans i wsp.<sup>19•</sup> stwierdzili, że u 47% chorych na SCLC występowały wyraźne przejściowe ubytki podstawowych czynności wykonawczych, uczenia się i zapamiętywania dotyczące co najmniej jednego parametru. U jednej trzeciej chorych obserwowano ubytki w szybkości przetwarzania i koordynacji ruchowej. Nie odnotowano natomiast żadnych poważnych zaburzeń uwagi, rozumienia ani mowy. Autorzy przypuszczali, że stwierdzane wyjściowo ubytki mogą być wywołane przebiegającymi subklinicznie zespołami paraneoplastycznymi lub innymi czynnikami związanymi z nowotworem, współistniejącymi chorobami, chemioterapią lub innymi lekami, np. steroidami.

#### Wczesny wpływ na funkcje poznawcze

Welzel i wsp.<sup>20</sup> badali wczesne skutki PCI u chorych bez przerzutów do mózgu oraz terapeutycznego napromieniania czaszki (therapeutic cranial irradiation; TCI) u chorych z przerzutami do mózgu. Po podaniu od jednej do trzech frakcji radioterapii tylko w grupie TCI stwierdzono znaczące pogorszenie pamięci werbalnej (w interferencji wstecznej, opóźnionym przypomnieniu i rozpoznawaniu). Ponadto prosty czas reakcji wyraźnie poprawił się w grupie PCI i grupie kontrolnej, ale nie w grupie TCI. Pod koniec radioterapii niemal wszystkie parametry pamięci werbalnej poprawiły się lub powróciły do wartości wyjściowych. Po 6-8 tygodniach od zakończenia radioterapii wpływ napromieniania na ocenę pamięci werbalnej był w pełni widoczny w grupach TCI i PCI. Napromienianie mózgu nie wpłynęło na pamięć wzrokową ani uwagę. W grupie TCI nie można było natomiast odróżnić wpływu przetrwałych przerzutów na funkcje poznawcze od skutków radioterapii.

#### Późny wpływ na funkcje poznawcze u chorych żyjących długo po leczeniu

Dane dotyczące odległego wpływu na funkcje poznawcze są skąpe z uwagi na pogarszanie się stopni sprawności lub zgon uczestników wszystkich dotychczasowych badań. Pöttgen i wsp.<sup>18</sup> oceniali późne zaburzenia funkcji poznawczych u chorych, którzy przeżyli 4 lata po leczeniu z powodu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu zaawansowania IIIA, w skład którego wchodziło lub nie PCI. Badaniu neuropsychologicznemu poddano 11 chorych (czterech nie napromieniano, zaś u siedmiu zastosowano PCI) (tab. 1).<sup>18,19•,20</sup> W obu grupach stwierdzono nieznaczne pogorszenie funkcji poznawczych, bez wyraźnych różnic między chorymi poddanymi PCI a chorymi, których nie napromieniano. Ponieważ jednak nie zbadano funkcji poznawczych wyjściowo, nie można było ocenić ilościowo ubytków spowodowanych przez PCI. Ponadto większość autorów nie w pełni analizowała poszczególne domeny funkcji poznawczych (tab. 1). Pöttgen

TABELA 4

Ocena funkcji poznawczych u chorych z tzw. mózgiem po chemioterapii

Obszar	Vardy i wsp. 23**	Tailibert i wsp. 25	Steffen-Smith i wsp. 26•	Hermelink i wsp. 27	Mar Fan i wsp. 28	Mehlsen i wsp. 24•
Stan umysłowy przed zachorowaniem	WRAT 3	WAIS-III	WAIS-R			
Zaburzenia funkcji poznawczych przed zachorowaniem	Test czytania	MATTIS	WRART-3		MMS, HSCS	
Pamięć operacyjna	Test porządkowania cyfr, powtarzanie cyfr, pojemność pamięci przestrzennej	Test porządkowania cyfr, powtarzanie cyfr, pamięci przestrzennej powtarzanie cyfr, pojemność	Powtarzanie cyfr	Powtarzanie cyfr		Arytmetyka, porządkowanie cyfr
Epizodyczna pamięć werbalna	Zmodyfikowany HVLT	Zmodyfikowany HVLT	CVLT-II	Pamięć logiczna	Zmodyfikowany HVLT	RAVL pamięć logiczna
Epizodyczna pamięć wzrokowa	Krótki test pamięci wzrokowo-przestrzennej	Test Grobera i Buschkego Test pamięci wzrokowej Bentona, opóźnione przypominanie złożonej figury Reya				Złożona figura Reya
Sprawność psychoruchowa		Test łączenia symboli cyfr; TMT A/B, test grooved pegboard	Test grooved pegboard	Symboli cyfr		
Zdolność przypominania	COWAT	Płynność semantyczno-kategorialna BREF, test Stroopa (kolor, słowa)		Płynność semantyczno-kategorialna Poszukiwanie symboli, kodowanie		Płynność semantyczno-kategorialna Poszukiwanie symboli, kodowanie, test Stroopa
Globalne funkcje wykonawcze		Symboli cyfr, TMT A TMT B	TMT B	TMT A Test d2, TMT B		TMT A TMT B
Wybórcza uwaga						
Uwaga, elastyczność umysłowa						
Zdolności wzrokowo-konstrukcyjne		Kopiuwanie figury Reya				Kopiuwanie figury Reya

BREF – Batterie Rapie d'Efficiency Frontale; COWAT – test płynności słownej; CVLT-II – kalifornijski test uczenia językowego, wydanie 2; HSCS – bardzo czule przesiewowe badanie funkcji poznawczych; HVLT – test uczenia werbalnego Hopkinsa; MMS – krótka ocena stanu psychicznego; RAVL – test uczenia słuchowego Reya; TMT A/B – test łączenia punktów część A/B; WAIS-III – skala Wechslera dla dorosłych, wydanie 3; WAIS-R – poprawiona skala inteligencji Wechslera dla dorosłych; WRAT-3 – test szerokiego zakresu osiągnięć, wydanie 3.

i wsp.<sup>18</sup> niedostatecznie ocenili funkcje wykonawcze (ograniczyli się do przeprowadzenia testu łączenia punktów), a funkcji werbalnych nie oceniali wcale. Welzel i wsp.<sup>20</sup> tylko powierzchownie zbadali werbalną pamięć epizodyczną, uwagę i zdolności wzrokowo-konstrukcyjne w teście kopiowania. Najpełniejszą ocenę funkcji poznawczych przeprowadzili Grosshans i wsp.<sup>19</sup> (tab. 1).

#### Leukoencefalopatia wywołana leczeniem

Pöttgen i wsp.<sup>18</sup> wykonywali badanie MR w sekwencji T2 i T1 po podaniu i bez podania środka cieniującego w grupie 10 chorych żyjących długo po leczeniu (pięciu z nich nie napromieniano, zaś pięciu przeżyło PCI w dawce wynoszącej 30 Gy, podawanej we frakcjach po 2 Gy na dobę). Było ono częścią wszechstronnej oceny neuropsychologicznej po 4 latach od zakończenia leczenia. Wśród widocznych w sekwencji T2 nieprawidłowości w istocie białej wyróżniono pięć stopni (tab. 2). U jednego chorego (20%) niepoddanego wcześniej PCI stwierdzono leukoencefalopatię 1 stopnia, a u trzech chorych (60%) po przebytym PCI obserwowano objawy łagodnej leukoencefalopatii. U żadnego z chorych nie odnotowano natomiast zaburzeń wyższego stopnia.

#### Ocena jakości życia

Podczas dużego prospektywnego randomizowanego badania oceniano wpływ PCI na QOL chorych na zaawansowanego drobnokomórkowego raka płuca (extensive disease small cell lung cancer; ED-SCLC).<sup>21</sup> Wyjściowa punktacja w skalach QOL (EORTC-QLQ-C30 i EORTC-QLQ-BN20) była prawidłowa i podobna w obu badanych grupach, zwłaszcza w odniesieniu do funkcjonowania emocjonalnego i poznawczego oraz zmęczenia (268 chorych, 137 w grupie PCI i 131 w grupie kontrolnej). Wczesne wyniki, uzyskane w ciągu 3 miesięcy obserwacji, ujawniły niekorzystny wpływ PCI na wszystkie wybrane parametry skal QOL (128 chorych, 69 w grupie PCI i 59 w grupie kontrolnej). Ocena QOL nie odpowiadała dobrze neuropoznawczemu stanowi chorych, bowiem chorzy z depresją wyolbrzymiali swe dolegliwości, natomiast chorzy z zaburzeniami funkcji poznawczych minimalizowali je. Niemniej jednak wyniki te podważają znaczenie wpływu PCI na funkcje poznawcze.

#### Sugerowane polepszenie metodologii dalszych badań oceniających działania niepożądane ze strony mózgu profilaktycznego napromieniania czaszki

We wszystkich przyszłych badaniach należy ocenić wyjściowy stan chorych, a także unikać włączania do nich chorych, u których nie można przeprowadzić dokładnej analizy (np. oceny wpływu TCI na funkcje poznawcze u chorych z przerzutami do mózgu). Proponuje się posługiwanie się podczas takiej analizy zestawem testów neuropsychologicznych, które powinny być wystarczają-

co krótkie, aby mogli je wypełnić chorzy łatwo męczący się, ale też na tyle dokładne, aby pozwoliły na wykrycie korowo-podkorowych zaburzeń funkcji poznawczych.

#### ZABURZENIA POZNAWCZE PODCZAS LECZENIA CHORYCH NA NOWOTWORY NARZĄDÓW INNYCH NIŻ MÓZG

Prawidłową czynność mózgu mogą zaburzać różne leki stosowane u chorych na nowotwory innych narządów. W latach 90. ubiegłego stulecia wprowadzono określenie mózgu po chemioterapii (chemobrain) i zamglenie po chemioterapii (chemofog), opisujące ubytki funkcji poznawczych u kobiet, które przeżyły chemioterapię z powodu raka piersi. Od tamtego czasu pojawia się coraz więcej dowodów na występowanie zaburzeń funkcji poznawczych u chorych leczonych na nowotwory złośliwe narządów innych niż mózgu (rak jelita grubego, chłoniak, rak gruczołu krokowego), powodowanych przez większość metod leczenia przeciwnowotworowego (chemioterapię, hormonoterapię, immunoterapię i leczenie chirurgiczne; tab. 3). W przeprowadzonych badaniach nie opisano jednak tych zaburzeń dokładnie, głównie z powodu rozbieżności metodologicznych. Dlatego podczas warsztatów, które odbyły się w Wenecji w 2006 r., zorganizowano International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF).<sup>22</sup>,<sup>23</sup>

#### Określanie i właściwe charakteryzowanie zaburzeń funkcji poznawczych

Zaburzenia funkcji poznawczych u chorych na nowotwory polegają najczęściej na trudnościach w zapamiętywaniu lub na zaburzeniach uwagi. Należy jednak wyjaśnić zależności między subiektywną oceną a wynikami badań neuropsychologicznych, stanem funkcji poznawczych a QOL, zmęczeniem a objawami depresji, a także przyjąć wartość odcinającą, która wyznacza nieprawidłowy wynik oceny neuropsychologicznej. Należy też zakończyć badania przekrojowe i porównania między populacją osób zdrowych a chorymi na nowotwory, u których nie stosowano chemioterapii. Ponieważ nie przyjęto wspólnego stanowiska, częstość występowania zaburzeń funkcji poznawczych opisywana w różnych grupach chorych na nowotwór wywodzący się spoza mózgu waha się od 4 do 75%. Ostatnio Mehlsen i wsp.<sup>24</sup> nawet nie zdołali wykazać niepożądanego oddziaływania na funkcje poznawcze standardowych dawek chemioterapii stosowanej u chorych na raka piersi. Parametry oceny funkcji poznawczych są zbyt obiektywne (ale ograniczone wpływem ponownego badania; test-retest), natomiast inne badania byłyby zbyt subiektywne, aby porównanie wypadło miarodajnie. Podczas przeprowadzonych w Wenecji warsztatów poświęconych funkcjom poznawczym<sup>23</sup> opowiedziano się za zastosowaniem dynamicznych badań z wykorzystaniem czułych i wszechstronnych zestawów testów, mających na celu wykrywanie nawet niewielkich zaburzeń w wielu

różnych domenach funkcji poznawczych. Ostatnie badania odzwierciedlały rzeczywiste wysiłki podejmowane w celu lepszej oceny zaburzeń tych funkcji (tab. 4).<sup>23••,24•,25,26•,27,28</sup> Zestaw testów neuropsychologicznych, który zaproponowali Taillibert i wsp.,<sup>25</sup> jest wyczerpujący i specjalnie przystosowany do oceny zaburzeń czołowo-podkorowych. Ciekawe wydaje się wykorzystywanie różnych wersji każdego z tych testów w celu zmniejszenia powtarzalności pewnych zagadnień. Przydatny może być też test PASAT (Paced Auditory Serial Addition Task), który okazał się wiarygodny u chorych na stwardnienie rozsiane. Jest on krótki i powtarzalny, jego wcześniejsze wypełnienie nie powoduje powtarzalności, okazał się też bardzo czułym wskaźnikiem funkcji wykonawczych (trwałej i wybiórczej uwagi, szybkości reakcji, pamięci werbalnej i niewerbalnej).

#### **Przyczyny występowania zaburzeń poznawczych w przebiegu nowotworów narządów innych niż mózg**

Upośledzenie funkcji poznawczych stwierdzono u jednej trzeciej spośród 402 chorych na raka jelita grubego ocenianych po operacji, ale przed chemioterapią,<sup>22••</sup> co sugeruje, że na zaburzenia te mogą wpływać zarówno sam nowotwór, jak i przebyte leczenie chirurgiczne. Wydaje się jednak, że główną przyczyną występowania tego typu zaburzeń jest przyjmowanie leków przeciwnowotworowych. W tabeli 2 przedstawiono kilka wymienionych w piśmiennictwie leków odpowiedzialnych za wywołanie zaburzeń poznawczych.<sup>25,27</sup> Przedmiotem dyskusji pozostaje rola hormonoterapii (np. działającego przeciwestrogenowo tamoksyfenu). W dużym badaniu przeprowadzonym niedawno z udziałem 101 chorych oceniano wpływ tamoksyfenu na funkcje poznawcze na podstawie wyjściowych danych sprzed leczenia, prospektywnego badania po zakończeniu leczenia i danych uzyskanych po roku od badania wyjściowego. Nie stwierdzono wpływu tamoksyfenu na funkcje poznawcze, a skutki indukowanej lekiem menopauzy uznawano raczej za korzystne.<sup>27</sup> Ostatnio opisano też wpływ na czynność mózgu leków psychotropowych modyfikujących procesy proliferacji komórek i przyczyniających się do śmierci komórki na drodze stymulowania apoptozy.<sup>29•</sup>

#### **Anatomiczne zmiany w mózgu przy zaburzeniach funkcji poznawczych pod wpływem leków przeciwnowotworowych**

Mechanizmy zaburzeń funkcji poznawczych u chorych na raka są nadal słabo poznane, a ich charakter jest bez wątpienia wieloczynnikowy. W kilku badaniach przypisywano ich występowanie zwiększeniu stężenia leków cytotoksycznych we krwi,<sup>30</sup> zmianom w obrębie bariery krew-mózg i drobnym naczyń ośrodkowego układu nerwowego (takim jak nasilenie procesów utleniania, powstawanie związków azotowych, tlenu azotu oraz krzepnięcie

krwi), cytokinom prozapalnym (IL-1, IL-6, czynnik martwicy nowotworów  $\alpha$  [tumor necrosis factor- $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ ]) oraz niedokrwistości.<sup>31</sup>

Postęp w obrazowaniu narządów umożliwia nowe spojrzenie na mechanizmy leżące u podstaw zaburzeń poznawczych. Podczas badań MR wykonywanych u osób otrzymujących wcześniej chemioterapię z powodu nowotworu złośliwego obserwowano zmniejszenie objętości mózgu oraz zmiany w istocie białej i szarej.<sup>31</sup> Na podstawie czynnościowego badania MR stwierdzano natomiast zmniejszenie aktywacji w środkowych obszarach korowych. Na podstawie przeprowadzonego ostatnio badania spektroskopii rezonansu magnetycznego wykazano, że pogorszenie stanu neuropsychologicznego korelowało ze stosunkami cholina do kwasu N-acetyloasparaginowego i kwasu N-acetyloasparaginowego do kreatyniny.<sup>26•</sup> Wyniki te potwierdziły słuszność wcześniejszych doniesień, w których podkreślano rolę zwojów podstawy w powstawaniu zaburzeń poznawczych pod wpływem chemioterapii. Nie rozwiązano dotąd problemu indywidualnej wrażliwości mózgu na toksyczne działanie leczenia przeciwnowotworowego i jest ono ważnym obszarem dla przyszłych badań prospektywnych. Ostatnio wyraźnie zasugerowano rolę polimorfizmów genów. Chorzy na chłoniaki i raki piersi, żyjący długo po leczeniu opartym na standardowych dawkach chemioterapii i będący nosicielami allelu APOE E4, uzyskali gorsze wyniki w ocenie pamięci wzrokowej i ocenie zdolności postrzegania przestrzeni.<sup>32</sup>

#### **Leczenie zaburzeń funkcji poznawczych u osób po przebytej terapii przeciwnowotworowej**

Nie udowodniono łagodzenia powstałych pod wpływem chemioterapii zaburzeń poznawczych po stosowaniu metylofenidatu, miforzębu japońskiego ani modafinylu. Wiadomo natomiast, że u chorych z otępieniem w przebiegu zmian zwyrodnieniowych lub zapaleniem mózgu jest przydatne stosowanie rehabilitacji oraz niektórych leków, w tym inhibitorów acetylocholinesterazy, memantyny, ryluzolu, leków hormonalnych, przeciwutleniaczy, inhibitorów monoaminoooksydazy, czynników wzrostu oraz agonistów dopaminy.<sup>25</sup> Jak dotąd nie oceniano wyników działania wymienionych leków w dużych badaniach. W grupie kobiet, które przeżyły chemioterapię z powodu raka piersi, uzyskano budzące kontrowersje wyniki dotyczące skuteczności erytropoetyny w przywracaniu funkcji poznawczych. W przeprowadzonym niedawno badaniu nie stwierdzono korzystnego wpływu epoetyny alfa na łagodzenie późnych zaburzeń funkcji poznawczych powstałych po chemioterapii.

#### **Utopijne sugestie?**

Podobnie jak w innych chorobach neurologicznych przebiegających z zaburzeniami poznawczymi, również i tu pojawia się zagadnienie znajomości stanu funkcji poznawczych przed wystąpieniem choroby, które można



---

rozwiązać, wykonując systematyczne badania przesiewowe wcześniej lub zaraz na początku choroby (np. u osób w wieku 50 lat, a następnie co 5 lat). Podejmowanie takich badań przesiewowych znajduje uzasadnienie, biorąc pod uwagę postępy w leczeniu i możliwość ich zastosowania w przyszłości, np. u osób z chorobą Alzheimera. Rola zwojów podstawy mózgu, a przede wszystkim czółowo-podkorowy profil zaburzeń funkcji poznawczych pojawiających się w przebiegu nowotworów umiejscowionych w narządach innych niż mózg, są obecnie dobrze znane i wykorzystano je w opracowaniu nowego modelu zaburzeń podkorowych, takich jak parkinsonizm, otępienie w przebiegu zakażenia HIV lub stwardnienie rozsiane, w których dokonano znacznego postępu w ocenie zaburzeń poznawczych. Zasady przyjęte w badaniach prospektywnych mogą być takie same jak w przypadku wymienionych zaburzeń. Powinny one uwzględniać wczesną ocenę funkcji poznawczych, tj. w okresie poprzedzającym wystąpienie choroby, badania neuropsychologiczne podczas przerw w leczeniu, a także wiek, wykształcenie i płeć badanej osoby. Należy też oceniać chorych na nowotwory cechujące się długotrwałym przeżyciem lub późnym ujawnianiem nawrotów, takie jak rak piersi, rak gruczołu krokowego lub rak jelita grubego.

---

#### PODSUMOWANIE

Mimo ciągłych udoskonaleń metod leczenia przeciwnowotworowego jego toksyczny wpływ na mózg nadal sprawia problemy kliniczne. Wprowadzenie nowszych, lepszych schematów postępowania przyczyniło się wprawdzie do rzadszego występowania niektórych klasycznych powikłań, takich jak jawna martwica mózgu popromienna czy powodowana chemioterapią, zaczynają jednak dominować inne działania niepożądane, zwłaszcza późne zaburzenia czynności poznawczych, utrzymujące się często przez dziesięciolecia. Te pozornie dyskretne działania niepożądane poważnie upośledzają QOL wielu chorych, tymczasem środki przeznaczone na badania w tej dziedzinie są dość skromne. Niemniej jednak dobrze poznano wywołane leczeniem zaburzenia funkcji poznawczych dotyczące pamięci, uwagi oraz czynności wykonawczych. Dokonanie postępu w leczeniu chorych z takimi zaburzeniami wymaga pracy zespołów złożonych z wielu specjalistów. W celu rozwiązania tych ważnych problemów praktyki klinicznej należy przeprowadzić prospektywne badania kliniczne i udoskonalić modele doświadczalne, zwracając szczególną uwagę na perspektywy terapeutyczne.

Tłumaczenie oryginalnej angielskiej wersji artykułu z *Current Opinion in Oncology*, November 2009; 21 (6): 559-565, wydawanego przez Lippincott Williams & Wilkins. Lippincott Williams & Wilkins nie ponosi odpowiedzialności za błędy powstałe w wyniku tłumaczenia ani nie popiera i nie poleca jakichkolwiek produktów, usług lub urządzeń.

## PIŚMIENNICTWO

- szczególnie interesujące
  - wyjątkowo interesujące
- 1 Dietrich J, Monje M, Wefel J, Meyers C. Clinical patterns and biological correlates of cognitive dysfunction associated with cancer therapy. *Oncologist* 2008; 13:1285–1295.
  - Przegląd uszkodzeń mózgu u dorosłych leczonych z powodu nowotworów skupiający się na opublikowanych niedawno artykułach oceniających funkcje poznawcze i mechanizmy powstawania ich zaburzeń w tej populacji.
  - 2 Yoshii Y. Pathological review of late cerebral radionecrosis. *Brain Tumor Pathol* 2008;25:51–58.
  - Cenny przegląd anatomopatologicznych cech późnej martwicy popromiennej mózgu.
  - 3 Nomiya T, Nemoto K, Kumabe T, et al. Prospective single-arm study of 72 Gy hyperfractionated radiation therapy and combination chemotherapy for anaplastic astrocytomas. *BMC Cancer* 2008;8:11. doi:10.1186/1471-2407-8-11.
  - 4 Smith KA, Ashby LS, Gonzalez F, et al. Prospective trial of gross-total resection with Gliadel wafers followed by early postoperative Gamma Knife radiosurgery and conformal fractionated radiotherapy as the initial treatment for patients with radiographically suspected, newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurosurg* 2008;109:106–117.
  - 5 Schwer AL, Kavanagh BD, McCammon R, et al. Radiographic and histopathologic observations after combined EGFR inhibition and hypofractionated stereotactic radiosurgery in patients with recurrent malignant gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009; 73:1352–1357.
  - 6 Brandsma D, Stalpers L, Taal W, et al. Clinical features, mechanisms, and management of pseudoprogression in malignant gliomas. *Lancet Oncol* 2008;9: 453–461.
  - Ważne opracowanie przeglądowe opisujące zjawisko pseudoprogresji u chorych otrzymujących radioterapię jednocześnie z temozolomidem. Przedstawiono w nim pewne cechy kliniczne i radiologiczne, próbowano też wyjaśnić podłoże molekularne tego zjawiska.
  - 7 Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoradiation with temozolomide. *Cancer* 2008;113:405–410.
  - 8 Brandes AA, Franceschi E, Tosoni A, et al. MGMT promoter methylation status can predict the incidence and outcome of pseudoprogression after concomitant radiochemotherapy in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Clin Oncol* 2008;26:2192–2197.
  - Pierwsze badanie kliniczne opisujące zjawisko pseudoprogresji u chorych otrzymujących jednocześnie radioterapię i temozolomid.
  - 9 Chamberlain MC, Glantz MJ, Chalmers L, et al. Early necrosis following concurrent Temodar and radiotherapy in patients with glioblastoma. *J Neurooncol* 2007; 82: 81–83.
  - 10 Torcuator R, Zuniga R, Mohan YS, et al. Initial experience with bevacizumab treatment for biopsy confirmed cerebral radiation necrosis. *J Neurooncol* 2009;94:63–68.
  - 11 Gonzalez J, Kumar AJ, Conrad CA, Levin VA. Effect of bevacizumab on radiation necrosis of the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:323–326.
  - 12 Correa DD, Shi W, Thaler HT, et al. Longitudinal cognitive follow-up in low grade gliomas. *J Neurooncol* 2008;86:321–327.
  - Ważne badanie przekrojowe z udziałem 25 chorych na glejaki w niskim stopniu złośliwości, w którym wykonano zestaw testów neuropsychologicznych.
  - 13 Sierra del Rio M, Rousseau A, Soussain C, et al. Primary CNS lymphoma in immunocompetent patients. *Oncologist* 2009;14:526–539.
  - Przegląd cech klinicznych i metod leczenia PCNSL uaktualniający dane o działaniach niepożądanych leczenia.
  - 14 Correa DD, Rocco-Donovan M, DeAngelis LM, et al. Prospective cognitive follow-up in primary CNS lymphoma patients treated with chemotherapy and reduced-dose radiotherapy. *J Neurooncol* 2009;91: 315–321.
  - Prospektywne badanie z udziałem 12 chorych na PCNSL ocenianych na podstawie pełnego zestawu testów neuropsychologicznych.
  - 15 Illerhaus G, Marks R, Müller F, et al. High-dose methotrexate combined with procarbazine and CCNU for primary CNS lymphoma in the elderly: results of a prospective pilot and phase II study. *Ann Oncol* 2009;20:319–325.
  - 16 Li J, Bentzen SM, Li J, et al. Relationship between neurocognitive function and quality of life after whole-brain radiotherapy in patients with brain metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71:64–70.
  - 17 Nagesh V, Tsien CI, Chenevert TL, et al. Radiation-induced changes in normal-appearing white matter in patients with cerebral tumors: a diffusion tensor imaging study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;70: 1002–1010.
  - Pierwsze badanie prospektywnie oceniające ilościowe zmiany powstałe pod wpływem napromieniania w prawidłowo wyglądającej istocie białej, wykrywane za pomocą tensora dyfuzji MR.
  - 18 Pöttgen C, Eberhardt W, Grannas A, et al. Prophylactic cranial irradiation in operable stage IIIA non small-cell lung cancer treated with neoadjuvant chemoradiotherapy: results from a German multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2007;25: 4987–4992.
  - 19 Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK, et al. Neurocognitive function in patients with small-cell lung cancer. Effects of prophylactic cranial irradiation. *Cancer* 2008; 112:589–595.
  - Wykorzystując zestaw testów neuropsychologicznych, oceniono wpływ PCI u chorych na SCLC, u których nastąpiło przejściowe pogorszenie funkcji wykonawczych.
  - 20 Welzel G, Fleckenstein K, Schaefer J, et al. Memory function before and after whole brain radiotherapy in patients with and without brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72: 1311–1318.
  - 21 Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms – results of international phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol* 2009;27:78–84.
  - 22 Vardy J. Cognitive function in survivors of cancer. *Education Book ASCO* 2009:570–574.
  - Przedstawiono ciekawe dane dotyczące prospektywnej oceny funkcji neuropsychologicznych uzyskane w grupie chorych na raka jelita grubego.
  - 23 Vardy J, Wefel J, Ahlhes T, et al. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 2008;19:623–626.
  - Ważny przegląd aktualnych obszarów badań, znaczących testów neuropsychologicznych i warunków ich zastosowania.
  - 24 Mehlsen M, Pedersen A, Jensen A, Zachariae R. No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psychooncology* 2009;18: 248–257.
  - Opis prospektywnego badania z właściwymi grupami kontrolnymi, podczas którego w grupie 34 chorych na raka piersi nie stwierdzono wpływu adiuwantowej chemioterapii na funkcje neuropsychologiczne.
  - 25 Taillibert S, Voillery D, Bernard-Marty C. Chemobrain: is systemic chemotherapy neurotoxic? *Curr Opin Oncol* 2007;19:623–627.
  - 26 Steffen-Smith E, Wolters P, Albert P, et al. Detection and characterization of neurotoxicity in cancer patients using proton MR spectroscopy. *Childs Nerv Syst* 2008; 24:807–813.
  - Pierwsze badanie porównujące wyniki spektroskopii MR z zaburzeniami neuropsychicznymi wywołanymi chemioterapią.
  - 27 Hermelink K, Henschel V, Untch M, et al. Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognition function in breast cancer patients. *Cancer* 2008;113:2431–2439.
  - 28 Mar Fan H, Park A, Xu W, et al. The influence of erythropoietin on cognitive function in women following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 2009;18:156–161.
  - 29 Jackson G. Chemobrain – a psychotropic drug phenomenon? *Med Hypoth* 2008;70:572–577.
  - Cenny przegląd poświęcony ocenie mózgu po chemioterapii zwracający uwagę na ciekawą hipotezę zakładającą potencjalny psychotropowy wpływ chemioterapii.
  - 30 Seigers R, Schagen S, Beerling W, et al. Long-lasting suppression of hippocampal cell proliferation and impaired cognitive performance by methotrexate in the rat. *Behav Brain Res* 2008;186:168–175.
  - 31 Seruga B, Zhang H, Bernstein L, et al. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. *Nat Rev Cancer* 2008;8:887–899.
  - 32 Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, et al. Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* 2008;110:143–152.