

Kognitívne deficity onkologických pacientov s hematologickými malignitami

Cognitive Deficits in Cancer Patients with Haematological Malignancies

Mikulajová M., Boleková V., Surová K.

Fakulta psychológie, Paneurópska vysoká škola, Bratislava

Súhrn

Východiská: Kognitívne deficity sú jedným z najčastejších nepriaznivých dôsledkov liečby chemoterapiou (CHT). Závety klinických štúdií poukazujú na tzv. syndróm chemo brain, ktorého symptómy sa manifestujú najmä v oblasti exekutívnych funkcií, rýchlosti spracovania informácií, pamäti, pozornosti či motorického tempa. Empirická evidencia tohto závažného dôsledku CHT však v súčasnosti nie je jednoznačná. **Metódy:** Výskumu sa zúčastnilo 26 onkologických pacientov s hematologickými malignitami, ktorí absolvovali liečbu CHT. Kognitívny výkon bol meraný prostredníctvom dvoch skríningových kognitívnych testov – Mini-Mental State Examination (MMSE) a Montrealský kognitívny test (Montreal cognitive assessment – MoCA). **Výsledky:** Kognitívny deficit sme prostredníctvom MMSE zistili u 34,6 % pacientov. Avšak na základe výsledkov v teste MoCA sme identifikovali miernu alebo stredne ťažkú kognitívnu poruchu až u 80,7 % pacientov. Najvyššiu chybovosť sme zistili v úlohách zameraných na pamäť, pozornosť, priestorovú orientáciu, exekutívne funkcie a abstrakciu. Kognitívny deficit progreduje s vekom, ale nie s dĺžkou terapie. **Záver:** Deficity v kognitívnych funkciách sa po absolvovaní CHT vyskytujú u nezanedbateľného množstva pacientov, avšak ich diagnostika závisí od citlivosti zvoleného nástroja merania. Skríningové škály poskytujú prvú informáciu o kognitívnom fungovaní pacienta a môžu indikovať potrebu ďalšieho neuropsychologického vyšetrenia. Včasná diagnostika znížených kognitívnych funkcií je predpokladom efektívnej psychologickéj intervencie, ktorá napomáha pacientom rýchlejšie sa vyrovnat' s nežiaducimi následkami liečby CHT.

Key words

chemotherapy – cognitive dysfunction – chemo brain – cognitive screening – neuropsychological tests – psychology

Summary

Background: Cognitive deficits are one of the most common adverse effects of chemotherapy (CHT). Previous reports suggest that this is due to the so-called chemo brain syndrome, the symptoms of which manifest mainly as impairments in executive functions, speed of information processing, memory, attention, and motor speed. However, empirical evidence for these manifestations is currently ambiguous. **Methods:** The research group consisted of 26 cancer patients with haematological malignancies who had undergone chemotherapy treatment. Cognitive performance was measured by two screening cognitive tests, the Mini-Mental State Examination (MMSE) and the Montreal Cognitive Test (MoCA). **Results:** MMSE detected cognitive deficits in 34.6% of patients whereas MoCA identified mild or moderate cognitive impairment in up to 80.7% of patients. The highest error rates were found in tasks focused on memory, attention, spatial orientation, executive functions, and abstraction. Cognitive deficit progressed with age, but not with duration of therapy. **Conclusion:** Deficits in cognitive functions occur in a considerable number of patients after CHT, although the diagnosis depends on the sensitivity of the detection method. Screening scales usually provide the first indication of impaired cognitive functioning and may indicate the need for further neuropsychological examination. Early diagnosis of reduced cognitive functions is a prerequisite for effective psychological intervention to help patients cope with the undesirable effects of chemotherapy treatment more quickly.

Key words

chemotherapy – cognitive dysfunction – chemo brain – cognitive screening – neuropsychological tests – psychology

Autorky deklarujú, že v súvislosti s predmetom štúdie nemajú žiadne komerčné zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakčná rada potvrdzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.



prof. PhDr. Marína Mikulajová, CSc.
Fakulta psychológie
Paneurópska vysoká škola
Tomášikova 20
821 02 Bratislava
e-mail: mmikulajova@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 4. 7. 2017

Přijato/Accepted: 24. 8. 2017

doi: 10.14735/amko2017443

Úvod

Vývoj nových chemoterapeutík a možností liečby vedie k zníženej úmrtnosti pacientov s rakovinou a tiež k poklesu rizika recidívy ochorenia. Pacienti podstupujúci chemoterapiu (CHT) však aj po ukončení úspešnej liečby často čelia mnohým ťažkostiam a výzvam v každodennom živote. Jedným z najčastejších nepriaznivých dôsledkov CHT je pretrvávajúce oslabenie kognitívnych schopností, ktoré výrazne naruša kvalitu života vyliečených pacientov, komplikuje ich sociálne fungovanie ako aj spätné zaradenie do pracovného života [1].

Narušenie kognitívnych funkcií pacientov po absolvovaní CHT je v zahraničnej literatúre [2–5] nejednotne označované skratkami CRCC (therapy related cognitive changes), CICI (chemotherapy induced cognitive impairment), CRCI (cancer-related cognitive impairment) alebo zjednodušene chemo mozog (chemo brain) či chemo hmla (chemo fog). Tejto závažnej problematike sa venujú aj viacerí českí a slovenskí autori [6,7].

Údaje o výskyte neurokognitívnych porúch, vznikajúcich ako následok onkologických ochorení a liečby sa rôznia, od 16 % až po 75 % pacientov a prežívších s malígnymi nádormi ako napr. prsník, hlava a krk, semenníky či kolorektálny karcinóm (colorectal cancer – CRC) [6,8]. Nie je nám známa štúdia, ktorá by špecificky skúmala fenomén chemo brain u pacientov s hematologickou malignitou.

Syndróm chemo brain je charakteristický ľahkým až stredne závažným úbytkom kognitívnych schopností, a to najmä v oblasti pozornosti, pamäti, učenia, rýchlosti spracovania informácií, exekutívnych funkcií, vizuo-priestorových schopností, reakčného času a motorického tempa [8–10]. Metanalýza tridsiatich štúdií [11] poukazuje na oslabenie kognitívneho výkonu najmä v oblasti verbálnej pamäte a exekutívnych funkcií v porovnaní s normatívnymi dátami ($d = 0,9$) a kontrolnými skupinami ($d = 0,6$). Kognitívny deficit môže byť krátkodobý a v priebehu 1–2 rokov nastáva jeho zníženie [9,12]. Vo viacerých výskumoch však boli zistené pretrvávajúce zmeny v makroštruktúre mozgu

a v kognitívnom výkone v rozmedzí 3–20 rokov po ukončení liečby [13–15].

Patogenéza kognitívneho narušenia v súčasnosti nie je objasnená. Etiológia je zrejme multifaktoriálna, spôsobená interakciou viacerých faktorov, ktoré ovplyvňujú centrálny nervový systém (central nervous system – CNS) a kognitívne schopnosti. Do úvahy prichádza priame neurotoxické poškodenie CNS, zníženie hustoty ciev v hipokampe, genetické predispozície (gén pre apolipoproteín *APOEε4*), endokrinné poruchy, zmena bunkového metabolizmu, oxidatívny stres a poškodenie DNA, znížená úroveň estrogénu a progesterónu v dôsledku CHT navodenej menopauzy u žien, dysregulácia cytokínov, následné zápalové reakcie a narušenie integrity a štruktúry hematoencefalickej bariéry [8,16–18]. Štrukturálne a funkčné zmeny v mozgu sa prejavujú najmä znížením celkového objemu mozgu, ako aj objemu sivej hmoty [14] a zníženou aktivitou v oblasti dorzolaterálneho prefrontálneho kortexu a parahipokampálneho gyru pri riešení kognitívnych úloh [15], a to aj 10–20 rokov po ukončení liečby.

Empirická evidencia v tejto oblasti však nie je jednoznačná. Závěry metaanalýz výskumných štúdií [5,19] spochybňujú hypotézu o CHT ako jedinej príčine deteriorácie a poukazujú na vysokú frekvenciu (30–40 %) pacientov, u ktorých bol zistený narušený kognitívny výkon už pred zahájením liečby, a to pravdepodobne v dôsledku samotného ochorenia, operácie v celkovej anestézii [5] alebo psychologických faktorov (napr. emočného distresu, najmä depresie) spôsobujúcich zmeny v kognitívnom fungovaní jednotlivca [8]. Pre nejednotnosť zistení a nedostatočnú objasnenosť faktorov spôsobujúcich narušenie kognitívnych funkcií navrhujú Hermelinková et al [19] nahradiť zaužívaný pojem chemo brain označením crisis brain – mozog v kríze.

Nejednoznačný je tiež súvis subjektívneho hodnotenia pacientov a objektívneho posúdenia neuropsychologickými testami, ktoré často nadhodnocujú ich výkon [15,20,21]. Autori Hutchinson et al prehľadovej štúdie [22] uvádzajú, že vzťah medzi subjektívnym a objektívnym posúdením kognitívneho výkonu

sa zistil len v 1/3 empirických štúdií. Zároveň však dodávajú, že aj subjektívne vnímané zhoršenie pamäti či pozornosti ovplyvňuje kvalitu života pacienta a jeho životný štýl. Vnímané oslabenie kognitívnych funkcií môže byť indikátorom psychologického distresu a emočného zladenia. Subjektívne vnímaný úbytok kognitívnych schopností súvisí s vyčerpaním, úzkosťou, depresiou či prítomnosťou symptómov posttraumatickej stresovej poruchy [18,20,23]. Nesúlad pacientovej výpovede a záverov neuropsychologického vyšetrenia môže byť tiež spôsobený nedostatočnou senzitivitou či nízkou ekologickou validitou použitých nástrojov merania [24]. Cieľom tejto štúdie je zistiť, či u dospelých pacientov, ktorí aktuálne absolvujú CHT na liečbu hematologickej malignity, sa vyskytuje kognitívny deficit, v akých oblastiach sa najviac prejavuje a ako súvisí s vybranými klinickými údajmi a sociodemografickými charakteristikami pacientov. Príspevkom tiež poukazujeme na potrebu voľby citlivého krátkeho kognitívneho testu zo skriningových nástrojov bežne používaných v diagnostike kognitívnych porúch [25,26].

Materiál a metódy

Výskumný súbor a nástroje merania

Výskumný súbor tvorilo 26 onkologických pacientov, ktorí v čase realizácie výskumu boli liečení CHT na hematologickú malignitu na oddelení Kliniky hematológie a onkohematológie UNLP v Košiciach. Výskumu sa zúčastnilo 8 mužov a 18 žien vo vekovom rozpätí 24–81 rokov. Priemerný vek participantov bol $M = 53,5$ rokov ($SD = 16,23$). Rozdiel v priemernom veku mužov ($M = 51,75$; $SD = 9,82$) a žien ($M = 54,28$; $SD = 18,59$) bol zanedbateľný ($p > 0,05$; $r_m = 0,073$). Priemerná dĺžka ochorenia (resp. priemerný počet rokov od stanovenia diagnózy po čas administrácie testov) bol 11,8 roka. Z celkového počtu participantov bolo 57,7 % (15 pacientov) diagnostikovaných pred ≤ 1 rokom, 15,4 % pacientov malo diagnostikovanú a liečenú rakovinu 2 roky. Rovnaký podiel participantov bol diagnostikovaný pred 3 rokmi. Dvaja participant (7,7 %) uviedli dĺžku ochorenia 5 rokov. Vek,

v ktorom u pacientov bolo ochorenie diagnostikované, výrazne varioval (21–78). Z celého súboru absolvovalo transplantáciu 30,8 % pacientov. Ukončené základné vzdelanie uviedli dvaja (7,7 % pacientov). Takmer 2/3 pacientov (65,4 %) majú ukončené stredoškolské vzdelanie a 26,9 % pacientov absolvovalo vysokú školu. Polovica účastníkov bola v čase výskumu v manželskom zväzku. Druhú, rovnako početnú kategóriu tvorili slobodní, rozvedení a ovdovelí účastníci. Administrácia dotazníkov zahŕňala oboznámenie s cieľmi výskumu (informovaný súhlas účastníka) a vyplnenie dvoch krátkych kognitívnych testov s odstupom 1 dňa.

Test kognitívnych funkcií Mini-Mental State Examination (MMSE) [27] patrí ke štandardným skríningom kognitívnej poruchy u dospeljej populácie. Obsahuje desať úloh zameraných na kognitívne funkcie rozdelené do piatich okruhov – časopriestorová orientácia, pamäť (bezprostredná reprodukcia), pozornosť a kalkúlia, krátkodobá pamäť (oddialená reprodukcia), reč, komunikácia a konštrukčné schopnosti. Úlohou účastníka je preukázať orientovanosť v čase (aktuálny dátum, deň v týždni, ročné obdobie apod.) a v priestore (kraj, mesto, názov nemocnice a oddelenia apod.), zapamätať a opätovne si vybaviť názvy troch predmetov, opakovane odčítavať číslo v číselnom rade, pomenovať prezentované predmety, zopakovať vetu, vykonať trojstupňový príkaz, prečítať a vykonať písaný príkaz, napísať zmysluplnú vetu a obkresliť prezentovaný obrazec. Administrácia trvá 6–10 min. Teoretické rozpätie bodov je 0–30. Podľa autorov metódy je rozpätie normálnych výkonov v pásme 24–30 bodov. MMSE sa celosvetovo používa ako referenčný test na skríningovú diagnostiku demencie a na základe jeho výsledkov sa vyhodnocujú napr. pomocné vyšetrenia, štádia ochorenia a medikácia. Bartoš a Raišová [25] však konštatujú, že test, i keď sa využíva ako referenčný nástroj, je príliš jednoduchý na zachytenie miernej kognitívnej poruchy a pri stanovenom hraničnom skóre 24 bodov podhodnocuje závažnosť kognitívneho deficitu. MMSE metóda prešla od svojho vzniku početnými overovaniami. U nás [26] sa

Tab. 1. Deskriptívna štatistika testov MMSE a MoCA.

MMSE/teoretické maximum	Min.	Max.	Priemer	SD
orientácia/10	4	10	9,38	1,36
pamäť (bezprostredná reprodukcia)/3	2	3	2,96	0,20
pozornosť a počítanie/5	1	5	3,35	1,52
oddialená reprodukcia/3	0	3	2,46	0,99
pomenovanie predmetov/2	1	2	1,92	0,27
opakovanie vety/1	1	1	1,00	0
trojstupňový príkaz/3	0	3	2,65	0,69
čítanie a vykonanie písaného príkazu/1	0	1	0,58	0,50
písanie vety/1	0	1	0,96	0,20
obkresľovanie obrázku/1	0	1	0,54	0,51
celkové skóre/30	17	30	25,85	3,15
MoCA/teoretické maximum				
priestorová orientácia a zručnosť/5	1	5	3,04	1,28
pomenovanie zvierata/3	1	3	2,85	0,46
pozornosť /6	2	6	4,23	1,14
reč – celkové skóre/3	0	3	2,08	0,85
abstrakcia /2	0	2	1,15	0,73
oneskorené vybavovanie slov/5	0	4	0,96	1,34
orientácia /6	6	6	6,00	0
celkové skóre/30	12	27	20,38	3,95

MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal cognitive assessment

v súčasnosti používa v štandardizovanej verzii Molloya a Clarnetta [28] s odporúčanými korekciami pre vek a vzdelanie, pričom všeobecne platí rozpätie – normálne výkony 26–30 bodov, mierna kognitívna porucha 20–25 bodov, stredná 10–19 bodov a závažná 0–9 bodov. U osôb nad 80 rokov a tiež u osôb so vzdelaním ≤ 8 rokov je mediánová hodnota skóre 26. Túto verziu metódy sme použili aj v našom výskume. Test umožňuje diagnostikovať poruchu exekutívnych funkcií, ktoré súvisia s narušením prefrontálneho kortexu, frontoparietálnych a kortiko-subkortikálnych sietí [29]. Škála je vnútorne konzistentná ($\alpha = 0,91$) a stabilná v čase ($r = 0,79$) [30]. Celkové skóre v teste koreluje so skóre v Montrealskom kognitívnom teste (Montreal cognitive assessment – MoCA) ($r = 0,69$, resp. $r_s = 0,73–0,86$; $p < 0,001$) [31–33] a tiež s dosiahnutým vzdelaním [34].

MoCA slúži na zisťovanie kognitívnych deficitov prostredníctvom siedmi subtestov – vizuálno-priestorové schopnosti a exekutívne funkcie, pomenovanie, pamäť, pozornosť, jazyk, abstrakcia a orientácia [35,36]. Súčasťou administrácie je krátky test cesty, obkresľovanie kocky, test hodín, pomenovanie nakreslených zvierat, oneskorené vybavovanie slov, číselné rady (opakovanie a odpočítavanie), identifikácia písmena, opakovanie viet, hľadanie podobnosti medzi dvojicami slov, zisťovanie verbálnej fluencie a časovo-priestorovej orientácie. Celkové skóre umožňuje orientačne určiť pásmo normálnych výkonov (26–30 bodov), miernu (18–25 bodov), stredne ťažkú (10–17 bodov) a ťažkú kognitívnu poruchu (0–9 bodov). MoCA test je vhodným nástrojom s vysokou senzitivitou a špecifitou (90, resp. 87 % pri hraničnom skóre 26 bodov) na diagnostiku

Tab. 2. Distribúcia participantov podľa výsledného skóre v MMSE a MoCA [27,28,35].

	MMSEFolstein et al, 1975 (kritická hodnota 24 bodov)		MMSEMolloy, Clarnette, 1999 (kritická hodnota 26 bodov)		MoCANasreddine, 2005 (kritická hodnota 26 bodov)	
	početnosti	percentá	početnosti	percentá	početnosti	percentá
pásmo normálnych výkonov	20	76,9	17	65,4	5	19,2
mierna kognitívna porucha	80	23,1	8	30,8	16	61,5
stredne ťažká kognitívna porucha			1	3,8	5	19,2

MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal cognitive assessment

Tab. 3. Rozdiely v celkovom skóre v MMSE v závislosti od pohlavia, dosiahnutého vzdelania a absolvovania transplantácie.

	Pohlavie		Vzdelanie		Transplantácia	
	muži	ženy	stredoškolské	vysokoškolské	áno	nie
M (SD)	26,5 (2,67)	25,56 (3,37)	25,24 (3,53)	27,57 (1,40)	27,13 (1,96)	25,28 (3,44)
medián	27	26,43	26	27,25	26,67	26,50
min.	22	17	17	26	25	17
max.	30	30	30	30	30	30
p	0,538	0,125	0,313			
r_m	0,123	0,320	0,202			

MMSE – Mini-Mental State Examination

miernej kognitívnej poruchy [31]. Autor škály [35] uvádza dobrú vnútornú konzistenciu škály ($\alpha = 0,83$) a test-retestovú reliabilitu ($r = 0,92$; $p < 0,001$). Výsledné skóre koreluje s dosiahnutým vzdelaním [37].

Porovnanie MoCA a MMSE pri odhaľovaní kognitívneho deficitu u pacientov s Parkinsonovou chorobou bolo predmetom výskumu Bezdíčka et al [32]. Autori použili v oboch testoch rovnakú kritickú hodnotu normálnych výkonov ≥ 26 bodov. Keďže v tomto výskume bola zahrnutá aj kontrolná skupina zdravých dospelých, naše zistenia orientačne porovnáme s výsledkami tejto štúdie.

Výsledky

Teoretické rozpätie v obidvoch administrovaných testoch je 0–30 bodov. Empirické rozpätie v teste MMSE bolo 17–30 (medián 26,56). V teste MoCA žiaden participant nedosiahol najvyšší možný počet bodov (empirické rozpätie – 12–27, medián 19,57). V tab. 1 uvá-

dzame deskriptívnu štatistiku pre jednotlivé subtesty oboch dotazníkov.

Reliabilita sumačného indexu v MMSE bola nízka $\alpha = 0,502$. Hodnota Cronbachovho koeficienta vnútornej konzistencie v MoCA je akceptovateľná ($\alpha = 0,691$) a porovnateľná s údajmi Bezdíčka et al ($\alpha = 0,72$) [32]. Zistili sme silný vzťah medzi sumačnými indexami oboch dotazníkov ($r_s = 0,723$, $p < 0,001$).

Kognitívny deficit u pacientov s hematologickou malignitou

Rozdelenie participantov do jednotlivých kategórií z hľadiska závažnosti kognitívneho deficitu uvádzame v tab. 2. Na základe celkového skóre v teste MMSE bolo pri použití „tradičnej“ kritickej hodnoty 24 bodov až 76,9 % participantov zaradených do pásma normálnych výkonov. Po aplikácii kritérií Molloya a Clarnetta [28] percento pacientov bez kognitívneho deficitu kleslo na 65,4 %. Miernu kognitívnu poruchu sme zistili u 30,8 % a stredne ťažkú kognitívnu poruchu u 3,8 % participantov.

Na základe celkového skóre v teste MoCA sme zistili mierny kognitívny deficit takmer u 2/3 participantov (61,5 %), zatiaľ čo len piati participantov boli zaradení do pásma normálnych výkonov. U piatich participantov sme zistili stredne ťažkú kognitívnu poruchu.

Vzťah kognitívneho výkonu k vybraným sociodemografickým charakteristikám a klinickým údajom

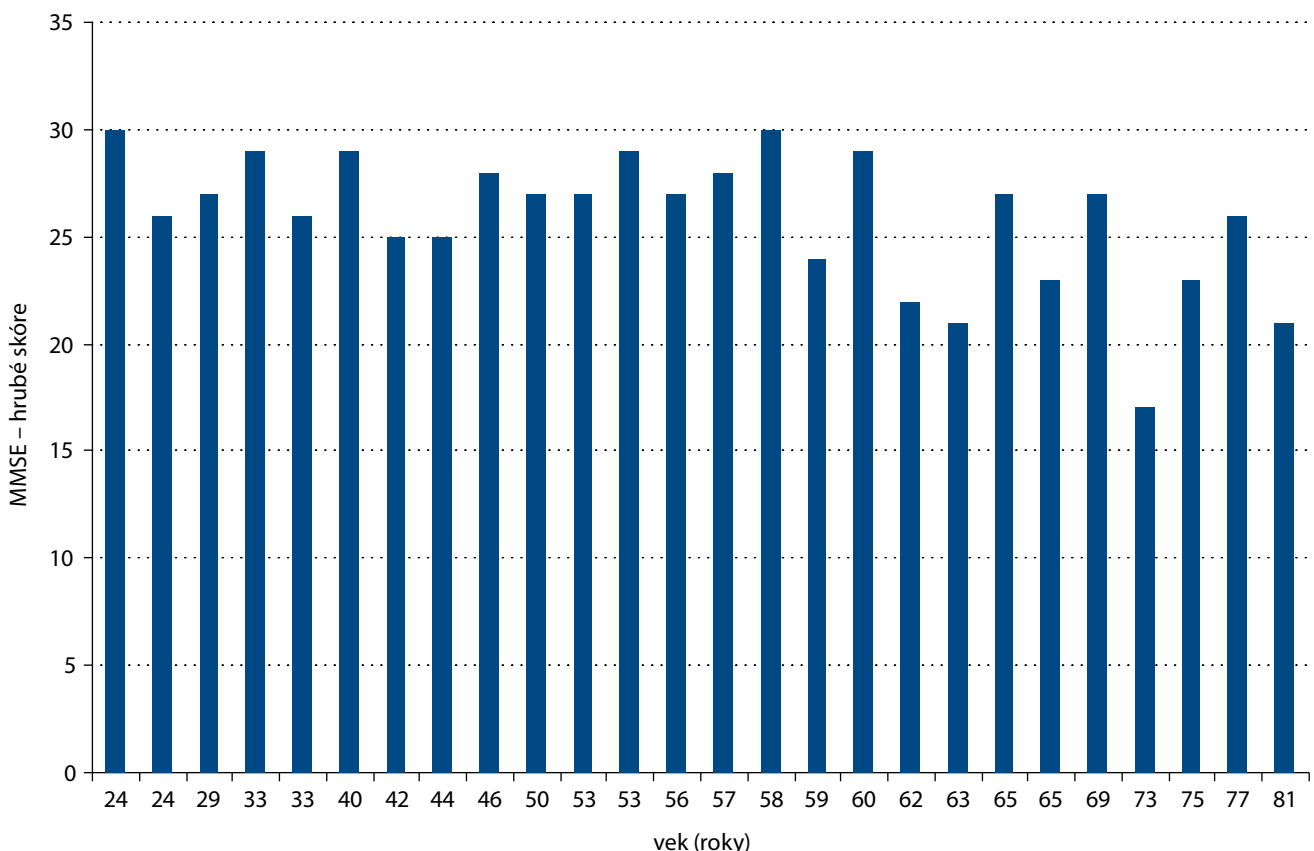
Deskriptívne štatistiky v jednotlivých kategóriách participantov uvádzame v tab. 3 a 4. Muži dosiahli vyššie skóre (medián 27, resp. 21) ako ženy (medián 26,43, resp. 19,20), avšak rozdiel bol len veľmi malý v MMSE ($r_m = 0,123$) aj v MoCA ($r_m = 0,134$). Rozdiely medzi participantmi s ukončeným stredoškolským a vysokoškolským vzdelaním boli stredne veľké ($r_m = 0,32$ a $r_m = 0,353$) v prospech druhej skupiny.

Celkové skóre v teste MMSE silno koreluje s vekom participantov ($r_s = -0,449$, $p < 0,01$), avšak nie s dĺžkou ochore-

Tab. 4. Rozdiely v celkovom skóre v MoCA v závislosti od pohlavia, dosiahnutého vzdelania a absolvovania transplantácie.

	Pohlavie		Vzdelanie		Transplantácia	
	muži	ženy	stredoškolské	vysokoškolské	áno	nie
M (SD)	21,13 (3,87)	20,06 (4,05)	19,59 (3,84)	22,71 (4,07)	21,88 (3,44)	19,72 (4,07)
medián	21	19,20	19	23	22,33	18,86
min.	15	12	12	16	16	12
max.	26	27	26	27	26	27
p	0,502		0,09		0,154	
r_m	0,134		0,353		0,285	

MoCA – Montreal cognitive assessment



Graf 1. Skóre v MMSE podľa veku participantov.

MMSE – Mini-Mental State Examination

nia ($r_s = 0,029$, $p > 0,05$). So vzrastajúcim vekom klesá tiež výkon v teste MoCA ($r_s = -0,506$, $p < 0,01$). Vzťah s dĺžkou ochorenia bol opäť zanedbateľný ($r_s = 0,057$, $p > 0,05$). Hrubé skóre jednotlivých participantov a ich vek uvádzame v grafoch 1 a 2. Z grafu 2 vidíme, že v teste MoCA i pri poklese výkonov s vekom sa kognitívny deficit vyskytuje

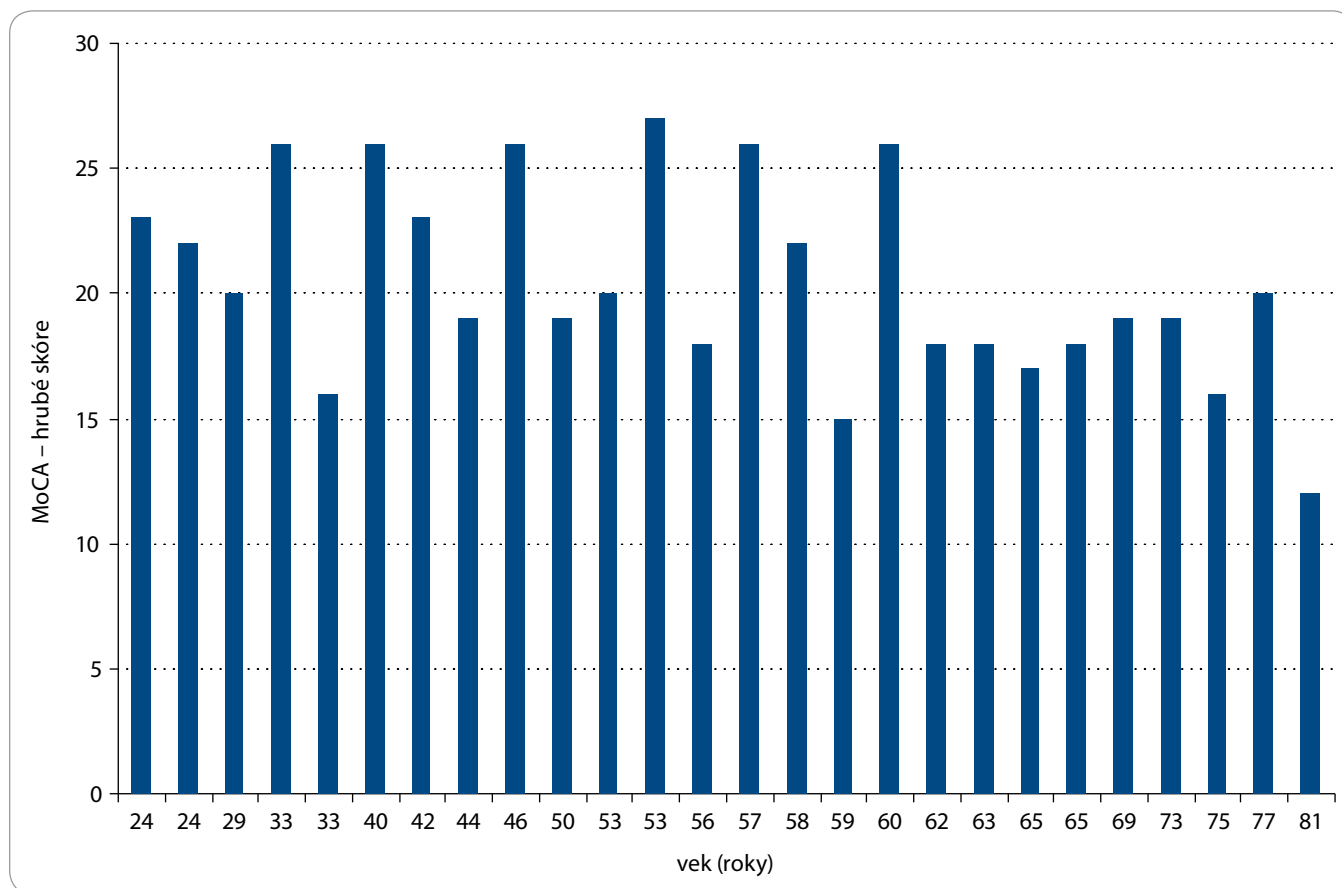
aj u pacientov mladých a v strednom veku.

V našom súbore bolo 8 z 26 pacientov po transplantácii. Z hľadiska vecnej signifikancie konštatujeme malé rozdiely v kognitívnom deficite v závislosti od absolvovania transplantácie ($r_m = 0,202$ pre MMSE a $r_m = 0,285$ pre MoCA). Participant, ktorí absolvovali transplantá-

ciu, skórovali vyššie v teste MMSE (medián1 26,67, medián2 26,50) aj v teste MoCA (medián1 22,33, medián2 18,86).

Porovnanie výsledkov MMSE a MoCA

Až 46 % participantov, ktorých sme podľa výkonu v MMSE označili ako kognitívne intaktných (pásmo normálu), boli na zá-


Graf 2. Skóre v MoCA podľa veku participantov.

MoCA – Montreal cognitive assessment

Tab. 5. Distribúcia participantov v kategóriách podľa MMSE a MoCA.

		MoCA			spolu
		pásno normálnych výkonov (26–30 bodov)	mierna kognitívna porucha (18–25 bodov)	stredne ťažká kognitívna porucha (10–17 bodov)	
MMSE (kritériá podľa Molloya a Claretta)	pásno normálnych výkonov (26–30 bodov)	5	10	2	17
	mierna kognitívna porucha (20–25 bodov)	0	5	3	8
	stredne ťažká kognitívna porucha (10–19 bodov)	0	1	0	1
spolu		5	16	5	26

MMSE – Mini-Mental State Examination, MoCA – Montreal cognitive assessment

klade celkového skóre v teste MoCA zaradení do skupiny s miernou (10 participantov) alebo stredne ťažkou kognitívnou poruchou (2 participant). U 3 participantov sme zistili stredne ťažkú kognitívnu poruchu v MoCA, avšak len mierny kogni-

tívny deficit v MMSE. Rozdiely medzi distribúciami boli stredne veľké ($V = 0,310$). Počty participantov v jednotlivých kategóriách uvádzame v tab. 5.

V tab. 6 a 7 uvádzame chybovosť v jednotlivých subtestoch, ktorá je vyjadrená

ako percento z celkového počtu participantov ($n = 26$). Za chybu sme považovali každú stratu bodu v danej dimenzii. Pre orientačné porovnanie uvádzame tiež chybové profily skupiny starších zdravých participantov ($n = 34$, prie-

merný vek 68,5 rokov, vekové rozpätie 48–93) z výskumu Bezdíčka et al [32]. V teste MMSE sme zistili najväčšiu chybovosť v subtestoch pozornosť a počítanie (65,4 %), obkresľovanie obrázku (42,3 %) a čítanie a vykonanie písaného príkazu (42,3 %). V teste MoCA žiadny participant nedosiahol plný počet bodov v subteste oddialená reprodukcia, tj. nezopakoval päť zadaných podnetových slov po určitom časovom odstupe. Vysokú chybovosť sme zistili aj v teste hodín (76,9 %), subtestoch abstrakcia (65,4 %), odpočítavanie (57,7 %) a test cesty (53,8 %). Deficity sú teda verbálnej i neverbálnej povahy a zahŕňajú pamäť a logické myslenie, pozornosť a vizuo-priestorové schopnosti. V uvedených dimenziách (s výnimkou oddialenej reprodukcie) sme zároveň zistili najväčšie rozdiely v porovnaní so skupinou zdravých participantov z výskumu Bezdíčka et al [32].

Diskusia

V dôsledku zvyšujúceho sa počtu pacientov, ktorí v minulosti úspešne absolvovali liečbu CHT, sa v posledných dvoch desaťročiach venuje zvýšená pozornosť kvalite života prežívajúcich pacientov. Tá je v mnohých prípadoch narušená zmenami nálad, vyčerpanosťou, ale aj oslabením kognitívnych schopností. V našom výskume sme na základe výkonu v teste MoCA zistili kognitívny deficit u 80,7 % participantov. Vysokú chybovosť sme zistili najmä v subtestoch oddialená reprodukcia, počítanie (resp. odpočítavanie), obkresľovanie obrázku, čítanie a vykonanie písaného príkazu a tiež v úlohách zameraných na exekutívne funkcie a abstrakciu. Naše zistenia sú v súlade so závermi zahraničných štúdií, ktoré konštatujú pretrvávajúce zhoršenie pozornosti [10,13], pamäti [38] a exekutívnych funkcií [20]. Podobne v kórejskej štúdii [21] vykazoval vysoký podiel pacientov v MMSE pamäťový deficit (53,7 %) alebo zhoršený výkon v subteste pozornosť (62,9 %).

Rozdiely v úrovni kognitívnych schopností sme vzhľadom na počet pacientov vo výskumnom súbore konštatovali na základe miery vecnej signifikancie. V súlade so zisteniami zahraničných autorov [37], ktorí realizovali výskum ko-

Tab. 6. Chybový profil výkonu v MMSE a porovnanie so súborom zdravých participantov z výskumu Bezdíčka et al [32].

	Onkologickí pacienti po chemoterapii (priemerný vek 53,5 rokov, SD = 16,23)	Kontrolná skupina – zdraví (priemerný vek 68,5 rokov, SD = 11,7)
orientácia	26,9	24
pamäť	3,8	0
pozornosť a počítanie	65,4	29
oddialená reprodukcia	30,8	44
pomenovanie predmetov	7,7	0
opakovanie vety	0	6
trojstupňový príkaz	26,9	3
čítanie a vykonanie písaného príkazu	42,3	6
písanie vety	3,8	3
obkresľovanie obrázku	42,3	10

MMSE – Mini-Mental State Examination

Tab. 7. Chybový profil výkonu v MoCA teste a porovnanie so súborom zdravých participantov z výskumu Bezdíčka et al [32].

	Onkologickí pacienti	Kontrolná skupina
test cesty	53,8	18
kopírovanie kocky	26,9	9
test hodín	76,9	35
pomenovanie zvierat	11,5	3
pozornosť – opakovanie čísel	15,4 a 38,5	12 a 15
klepnutie na A	30,8	6
odpočítavanie	57,7	12
verbálna fluencia	50	15
opakovanie vety	30,8	24
abstrakcia	65,4	21
oddialená reprodukcia	100	88
orientácia	0	21

MoCA – Montreal cognitive assessment

gnitívnych schopností v klinickej populácii, sme zistili malé rozdiely v prospech mužov a participantov s ukončeným vysokoškolským vzdelaním. Zistili sme tiež záporný vzťah výkonu v oboch testoch s vekom. Jara-Almonte Edwards et al [39] poukazujú na vysoký výskyt

kognitívnej poruchy v heterogénnom súbore 192 onkologických pacientov starších ako 65 rokov, z nich 1/3 mala hematologickú malignitu. Kognitívnu poruchu alebo demenciu identifikovali u 61,5 % a u ďalších 18,2 % miernu kognitívnu poruchu. U našich pacientov

kognitívny deficit neprogredoval s dĺžkou ochorenia. Participanti, ktorí absolvovali transplantáciu, dosiahli v testoch vyššie skóre. Rozdiely však boli malé, rovnako ako v štúdií Wefela et al [10], ktorí nezistili vzťah kognitívneho deficitu s demografickými charakteristikami a klinickými údajmi.

Výsledky výskumu interpretujeme s ohľadom na nereprezentatívnosť a veľkosť výskumného súboru, ako aj charakter použitých nástrojov merania. Bežne používané neuropsychologické batérie či skrínigové testy vznikli za účelom diagnostiky porúch s odlišným klinickým obrazom (demencia, traumatické poranenie hlavy, cievná mozgová príhoda apod.). Pri ich administrácii u pacientov s rakovinou niektorí autori [20] upozorňujú na riziko chyby II. typu (falošne negatívna diagnóza), a to najmä u ľudí s vysokým premorbídny kognitívnym výkonom. Mierny pokles v kognitívnom fungovaní u týchto jednotlivcov by mohol byť diagnostikovaný viac citlivými testami, ktoré umožňujú porovnať ich výkon s vekovo a vzdelanostne zodpovedajúcou normou. V našom výskume sme použili dva nástroje merania – bežne využívaný kognitívny skrínig MMSE a test MoCA, ktorý umožňuje odhaliť kognitívny deficit aj miernej či strednej závažnosti [31]. MMSE je zameraný najmä na oblasť jazyka a pamäte a je považovaný za zlatý štandard v diagnostike demencie. Neumožňuje však diagnostiku exekutívnych funkcií a abstraktného myslenia [34,40]. Nevýhodou pri diagnostike pacientov po absolvovaní CHT je tiež výrazný efekt stropu, tj. škála nedostatočne diferencuje výkon v hornej polovici a nie je senzitivná na malé zmeny v kognitívnom výkone [33]. Administrácia v porovnaní s MoCA testom (7,4 vs. 14,8 min) je však časovo menej náročná [31]. Naopak MoCA test obsahuje subtesty zamerané na exekutívne funkcie, je vysoko senzitivný (90 %) a dostatočne špecifický (87 %) pri diagnostike miernej kognitívnej poruchy [35], a preto je považovaný za skrínigový nástroj vhodný na meranie kognitívneho výkonu u pacientov s rakovinou [41].

Naše výsledky ukázali, že 46 % účastníkov, ktorí podľa MMSE dosiahli skóre v pásme normy, sa podľa výkonu v teste MoCA zaradili do pásma s miernou alebo

aj stredne ťažkou kognitívnu poruchou. Porovnaniu senzitivity oboch metód sa venujú aj autori zahraničných výskumov. V kanadskej štúdií [42] zo 40 pacientov s mozgovými metastázami bol zistený kognitívny deficit u 80 % pacientov testom MoCA, avšak len u 30 % pacientov metódou MMSE. Až 71 % pacientov skórujúcich v pásme normy v MMSE vykazovalo v MoCA kognitívny deficit. Podobné výsledky uvádzajú autori singapurskej štúdie [34], v ktorej z 57 pacientov bez identifikovaného kognitívneho deficitu v MMSE až 18 účastníkov vykazovalo znížený kognitívny výkon v MoCA teste. Väčšiu citlivosť testu MoCA v porovnaní s MMSE u pacientov s Parkinsonovou chorobou preukázali Bezdíček et al [32]. Barťoš a Raisová [25] v Čechách uskutočnili novú štandardizáciu MMSE, na základe ktorej odporúčajú zvýšiť kritickú hodnotu testu na 28 bodov. V budúcnosti by prospešné zistenia v tejto oblasti mohli priniesť najmä longitudinálne výskumy zamerané nielen na mechanizmy vzniku fenoménu chemo brain, ale tiež na tréning a remediáciu pacientov po ukončení liečby [41]. Práve cieľový kognitívny tréning môže napomôcť zlepšeniu kognitívnej flexibility, rýchlosti spracovania informácií či verbálnej fluencie [43]. Výzvou budúceho výskumu je tiež voľba vhodných meracích nástrojov a referenčných skupín. Tie väčšinou tvoria zdraví účastníci, ktorí nepodstupujú liečbu rakoviny, no nie sú vystavení ani ďalším rizikovým či oslabujúcim faktorom (únava, stres, vyčerpanie) ovplyvňujúcim výkon v kognitívnych úlohách [9]. Zdôrazňuje sa tiež potreba kvalitatívneho výskumu skúseností onkologických pacientov, procesu zvládania a vyrovnávania sa s vnímanými alebo reálnymi zmenami po ukončení liečby [3] a nevyhnutnosť multidisciplinárneho prístupu kombinujúceho neuropsychologické vyšetrenia s použitím neurovizuálnych metód, počítačovým modelovaním a identifikáciou potenciálnych biomarkerov zvýšeného rizika vzniku kognitívneho deficitu po absolvovaní CHT [44].

Záver

Výsledky nášho výskumu poukazujú na prítomnosť kognitívneho deficitu u onkologických pacientov s hematologic-

kými malignitami po absolvovaní CHT. Skrínigové škály (najmä MoCA) poskytujú prvú informáciu o kognitívnom fungovaní pacienta po absolvovaní liečby a môžu indikovať potrebu ďalšieho neuropsychologického vyšetrenia. Včasná diagnostika oslabených kognitívnych funkcií umožňuje zamerať sa na problémové oblasti vyžadujúce podporu či intervenciu a pomáha pacientom rýchlejšie sa vyrovnáť s nežiaducimi následkami liečby CHT. Cenné sú aj odporúčania pracovníkov Mayo Clinic [45], ako sa vysporiadať s fenoménom chemo brain. Predpokladom je dôkladná introspekcia pacienta a identifikácia podmienok, za ktorých sa problémy s pamäťou či pozornosťou zhoršujú (napr. únava či hlad). Zlepšenie self-managementu v každodennom živote je možné doceliť pravidelným tréningom kognitívnych schopností v rámci bežných činností alebo cieľových cvičení, dôkladnou prípravou, plánovaním a zaznamenávaním si povinností či rozdelením úloh do zvládateľných menších celkov. K zmierňovaniu dopadu ťažkostí v pracovnom živote môže tiež prispieť dodržiavanie zásad psychohygieny, vrátane častých prestávok na oddych a aktívneho pohybu, ale tiež prispôbenie si pracovného prostredia a eliminácia rozptyľujúcich podnetov a hluku. Uvedené odporúčania sú podľa nášho názoru vhodné aj pre pacientov s hematologickými malignitami. V procese vyrovnávania sa s náročnou situáciou je rovnako dôležité osvojenie si efektívnych stratégií zvládania záťaže, relaxačných techník, zásad správnej životosprávy a nových spôsobov vykonávania každodenných úloh.

Literatúra

1. Freeman JR, Broshek DK. Assessing Cognitive Dysfunction in Breast Cancer: What Are the Tools? *Clin Breast Cancer* 2002; 3 (Suppl 3): S91–S99.
2. Janelins M, Kesler S, Ahles T et al. Prevalence, mechanisms, and management of cancer-related cognitive impairment. *Int Rev Psychiatry* 2014; 26(1): 102–113. doi: 10.3109/09540261.2013.864260.
3. Piacentini LB, Miller JF, Haberlein S et al. Perceived cognitive changes with chemotherapy for breast cancer. *Appl Nurs Res* 2016; 29: 9–11. doi: 10.1016/j.apnr.2015.03.015.
4. Ren X, St Clair DK, Butterfield DA. Dysregulation of cytokine mediated chemotherapy induced cognitive impairment. *Pharmacol Res* 2017; 117: 267–273. doi: 10.1016/j.phrs.2017.01.001.
5. Wefel JS, Kesler SR, Noll KR et al. Clinical Characteristics, Pathophysiology, and Management of Noncent-

- ral Nervous System Cancer-Related Cognitive Impairment in Adults. *CA Cancer J Clin* 2015; 65(2): 123–138. doi: 10.3322/caac.21258.
6. Vasilková L. Vplyv liečby na kognitívne funkcie a kvalitu života u pacientov s karcinómom semenníkov. *Klin Onkol* 2016; 29(4): 267–273. doi: 10.14735/amko2016267.
7. Vlčková I, Pavelková K, Kepák T et al. Změny v oblasti neurokognitivních funkcí v důsledku léčby nádorových onemocnění dětí a dospívajících. *Klin Onkol* 2008; 21(5): 294–302.
8. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G et al. Either Called “Chemobrain” or “Chemofog,” the Long-Term Chemotherapy-Induced Cognitive Decline in Cancer Survivors Is Real. *J Pain Symptom Manage* 2011; 41(1): 126–139. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2010.04.021.
9. Collins B, Mackenzie J, Stewart A et al. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psychooncology* 2009; 18(2): 134–143. doi: 10.1002/pon.1379.
10. Wefel J, Lenzi R, Theriault RL et al. The Cognitive Sequelae of Standard-Dose Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Carcinoma. Results of a Prospective, Randomized, Longitudinal Trial. *Cancer* 2004; 100(11): 2292–2299. doi: 10.1002/cncr.20272.
11. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R et al. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: A meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc* 2003; 9(7): 967–982.
12. Fan HG, Houédé-Tchen N, Yi QL et al. 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(31): 8025–8032. doi: 10.1200/JCO.2005.01.6550.
13. Kam Jwy, Brenner Ca, Handy TC et al. Sustained attention abnormalities in breast cancer survivors with cognitive deficits post chemotherapy: An electrophysiological study. *Clin Neurophysiol* 2016; 127(1): 369–378. doi: 10.1016/j.clinph.2015.03.007.
14. Koppelmans V, de Ruiter MB, van der Lijn F et al. Global and focal brain volume in long-term breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 132(3): 1099–1106. doi: 10.1007/s10549-011-1888-1.
15. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W et al. Cerebral Hyporesponsiveness and Cognitive Impairment 10 Years After Chemotherapy for Breast Cancer. *Hum Brain Mapp* 2011; 32(8): 1206–1219. doi: 10.1002/hbm.21102.
16. Dietrich J, Prust M, Kaiser J. Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience* 2015; 309: 224–232. doi: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.016.
17. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W et al. Late effects of adjuvant chemotherapy for adult onset non-CNS cancer; cognitive impairment, brain structure and risk of dementia. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 88(1): 87–101. doi: 10.1016/j.critrevonc.2013.04.002.
18. Li J, Yu L, Long Z et al. Perceived cognitive impairment in Chinese patients with breast cancer and its relationship with post-traumatic stress disorder symptoms and fatigue. *Psychooncology* 2015; 24(6): 676–682. doi: 10.1002/pon.3710.
19. Hermelink K, Untch M, Lux MP et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 2007; 109(9): 1905–1913. doi: 10.1002/cncr.22610.
20. Biglia M, Bounous VE, Malabaila A et al. Objective and self-reported cognitive dysfunction in breast cancer women treated with chemotherapy: a prospective study. *Eur J Cancer Care* 2012; 21(4): 485–492. doi: 10.1111/j.1365-2354.2011.01320.x.
21. Oh P. Predictors of cognitive decline in people with cancer undergoing Chemotherapy. *Eur J Oncol Nurs*. In press 2016.
22. Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadass G et al. Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* 2012; 38(7): 926–934. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.05.002.
23. Lam YCJ, Ng T, Shwe M et al. Trajectory of self-perceived cognitive impairment: A 15-month prospective, longitudinal study in Asian early-stage breast cancer (ESBC) patients. abstract 1543. *Eur J Cancer* 2015; 51 (Suppl 3): 218–219. doi: 10.1016/S0959-8049(16)30633-5.
24. Hermelink K. Chemotherapy and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: The So-Called Chemo Brain. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2015; 2015(51): 67–69. doi: 10.1093/jncimonographs/igv009.
25. Bartoš A, Raisová M. Testy a dotazníky pro vyšetřování kognitivních funkcí, nálady a soběstačnosti. Praha: Mladá fronta 2015: 152.
26. Králová M, Cšéfalvy Z, Marková J. Kognitivno-komunikačné poruchy pri demencii. Bratislava: Univerzita Komenského v Bratislave 2016.
27. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-Mental State”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12(3): 189–198.
28. Molloy W, Clarnette R. Standardized Mini-Mental State Examination. A User’s Guide. New Grange Press 1999.
29. Rektorová I. Screeningové škály pro hodnocení demence. *Neurol praxi* 2011; 12 (Suppl G): 37–45.
30. Marioni RE, Chatfield M, Brayne C et al. The reliability of assigning individuals to cognitive states using the Mini Mental-State Examination: a population-based prospective cohort study. *BMC Med Res Methodol* 2011; 11:127. doi: 10.1186/1471-2288-11-127.
31. Aggarwal A, Kean E. Comparison of the Folstein Mini Mental State Examination (MMSE) to the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) as a Cognitive Screening Tool in an Inpatient Rehabilitation Setting. *Neurosci Med* 2010; 1: 39–42. doi: 10.4236/nm.2010.12006.
32. Bezdiček O, Balabánová P, Havránková P et al. Srovnání české verze Montrealského kognitivního testu s Mini-Mental State pro stanovení kognitivního deficitu u Parkinsonovy nemoci. *Cesk Slov Neurol N* 2010; 73/106(2): 150–156.
33. Helmi L, Meagher D, O’Mahony E et al. Agreement and conversion formula between mini-mental state examination and montreal cognitive assessment in an outpatient sample. *World J Psychiatry* 2016; 6(3): 358–364. doi: 10.5498/wjpv.6.i3.358.
34. Dong Y, Sharma VK, Chan BP et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) is superior to the Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of vascular cognitive impairment after acute stroke. *J Neurol Sci* 2010; 299(1-2): 15–18. doi: 10.1016/j.jns.2010.08.051.
35. Nasreddine Z, Phillips N, Bédirian V et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005; 53(4): 695–699. doi: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x.
36. Cšéfalvy Z, Marková J. Montreal Cognitive Assessment (MoCA). Slovenská verzia testu. Z. Nasreddine. Verzia 7.1. [online]. Dostupné na: <http://www.mocatest.org/>.
37. Wu C, Dagg P, Molgat C. A pilot study to measure cognitive impairment in patients with severe schizophrenia with the Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Schizophr Res* 2014; 158(1–3): 151–155. doi: 10.1016/j.schres.2014.07.006.
38. Collins B, MacKenzie J, Tasca GA et al. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psychooncology* 2013; 22(7): 1517–1527. doi: 10.1002/pon.3163.
39. Jara-Almonte Edwards B, Khalil P, Holmes H et al. Cognitive impairment and dementia in older cancer patients. Abstract e269. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl 3).
40. Iconomou G, Mega V, Koutras A et al. Prospective Assessment of Emotional Distress, Cognitive Function, and Quality of Life in Patients with Cancer Treated with Chemotherapy. *Cancer* 2004; 101(2): 404–411. doi: 10.1002/cncr.20385.
41. Loh KP, Janelsins MC, Mohile SG et al. Chemotherapy-related cognitive impairment in older patients with cancer. *J Geriatr Oncol* 2016; 7(4): 270–280. doi: 10.1016/j.jgo.2016.04.008.
42. Olson RA, Chhanabhai T, McKenzie M. Feasibility study of the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) in patients with brain metastases. *Supportive Care in Cancer* 2008; 16(11): 1273–1278. doi: 10.1007/s00520-008-0431-3.
43. Kesler S, Hadi Hosseini SM, Heckler C et al. Cognitive Training for Improving Executive Function in Chemotherapy Treated Breast Cancer Survivors. *Clin Breast Cancer* 2013; 13(4): 299–306. doi: 10.1016/j.clbc.2013.02.004.
44. Nelson W, Suls J. New Approaches to Understand Cognitive Changes Associated With Chemotherapy for Non-Central Nervous System Tumors. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46(5): 707–721. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2012.11.005.
45. MayoClinic.org. Foundation for Medical Education and Research. [online]. Available from: <http://www.mayoclinic.org/>.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané 24. 10. 2017 ve FN Motol v Praze naleznete na www.linkos.cz.