

Niefarmakologiczne metody leczenia zaburzeń poznawczych związanych z chemioterapią

Non-pharmacological therapy options for chemotherapy-related cognitive impairment

Paulina Piechowicz*, Piotr Dunaj*, Aleksandra Janoła, Katarzyna Kołodziejczyk, Tomasz Dzierżanowski

*Równy wkład jako pierwszy autor.

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

Streszczenie

Chemioterapia daje pacjentom z nowotworami szansę na wyleczenie oraz wydłużenie życia, może jednak powodować także wiele skutków ubocznych. Jednym z nich są zaburzenia funkcji kognitywnych nazywane *chemobrain*. *Chemobrain* charakteryzuje się deficytami w wielu obszarach poznawczych, w tym pamięci, uwagi, koncentracji i funkcji wykonawczych. Wystąpienie zaburzeń kognitywnych może pogorszyć jakość życia i wpłynąć na decyzje dotyczące leczenia przeciwnowotworowego. W ostatnich latach zjawisko to wzbudza coraz większe zainteresowanie, co przekłada się na większą liczbę badań wskazujących potencjalne metody diagnostyczne i terapeutyczne. Ze względu na wzrastający odsetek chorych na nowotwory poddawanych chemioterapii, a co za tym idzie – doświadczających zaburzeń poznawczych, podejmowane są poszukiwania skutecznych form leczenia dysfunkcji kognitywnych. Badania wskazują, że poza leczeniem farmakologicznym celowe może być zastosowanie terapii niefarmakologicznych. Należą do nich różne techniki terapii poznawczo-behawioralnej, takie jak trening uważności, rehabilitacja poznawcza i komputerowe programy treningu poznawczego, które prowadzą do zmniejszenia odczuwanych przez pacjentów dolegliwości związanych z *chemobrain*. Badania dotyczące aktywności fizycznej również wskazują na wysoką jej skuteczność w łagodzeniu zaburzeń poznawczych oraz poprawę funkcji wykonawczych. Poza tym zwraca się także uwagę na zastosowanie różnych metod medycyny alternatywnej, szczególnie akupunktury. Celem publikacji jest podsumowanie wyników dotychczas przeprowadzonych badań oceniających metody leczenia niefarmakologicznego zaburzeń poznawczych w przebiegu chemioterapii.

Słowa kluczowe: *chemobrain*, chemioterapia, zaburzenia poznawcze, *chemotherapy-related cognitive impairment*, CRCI, leczenie.

Abstract

Chemotherapy, which gives cancer patients a chance for a cure and an extended life, can also cause many side effects. One of these is chemotherapy-related cognitive impairment called *chemobrain*. *Chemobrain* is characterized by deficits in many cognitive areas, including memory, attention, concentration and executive function. The development of cognitive impairment can impair quality of life and affect decisions about cancer treatment. In recent years, this phenomenon has been gaining interest, resulting in a growing number of studies identifying potential diagnostic and therapeutic treatments. Due to the increasing number of cancer patients undergoing chemotherapy and consequently experiencing cognitive impairment, the research is being undertaken to find effective forms of treatment for cognitive dysfunction. Research indicates that in addition to drug treatment, the use of non-pharmacological therapies can also be effective. These include various cognitive-behavioral therapy techniques, such as mindfulness-based intervention, cognitive rehabilitation therapy and cognitive training games, which lead to a significant reduction in *chemobrain*-related discomfort. Studies on physical activity also indicate high efficacy in alleviating cognitive impairment and improving executive function. In addition, the use of various alternative medicine methods, particularly acupuncture, is also receiving attention. The purpose of this publication is to summarize the results of studies conducted to date evaluating non-pharmacological treatments for cognitive impairment during chemotherapy.

Key words: *chemobrain*, chemotherapy, cognitive impairment, *chemotherapy-related cognitive impairment*, CRCI, therapy.

Adres do korespondencji:

Aleksandra Janota oraz Katarzyna Kołodziejczyk, Pracownia Medycyny Paliatywnej, Zakład Medycyny Społecznej i Zdrowia Publicznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny, Warszawa, Polska, e-mail: a.janota137@gmail.com, katarzyna.kolodziejczyk9612@gmail.com

WSTĘP

Leczenie farmakologiczne jest podstawowym elementem wielu schematów postępowania terapeutycznego stosowanych u osób z nowotworami złośliwymi. Wykorzystywane chemioterapeutyki wydłużają czas życia chorych, powodują jednak szereg działań niepożądanych. Zaburzenia poznawcze związane ze stosowaniem chemioterapeutyków (*chemotherapy-induced cognitive impairment* – CICI), często określane jako *chemobrain*, wydają się jednym z efektów ubocznych leczenia choroby nowotworowej [1]. *Chemobrain* polega na upośledzeniu przebiegu procesów poznawczych, najczęściej objawiającym się jako zaburzenia pamięci (długotrwałej, krótkotrwałej i proceduralnej), przetwarzania danych i psychomotoryki, a także jako upośledzenie uwagi, koncentracji i funkcji wykonawczych [2, 3]. Uważa się, że jest to skutek m.in. neurotoksyczności stosowanych związków chemicznych i ich metabolitów. W efekcie dochodzi do rozwoju stanu zapalnego obejmującego tkankę nerwową ośrodkowego układu nerwowego [4]. Zaburza to prawidłową strukturę i funkcjonowanie neuronów oraz komórek głojowych, co objawia się w postaci dysfunkcji kognitywnych u pacjentów z nowotworem. Obecnie nie ma konkretnych wytycznych dotyczących diagnostyki, różnicowania i leczenia tej dolegliwości [5]. Z tego powodu problematyczne wydaje się postawianie właściwej diagnozy klinicznej, a tym samym określenie częstości występowania zjawiska *chemobrain*. W literaturze jest ona szacowana na 20–75% [1]. Dodatkowo kwestią sporną pozostaje to, w jakim stopniu zaburzenia poznawcze są powodowane przez samą chorobę nowotworową, co jest określane terminem *cancer-related cognitive impairment* (CRCI). Wczesne rozpoznanie *chemobrain* pozwala na skuteczne wdrożenie metod leczniczych, które są przedmiotem coraz większej liczby badań naukowych [6]. Celem analiz jest opracowanie jak najbardziej efektywnej terapii niwelującej zaburzenia poznawcze, które zakłócają codzienne funkcjonowanie osób po chemioterapii. Ze względu na złożoność *chemobrain* uzasadnione może być kompleksowe postępowanie lecznicze [7]. Metody nefarmakologiczne są formą terapii szczególnie wartą zainteresowania, ponieważ wiążą się z niskim ryzykiem działań niepożądanych, które znacznie częściej występują w przypadku leczenia farmakologicznego. Wykorzystują one zdolności do samonaprawy,

czyli neuroplastyczność mózgu [8]. Dzięki temu zjawisku neurony są w stanie wytwarzać nowe połączenia, reorganizując sieć neuronalną uszkodzoną wskutek zastosowanej chemioterapii, czego wynikiem jest poprawa funkcji kognitywnych [9].

Celem artykułu jest przedstawienie metod leczenia nefarmakologicznego *chemobrain* proponowanych w dostępnej literaturze. Uważa się, że stymulująco na modyfikacje połączeń neuronalnych wpływają różne odmiany psychoterapii oraz odpowiedni wysiłek fizyczny. Publikowane są także artykuły na temat możliwego wykorzystania w tym celu technik medycyny alternatywnej.

METODOLOGIA

W celu wyodrębnienia badań klinicznych dotyczących zastosowania nefarmakologicznych metod leczenia u pacjentów z *chemobrain* autorzy dokonali przeglądu literatury z wykorzystaniem podstawowych baz danych (Medline – dostęp przez PubMed, Embase, Cochrane, Science Direct, Springer oraz UpToDate). Wybrano prace z lat 1999–2022. Zastosowane słowa kluczowe wymieniono w tabeli 1. W wyniku wyszukiwania systematycznego uzyskano 1398 publikacji. Na podstawie streszczeń wyselekcjonowano i przeczytano 123 pełnotekstowe artykuły zawierające dane na temat leczenia nefarmakologicznego zaburzeń poznawczych związanych z chemioterapią. Wśród nich znalazło się 39 publikacji, na których opierali się autorzy niniejszego artykułu. Ponadto uwzględniono 57 prac wyszukiwanych ręcznie. Oceniono stopień wiarygodności dowodów dla poszczególnych form leczenia za pomocą metody stosowanej przez MASCC, ASCO i ESMO [10], jednak ze względu na znaczne rozbieżności w ich rozumieniu przez autorów badań, odstąpiono od ogólnej oceny dla opisywanych kategorii, pozostawiając ją do odrębnego badania z próbą metaanalizy.

Publikacja jest częścią projektu „Chemobrain in Palliative Care”, prowadzonego przez zespół autorów.

TRENING UWAGAŃNOŚCI

Integracyjna interwencja terapeutyczna (*mindfulness-based intervention* – MBI), w polskiej literaturze nazywana treningiem uważności, wzbudza coraz większe zainteresowanie w leczeniu zaburzeń po-

Tabela 1. Brzmienie kwerendy zastosowanej w Medline

Kryteria wyszukiwania
(chemobrain[Title/Abstract]) LUB (cici[Title/Abstract]) LUB (crci[Title/Abstract]) LUB (CACI[Title/Abstract]) LUB (Chemofog[Title/Abstract]) LUB (((chemotherapy[Title/Abstract]) LUB (cancer[Title/Abstract]) LUB (radiated[Title/Abstract]) LUB (irradiation[Title/Abstract]) LUB (tumLUB[Title/Abstract])) I ((cognitive[Title/Abstract]) LUB (executive functions) LUB (memory[Title/Abstract]) LUB (working memory[Title/Abstract]) LUB (neurocognition[Title/Abstract]) LUB (neurocognitive[Title/Abstract]) LUB (cognition[Title/Abstract]) LUB (processing speed[Title/Abstract])) I ((impairment[Title/Abstract]) LUB (change [Title/Abstract]) LUB (Disruption[Title/Abstract]) LUB (Dysfunction[Title/Abstract]) LUB (function[Title/Abstract]) LUB (Symptoms[Title/Abstract]) LUB (Changes[Title/Abstract]) LUB (Deficits[Title/Abstract]) LUB (dysfunctions[Title/Abstract]) LUB (functioning[Title/Abstract]) LUB (complaints[Title/Abstract]) LUB (difficulties[Title/Abstract]) LUB (Deficit[Title/Abstract]) LUB (outcomes[Title/Abstract]))

znawczych [11]. Jest to konsekwencją licznych badań, które wskazują na skuteczność treningu uważności w redukcji stresu, objawów lęku oraz depresji w populacji pacjentów z wypaleniem zawodowym, zaburzeniami osobowości, a także schizofrenią [12–15]. *Mindfulness* polega na zastosowaniu różnorodnych metod medytacji, które skupiają się na zrozumieniu, akceptacji i nieosądzającej świadomości doświadczeń, wrażeń oraz niepokoju. Integracyjna interwencja terapeutyczna dąży do zmiany postrzegania stresujących myśli i wydarzeń poprzez zmniejszenie reaktywności emocjonalnej i wzmocnienie oceny poznawczej [12, 13, 16, 17]. Istotną rolę w treningu uważności odgrywają mechanizmy skupionej uwagi. Za przykład może posłużyć skupienie uwagi na oddechu przy jednoczesnym niereaktywnym postrzeganiu i interpretowaniu bodźców, a zarazem wyłączeniu rozpraszających bodźców i myśli [16]. Wyróżnia się dwa programy MBI: redukcję stresu opartą na uważności (*mindfulness-based stress reduction* – MBSR) oraz terapię poznawczą opartą na uważności (*mindfulness-based cognitive therapy* – MBCT). Oba programy polegają na medytacji prowadzonej w grupie przez okres 8 tygodni [18].

Z uwagi na szerokie zastosowanie i korzyści płynące z terapii podejmowane są próby wykorzystania treningu uważności u pacjentów z *chemobrain* [18, 19]. Choć już dawno wykazano, że MBSR jest istotnym elementem terapii, pozytywnie korelującym z poprawą samopoczucia [20] i ograniczającym objawy, takie jak zmęczenie [20–22], depresja i lęk [20–23], oraz udowodniono pozytywny wpływ treningu uważności na łagodzenie symptomów wiążących się z chorobą nowotworową, takich jak lęk przed nawrotem choroby [21, 24], zmęczenie [25–27] i zaburzenia snu [28], to jednak w niewielu badaniach rozpatrywano jego rolę w łagodzeniu deficytów poznawczych w zakresie uwagi, pamięci i funkcji wykonawczych u osób, które przeżyły chorobę nowotworową. Jednym z nich jest badanie Johns i wsp. [19], w której oceniano skuteczność terapii uważności w łagodzeniu deficytów poznawczych związanych z *chemobrain* poprzez stosowanie programu MBSR. Do badania włączono 71 chorych na raka piersi oraz jelita grubego z osłabieniem w stopniu umiarkowanym do ciężkiego. U 35 osób zastosowano terapię uważności,

a pozostałe były edukowane w zakresie zmęczenia. Po 8 tygodniach stosowania MBSR wykazano istotną statystycznie poprawę, ocenianą za pomocą wskaźnika funkcji uwagi (*attentional function index* – AFI) oraz testu Stroopa, określającego sprawność funkcji wykonawczych. Ponadto należy nadmienić, że poprawa funkcji poznawczych oraz wykonawczych występowała nie tylko bezpośrednio po ukończeniu terapii, lecz także utrzymywała się po kolejnych co najmniej sześciu miesiącach. Zauważono również poprawę w zakresie odczuwania zmęczenia przez pacjentów, jednak nie była ona tak znacząca jak poprawa funkcji poznawczych [19]. Powyższe doniesienia zostały potwierdzone, a także rozszerzone o dodatkowe wnioski przez Gucht i wsp. [18], którzy przeprowadzili badanie w grupie 33 pacjentek z nowotworami piersi, cierpiących z powodu zaburzeń poznawczych. Co istotne, w badaniu oceniano wpływ terapii uważności nie tylko na funkcje poznawcze, lecz także na stres, zmęczenie oraz zmiany w sieci trybu domyślnego (*default mode network* – DMN) za pomocą funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (*functional magnetic resonance imaging* – fMRI). Sieć trybu domyślnego to obszary ośrodkowego układu nerwowego, które wykazują wzmożoną aktywność podczas autorefleksji, skupienia myśli na własnej osobie, będących stanem przeciwnym do koncentracji na zdarzeniach zewnętrznych lub wykonywaniu zadań [29, 30]. Udowodniono, że zmiany w neuroprzekaznictwie w obrębie DMN, które stwierdzano w następstwie chemioterapii u pacjentek z rakiem piersi [31–33], są związane z zaburzeniami kognitywnymi [29–31, 33, 34]. Wyniki badań przeprowadzonych przez Gucht i wsp. [18] ujawniły poprawę łączności neuronalnej w obrębie DMN ujemnie skorelowaną z dystresem emocjonalnym. Udowodniono zatem skuteczność MBI w redukcji stresu, zmęczenia i zaburzeń kognitywnych u pacjentów z *chemobrain*. W badaniu nie wykazano wpływu MBI na obiektywne miary funkcjonowania poznawczego, co może być uzasadnione niewielkimi zaburzeniami funkcji poznawczych u pacjentek włączonych do badania, przez co poprawa, która u nich nastąpiła, nie mogła być znacząca, bądź też małą liczebnością badanej grupy.

Powyższe dane skłaniają do stwierdzenia, że MBI może się przyczyniać do łagodzenia objawów

związanych z *chemobrain* i terapia ta powinna być uwzględniana w jego leczeniu. Zgodnie z najlepszą wiedzą autorów wpływ treningu uważności na zaburzenia poznawcze związane z chemioterapią sprawdzano dotychczas tylko w niewielu badaniach obejmujących małe liczebnie grupy, dlatego konieczne są dalsze próby na dużych grupach. Mimo to wydaje się, że stosowanie programu psychoedukacji opartego na uważności wspiera inne działania terapeutyczne i poprawia funkcjonowanie społeczne także w przebiegu zaburzeń funkcji kognitywnych związanych z chemioterapią.

REHABILITACJA POZNAWCZA

Wśród terapii psychologicznych zaburzeń poznawczych związanych z chemioterapią istotne miejsce zajmuje rehabilitacja poznawcza (*cognitive rehabilitation therapy* – CRT) [7, 35–44]. Rehabilitacja kognitywna jest formą terapii poznawczo-behawioralnej, której skuteczność w poprawie funkcji poznawczych została udowodniona u pacjentów po urazach czaszkowo-mózgowych [45, 46], z guzami ośrodkowego układu nerwowego [47], po udarze [48] oraz u pacjentów w podeszłym wieku z łagodnymi zaburzeniami funkcji poznawczych [49]. Ten rodzaj interwencji polega na wielokierunkowym działaniu, a jego celem jest przywrócenie lub poprawa funkcji poznawczych [50], a także zapobieganie ich pogorszeniu [51, 52]. Rehabilitacja poznawcza to nie tylko trening poznawczy, lecz także zindywidualizowana terapia uwzględniająca potrzeby i cele określonego pacjenta [37]. Program CRT obejmuje psychoedukację na temat zjawiska *chemobrain*, wpływu towarzyszących czynników obciążających, takich jak zmęczenie, zaburzenia snu, lęk, depresja, oraz techniki postępowania zachowawczego mające na celu ich złagodzenie. Należą do nich m.in. regularna aktywność fizyczna, prawidłowe odżywianie oraz trening uważności [7]. Ponadto ważnym elementem rehabilitacji są ćwiczenia i zadania rozwijające oraz trenujące najczęściej zaburzone funkcje poznawcze, do których zalicza się uwagę, koncentrację, pamięć i szybkość przetwarzania [7, 35, 37, 53, 54]. Należy tutaj zaznaczyć, że rehabilitacja zastosowana w badaniach przeprowadzonych przez Kesler i wsp. [38] oraz Smith i wsp. [42] nie spełniała definicji rehabilitacji poznawczej. Zastosowana w nich interwencja ograniczała się do treningu poznawczego, tzn. jedynie do ćwiczeń rozwijających funkcje poznawcze. Postanowiono jednak uwzględnić je w niniejszych rozważaniach, ponieważ mimo niepełnej CRT wnoszą równie istotne wnioski w kwestii zastosowania tego typu leczenia. Programy rehabilitacyjne były prowadzone zarówno grupowo [7, 35, 39, 43], jak i indywidualnie [36–38, 40, 41, 44]. Dominującą for-

mą były spotkania z terapeutami, które polegały na psychoedukacji, wykonywaniu odpowiednio przygotowanych zadań oraz dzieleniu się między uczestnikami doświadczeniami związanymi z *chemobrain*. Warto zauważyć, że niektóre z badań opierały się na interwencjach komputerowych w formie specjalnie opracowanych programów CRT i wirtualnych konsultacji. Ich wyniki również potwierdzały skuteczność terapii kognitywnej w leczeniu *chemobrain* [7, 36–38, 40, 44]. Jest to istotne spostrzeżenie, ponieważ umożliwia zwiększenie dostępności terapii dla pacjentów z ograniczoną sprawnością. Ponadto w części prac łączono ze sobą różne metody CRT, np. terapię grupową z samodzielnym wykonywaniem zadań w domu [35, 43]. Okres interwencji wynosił od 4 do 15 tygodni, a czas sesji terapeutycznych był różny w zależności od przyjętego schematu.

Samooceńca funkcjonowania poznawczego za pomocą specjalnych kwestionariuszy, takich jak kwestionariusz *Functional Assessment of Cancer Therapy-Cognitive Function* (FACT-Cog) czy test sortowania kart z Wisconsin (*Wisconsin Card Sorting Test* – WCST), była najczęściej stosowaną metodą oceny wyników badań. Obiektywne metody oceny funkcji kognitywnych nie są powszechnie stosowane ze względu na brak korelacji z wynikami opisywanymi przez pacjentów [36]. Prawdopodobnego powodu tej rozbieżności upatruje się w niedostatecznej jakości dostępnych narzędzi [55, 56].

Jak można zauważyć, pojęcie rehabilitacji kognitywnej nie zostało dotąd dokładnie określone. We wspomnianych badaniach wykorzystywano różne metody CRT, stąd ich wyniki należy analizować indywidualnie. Według zdecydowanej większości badań rehabilitacja poznawcza redukuje postrzegane upośledzenie poznawcze i poprawia jakość życia w zakresie funkcji kognitywnych u pacjentów z *chemobrain* [7, 35–44]. Warto jednak zaznaczyć, że w badaniu Santos i wsp. [37] poprawa funkcji poznawczych w grupie badawczej (12-tygodniowy indywidualny program rehabilitacji poznawczej) w porównaniu z aktywnymi grupami kontrolnymi nie była istotna statystycznie. Istnieją doniesienia, w których potwierdzono, że CRT redukuje objawy depresji [36, 37, 39], lęk i zmęczenie [36, 39] oraz usprawnia funkcje poznawcze, takie jak pamięć robocza [35, 37, 39, 41]. Ponadto Myers i wsp. [7] przedstawili wstępne doniesienie wskazujące na zależność między samotnością a obniżoną funkcjonalnością poznawczą. Ciekawym odkryciem poczynionym przez Smith i wsp. [42] było odnotowanie większej skuteczności treningu poznawczego w schemacie wzbogaconym o terapię muzyczną.

Istotnym spostrzeżeniem jest to, że pożądana w badaniach poprawa funkcji poznawczych nie tylko występowała po zakończeniu leczenia, ale utrzymywała się w wielomiesięcznej obserwacji. Według

Myers i wsp. [7] efekty CRT były obecne nawet rok po zakończeniu rehabilitacji. Poza obiecującymi wynikami badań pacjenci pozytywnie oceniali tę formę terapii poznawczo-behawioralnej i chętnie brali udział w programach rehabilitacyjnych [7, 39, 44]. Rozpatrując dotychczasowe badania, można wywnioskować, że rehabilitacja poznawcza jest obiecującym elementem terapii u pacjentów doświadczających *chemobrain*.

KOMPUTEROWE PROGRAMY TRENINGU POZNAWCZEGO

Wyróżniającą się metodą treningu poznawczego (*cognitive training* – CT) są komputerowe programy treningu poznawczego (*cognitive training games*), w których ćwiczenia wspierające funkcje kognitywne przekształcono w specjalnie zaprojektowane gry komputerowe. Szczególną grupą odbiorców tej terapii są dzieci. Wykazano, że najczęstsze nowotwory dziecięce, takie jak ostra białaczka limfoblastyczna (*acute lymphoblastic leukemia* – ALL) oraz pierwotne nowotwory ośrodkowego układu nerwowego, jak również ich leczenie mogą prowadzić do rozwoju zaburzeń poznawczych, szczególnie dysfunkcji uwagi i pamięci roboczej [57–60]. Postępują one wraz z upływem czasu i wpływają na rozwój neurologiczny oraz jakość życia pacjentów. Dobrze udokumentowane jest występowanie upośledzenia czynności kognitywnych po radioterapii, jednak istnieją również badania potwierdzające analogiczne, choć mniej nasilone, skutki uboczne chemioterapii [61–65]. Komputerowe programy CT umożliwiają zastosowanie ćwiczeń o stopniowanej trudności, łatwe pomiary postępów w celu monitorowania terapii oraz atrakcyjne dla dzieci interfejsy. Niewątpliwą zaletą jest możliwość włączenia do terapii pacjentów o ograniczonej możliwości dotarcia do ośrodków leczniczych lub w złym stanie ogólnym [66, 67]. Jedną z częściściej stosowanych była aplikacja *Cogmed*, obejmująca zadania ukierunkowane na wzmocnienie pamięci roboczej, uwagi, koncentracji i szybkości przetwarzania [66]. Wyniki badania Conklin i wsp. [68] potwierdziły jej skuteczność u dzieci, które przebyły ALL lub nowotwór ośrodkowego układu nerwowego w dzieciństwie. Wykazano poprawę pamięci roboczej, uwagi i szybkości przetwarzania w teście *Wechsler Intelligence Scale for Children* (WISC-IV). Poprawa funkcji poznawczych była zauważalna również dla rodziców pacjentów. Dodatkowo przedstawiono dowody na zwiększoną neuroplastyczność związaną z treningiem w lewej korze przedczołowej i ciemieniowej, okolic uznawanych za wspierające pamięć roboczą. W 6-miesięcznej obserwacji, będącej rozszerzeniem powyższego badania (Conklin i wsp. [69]), potwierdzono utrzymywanie się poprawy w zakresie szyb-

kości przetwarzania i pamięci roboczej po zastosowanej interwencji. Badania te wspierają wcześniejsze doniesienia o skuteczności komputerowych programów treningu poznawczego u dzieci [66, 70]. Podejmowano także próby połączenia programu gier rozwijających czynności kognitywne z ćwiczeniami fizycznymi, nazywane *exergamingiem*, które wykazały korzystny wpływ na funkcje motoryczne oraz poznawcze [71, 72]. Na podstawie analizy przedstawionych badań można stwierdzić, że trening poznawczy w formie gier komputerowych to atrakcyjna i skuteczna metoda terapii *chemobrain* u dzieci.

TELEMEDYCYNA

Jak wspomniano, telemedycyna należy do skutecznych interwencji u pacjentów doświadczających *chemobrain*. Warto zwrócić szczególną uwagę na użycie tej formy komunikacji w kontekście modyfikacji tradycyjnych terapii. Jest ona o tyle istotna, że pozwala na znaczną poprawę dostępności danej metody leczenia. Z powodu złego stanu ogólnego, powikłań związanych z nowotworem lub jego leczeniem, zamieszkania w znacznej odległości od ośrodków leczniczych, obowiązków rodzinnych lub służbowych wielu pacjentów nie może skorzystać z osobistych form leczenia [73]. Jedną z terapii, która z powodzeniem była stosowana w formie grupowych oraz indywidualnych sesji, jest rehabilitacja poznawcza (CRT). Wraz z rozwojem technologicznym zaczęto podejmować próby przeniesienia CRT na płaszczyznę komunikacji zdalnej. Jak pokazują wstępne doniesienia, w tej formie jest ona równie skuteczna, jak w terapii bezpośredniej w poprawie funkcji poznawczych u pacjentów z *chemobrain*. Uczestnicy wirtualnych spotkań wysoko oceniali tę formę terapii [40]. Abrahams i wsp. [74] również dowiedli skuteczności terapii poznawczo-behawioralnej stosowanej za pośrednictwem Internetu (*Internet-based cognitive behavioral therapy* – ICBT) w redukowaniu dysfunkcji poznawczych oraz poprawie jakości życia u pacjentek z rakiem piersi. Z kolei w badaniu Freeman i wsp. [75] porównano skuteczność telemedycznej terapii behawioralnej nie tylko u oczekującej grupy kontrolnej, lecz także w grupie uczestniczącej w sesjach grupowych z terapeutą obecnym na miejscu. Obie grupy badawcze uzyskały istotną poprawę w zakresie funkcji poznawczych, jakości życia, redukcji zmęczenia oraz zaburzeń snu. Co istotne, nie wykazano różnic w skuteczności terapii między grupą leczoną zdalnie a osobiście. Wyniki te są obiecujące, ponieważ forma zdalna terapii umożliwia łatwiejszy i szerszy dostęp do leczenia pacjentom, którzy ze względu na różnorodne ograniczenia życiowe nie mogą korzystać z opieki medycznej w tradycyjnej formie.

AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA

Aktywność fizyczna niewątpliwie wielowymiarowo oddziałuje na jakość życia. Pozytywnie wpływa zarówno na fizyczną, jak i umysłową oraz emocjonalną sferę życia człowieka. Ćwiczenia fizyczne wyróżniają się na tle innych metod terapii nefarmakologicznych *chemobrain*, ponieważ nie tylko koncentrują się na zmniejszeniu postrzegania dysfunkcji poznawczych [76], lecz także wpływają na mechanizmy leżące u ich podstaw. W badaniach na zwierzętach Liu i wsp. [77] oraz Winocur i wsp. [78] wykazano potreningową poprawę procesów zaburzanych przez chemioterapię. Jednym z nich była neurogeneza w hipokampie, regionie mózgu kluczowym dla funkcji pamięci i nauki. Dotychczas udowodniono pozytywny wpływ aktywności fizycznej na funkcje poznawcze u starszych pacjentów oraz u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami poznawczymi [79, 80]. Ponadto wykazano, że interwencje polegające na ćwiczeniach fizycznych mogą wpływać na zmniejszenie zmęczenia u pacjentów z nowotworem, co przekłada się na poprawę czynności poznawczych oraz pamięci roboczej [81]. Potwierdza to badanie Koevoets i wsp. [82] na grupie 181 pacjentek z rakiem piersi po chemioterapii, ukończonych ok. 2,5 roku wcześniej. Stwierdzono korzystny wpływ 6-miesięcznej interwencji ruchowej na funkcje poznawcze u chorych odczuwających znaczne zmęczenie. Wykazano również skuteczność krótkich sesji treningowych o umiarkowanej lub dużej intensywności w poprawie psychicznego i fizycznego stanu zdrowia u pacjentek z rakiem piersi [83].

Doniesienia te były powodem przeprowadzenia badań koncentrujących się na zależności między funkcjami poznawczymi a aktywnością fizyczną u pacjentów doświadczających problemów w sferze kognitywnej po chemioterapii. Oceniano działanie treningu aerobowego [84, 85], złożonego planu treningowego [82], spacerów [86] oraz jogi [87, 88]. Wykazano, że aktywność fizyczna istotnie wpływa na samoocenę czynności poznawczych [86], jakość życia, zmęczenie, sprawność fizyczną i redukcję objawów depresji [82, 89]. Ponadto w kilku próbach z udziałem pacjentów z nowotworem, wykorzystujących obiektywne miary funkcji poznawczych, stwierdzono związek interwencji ruchowej z poprawą szybkości przetwarzania [84, 85, 90, 91], pamięci [88, 89, 92] oraz uwagi [89, 93]. Salerno i wsp. [85] wykazali także skrócony czas reakcji w zadaniach poznawczych oraz tendencje do poprawy w zakresie przestrzennej pamięci roboczej. W kontrze do tych ustaleń są rezultaty innych badań, w których, mimo że zauważono pozytywny trend w poprawie obiektywnych funkcji kognitywnych, to wyniki te nie były istotne statystycznie [82, 84, 86]. Ponadto wykazano, że czas trwania aktywności fizycznej był

ujemnie skorelowany ze zgłaszanymi dysfunkcjami poznawczymi [84–86]. Część z badań wskazuje na pozytywny wpływ na funkcje poznawcze treningu zastosowanego przed włączeniem chemioterapii lub w trakcie jej trwania [86]. W obserwacyjnym badaniu Salerno i wsp. [89] potwierdzono te doniesienia oraz wykazano, że efekt ten utrzymuje się nawet 6 miesięcy po zakończeniu leczenia. Ponadto przeprowadzono próby, w których zbadano skuteczność aktywności fizycznej wprowadzonej po zakończeniu leczenia przeciwnowotworowego. Hartman i wsp. [84] zauważyli, że istotna poprawa w szybkości przetwarzania w następstwie zastosowania treningu fizycznego o umiarkowanym lub energicznym nasileniu (*moderate to vigorous physical activity* – MVPA) wystąpiła tylko u pacjentów leczonych chemioterapią w ciągu 2 ostatnich lat. Z kolei brak takiej poprawy odnotowano u chorych, u których okres od ukończenia leczenia był dłuższy.

Podsumowując – aktywność fizyczna, w tym trening aerobowy i interwałowy, oraz spacer i joga stanowią skuteczne i akceptowalne przez pacjentów metody profilaktyczne oraz terapeutyczne *chemobrain*. Mimo braku istotności statystycznej zmiennych w obiektywnych miarach poznawczych w części z analizowanych badań, otrzymane w rozpatrywanych pracach wyniki pozwalają uznać ową interwencję za korzystną i wskazaną w leczeniu zaburzeń kognitywnych u pacjentów poddawanych chemioterapii, w szczególności u chorych odczuwających zmęczenie znacznego stopnia.

MEDYCYNA ALTERNATYWNA

Wśród pozostałych badań dotyczących metod leczenia *chemobrain* wyróżnia się grupa terapii zaliczanych do medycyny alternatywnej. Medycyna alternatywna, inaczej nazywana medycyną niekonwencjonalną i paramedyczną, jest dziedziną, której skuteczność jest wątpliwa w świetle medycyny opartej na faktach (*evidence-based medicine* – EBM). Mimo to alternatywne metody leczenia zyskują coraz więcej zwolenników, co może wynikać z ograniczonej skuteczności terapii proponowanych przez medycynę konwencjonalną oraz narastającej frustracji z tym związanej. Jedną z metod jest akupunktura, która była stosowana zarówno w tradycyjnej formie stymulacji manualnej [94, 95], jak i elektroakupunktury [96] oraz termopunktury (*moxibustion*) [97]. Autorzy z krajów jej pochodzenia starają się wykazać zalety płynące z użycia tej metody leczenia. Tong i wsp. [94] w grupie 80 pacjentek z rakiem piersi leczonych chemioterapią badali zależność między akupunkturą skóry głowy a funkcjami poznawczymi. Co interesujące, udowodniono istotną poprawę funkcji poznawczych ocenianych za pomocą testów neuropsychologicz-

nych, m.in. subiektywnego testu *FACT-Cog* i obiektywnych: testu uczenia się słuchowo-werbalnego (*auditory-verbal learning test – AVL*) w zakresie rozpoznawania oraz testu rysowania zegara (*clock-drawing test – CDT*). Z kolei Liou i wsp. [95] porównywali skuteczność akupunktury i terapii poznawczo-behawioralnej w redukcji zaburzeń poznawczych związanych z bezsennością. Ponadto w grupie badawczej leczonej akupunkturą wykazano istotny związek pomiędzy wynikami poznawczymi a snem. Stoi to w zgodzie z innymi badaniami, które również wskazują na poprawę funkcji poznawczych dzięki zastosowaniu tej formy medycyny alternatywnej [96, 97].

Pozytywnych efektów medycyny niekonwencjonalnej można upatrywać w zmianie nastawienia pacjentów do walki ze skutkami ubocznymi chemioterapii oraz poprawie subiektywnej oceny komfortu życia. Trudno stwierdzić, na ile wynikają one z jej rzeczywistego oddziaływania, a nie efektu placebo, ponieważ dowody są niewystarczające. Jeśli jednak pacjenci są zainteresowani tymi metodami oraz stosuje się je w sposób bezpieczny i prawidłowy, można rozważyć taką terapię, nawet gdyby poprawa była uzyskana dzięki efektowi placebo. Należy jednak podkreślić, że medycyna alternatywna powinna być traktowana (i to z dużą ostrożnością) jako forma uzupełniająca terapii *chemobrain*, a nie zastępować pozostałe metody leczenia.

PODSUMOWANIE

Zaburzenia poznawcze związane z chemioterapią są złożonym problemem o niejasnej patogenezie. Objawiają się w różnorodny sposób i negatywnie wpływają na jakość życia chorych z nowotworem. Z tego powodu leczenie *chemobrain* powinno być wielowymiarowe. Oprócz poszukiwania skutecznych terapii lekowych warto zwrócić uwagę na zastosowanie niefarmakologicznych metod leczenia. Wśród nich istotne miejsce zajmuje psychoterapia. Badania dowodzą, że rehabilitacja poznawcza polegająca na połączeniu psychoedukacji z ćwiczeniami rozwijającymi czynności poznawcze ma pozytywny i długotrwały wpływ na postrzegane funkcje kognitywne oraz jakość życia chorych na nowotwory. Prowadzenie terapii poznawczo-behawioralnych wspomaga możliwość wirtualnych spotkań z pacjentami. Ułatwiają one dotarcie do chorych, którzy z różnych przyczyn nie mogą skorzystać z osobistej formy leczenia. Metodą terapii szczególnie interesującą dla dzieci są gry komputerowe, będące skuteczną alternatywą dla tradycyjnej formy treningu poznawczego. Inną ważną metodą leczenia zaburzeń kognitywnych jest trening uważności. Poprzez medytację uczy on chorych zrozumienia i akceptacji doświadczanych problemów. Stosowanie MBI łagodzi

Tabela 2. Metody leczenia niefarmakologicznego zaburzeń poznawczych związanych z chemioterapią

Metoda leczenia
Trening uważności
Rehabilitacja poznawcza
Komputerowe programy treningu poznawczego
Telemedycyna
Aktywność fizyczna
Akupunktura

objawy *chemobrain* oraz zmniejsza odczuwanie zmęczenia, dlatego powinno być uwzględniane podczas planowania terapii. Przedstawione metody należą do technik postępowania psychoonkologicznego i neuropsychologicznego, które uważa się za niezwykle istotne, ponieważ właściwie prowadzone likwiduje i naprawia zaburzenia psychiczne, w tym ubytki poznawcze. Aktywność fizyczna również jest skuteczną metodą leczenia *chemobrain*. Badania dowodzą, że różnorodne ćwiczenia fizyczne, takie jak joga, trening aerobowy czy interwałowy, pozytywnie wpływają na samoocenę funkcji poznawczych i jakość życia, a także na szybkość przetwarzania, pamięć oraz uwagę. W przypadku gdy inne metody leczenia zawodzą, można wziąć pod uwagę zastosowanie medycyny alternatywnej. W ocenie autorów niefarmakologiczne metody leczenia są istotne w leczeniu zaburzeń poznawczych związanych z chemioterapią i powinny być stosowane jako uzupełnienie leczenia farmakologicznego. W tabeli 2. zebrano omówione niefarmakologiczne metody leczenia *chemobrain*.

Mimo wielu badań w tym ważnym obszarze wciąż nie określono optymalnego rodzaju leczenia, które jest skuteczne u osób doświadczających *chemobrain*. Dostępne dane są niewystarczające, dlatego powinny zostać przeprowadzone dalsze próby, szczególnie porównujące zastosowanie różnych metod terapii w dużych grupach pacjentów.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENNICTWO

- Liu S, Guo Y, Ni J i wsp. Chemotherapy-induced functional brain abnormality in colorectal cancer patients: a resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Front Oncol* 2022; 12: 900855.
- Von Ah D, Habermann B, Carpenter JS, Schneider BL. Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *Eur J Oncol Nurs* 2013; 17: 236-241.
- Nelson WL, Suls J. New approaches to understand cognitive changes associated with chemotherapy for non-central nervous system tumors. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 707-721.
- Schroyen G, Blommaert J, van Weehaeghe D i wsp. Neuroinflammation and its association with cognition, neuronal

- markers and peripheral inflammation after chemotherapy for breast cancer. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 4198.
5. Hermelink K. Chemotherapy and cognitive function in breast cancer patients: The so-called chemo brain. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2015; 51: 67-69.
 6. Palmer ACS, Zortea M, Souza A i wsp. Clinical impact of melatonin on breast cancer patients undergoing chemotherapy; effects on cognition, sleep and depressive symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One* 2020; 15: e0231379.
 7. Myers JS, Cook-Wiens G, Baynes R i wsp. Emerging from the haze: a multicenter, controlled pilot study of a multidimensional, psychoeducation-based cognitive rehabilitation intervention for breast cancer survivors delivered with telehealth conferencing. *Arch Phys Med Rehabil* 2020; 101: 948-959.
 8. Frost SB, Barbay S, Friel KM i wsp. Reorganization of remote cortical regions after ischemic brain injury: A potential substrate for stroke recovery. *J Neurophysiol* 2003; 89: 3205-3214.
 9. Davidson RJ, McEwen BS. Social influences on neuroplasticity: Stress and interventions to promote well-being. *Nat Neurosci* 2012; 15: 689-695.
 10. Policies, Applications & Forms – MASCC. <https://mascc.org/about-mascc/policies-and-forms/>.
 11. Cullen M. Mindfulness-based interventions: an emerging phenomenon. *Mindfulness (N Y)* 2011; 2: 186-193.
 12. Sharma M, Rush SE. Mindfulness-based stress reduction as a stress management intervention for healthy individuals: A systematic review. *J Evid Based Complementary Altern Med* 2014; 19: 271-286.
 13. Khoury B, Sharma M, Rush SE, Fournier C. Mindfulness-based stress reduction for healthy individuals: A meta-analysis. *J Psychosom Res* 2015; 78: 519-528.
 14. Hofmann SG, Sawyer AT, Witt AA, Oh D. The effect of mindfulness-based therapy on anxiety and depression: A meta-analytic review. *J Consult Clin Psychol* 2010; 78: 169-183.
 15. Goyal M, Singh S, Sibinga EMS i wsp. Meditation programs for psychological stress and well-being: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2014; 174: 357-368.
 16. Lutz A, Slagter HA, Dunne JD, Davidson RJ. Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends Cogn Sci* 2008; 12: 163-169.
 17. Teasdale JD, Segal Z, Williams JM. How does cognitive therapy prevent depressive relapse and why should attentional control (mindfulness) training help? *Behav Res Ther* 1995; 33: 25-39.
 18. Van der Gucht K, Ahmadoun S, Melis M i wsp. Effects of a mindfulness-based intervention on cancer-related cognitive impairment: Results of a randomized controlled functional magnetic resonance imaging pilot study. *Cancer* 2020; 126: 4246-4255.
 19. Johns SA, Von Ah D, Brown LF i wsp. Randomized controlled pilot trial of mindfulness-based stress reduction for breast and colorectal cancer survivors: effects on cancer-related cognitive impairment. *J Cancer Surviv* 2016; 10: 437-448.
 20. Hoffman CJ, Ersser SJ, Hopkinson JB i wsp. Effectiveness of mindfulness-based stress reduction in mood, breast- and endocrine-related quality of life, and well-being in stage 0 to III breast cancer: A randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1335-1342.
 21. Lengacher CA, Johnson-Mallard V, Post-White J i wsp. Randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction (MBSR) for survivors of breast cancer. *Psychooncology* 2009; 18: 1261-1272.
 22. Henderson VP, Massion AO, Clemow L i wsp. A randomized controlled trial of mindfulness-based stress reduction for women with early-stage breast cancer receiving radiotherapy. *Integr Cancer Ther* 2013; 12: 404-413.
 23. Zainal NZ, Booth S, Huppert FA. The efficacy of mindfulness-based stress reduction on mental health of breast cancer patients: A meta-analysis. *Psychooncology* 2013; 22: 1457-1465.
 24. Lengacher CA, Shelton MM, Reich RR i wsp. Mindfulness based stress reduction (MBSR(BC)) in breast cancer: Evaluating fear of recurrence (FOR) as a mediator of psychological and physical symptoms in a randomized control trial (RCT). *J Behav Med* 2014; 37: 185-195.
 25. Johns SA, Brown LF, Beck-Coon K i wsp. Randomized controlled pilot study of mindfulness-based stress reduction for persistently fatigued cancer survivors. *Psychooncology* 2015; 24: 885-893.
 26. Bruggeman Everts FZ, van der Lee ML, de Jager Meezenbroek E. Web-based individual mindfulness-based cognitive therapy for cancer-related fatigue – A pilot study. *Internet Interv* 2015; 2: 200-213.
 27. Van Der Lee ML, Garssen B. Mindfulness-based cognitive therapy reduces chronic cancer-related fatigue: a treatment study. *Psychooncology* 2012; 21: 264-272.
 28. Nakamura Y, Lipschitz DL, Kuhn R i wsp. Investigating efficacy of two brief mind-body intervention programs for managing sleep disturbance in cancer survivors: A pilot randomized controlled trial. *J Cancer Surviv* 2013; 7: 165-182.
 29. Anticevic A, Cole MW, Murray JD i wsp. The role of default network deactivation in cognition and disease. *Trends Cogn Sci* 2012; 16: 584-592.
 30. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL i wsp. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 9673-9678.
 31. Miao H, Chen X, Yan Y i wsp. Functional connectivity change of brain default mode network in breast cancer patients after chemotherapy. *Neuroradiology* 2016; 58: 921-928.
 32. Dumas JA, Makarewicz J, Schaubhut GJ i wsp. Chemotherapy altered brain functional connectivity in women with breast cancer: A pilot study. *Brain Imaging Behav* 2013; 7: 524-532.
 33. Miao H, Li J, Hu S i wsp. Long-term cognitive impairment of breast cancer patients after chemotherapy: A functional MRI study. *Eur J Radiol* 2016; 85: 1053-1057.
 34. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 1-38.
 35. Cherrier MM, Anderson K, David D i wsp. A randomized trial of cognitive rehabilitation in cancer survivors. *Life Sci* 2013; 93: 617-622.
 36. Bray VJ, Dhillon HM, Bell ML i wsp. Evaluation of a web-based cognitive rehabilitation program in cancer survivors reporting cognitive symptoms after chemotherapy. *J Clin Oncol* 2017; 35: 217-225.
 37. Dos Santos M, Hardy-Léger I, Rigal O i wsp. Cognitive rehabilitation program to improve cognition of cancer patients treated with chemotherapy: a 3-arm randomized trial. *Cancer* 2020; 126: 5328-5336.
 38. Kesler S, Hadi Hosseini SM, Heckler C i wsp. Cognitive training for improving executive function in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Clin Breast Cancer* 2013; 13: 299-306.
 39. Von Ah D, Carpenter JS, Saykin A i wsp. Advanced cognitive training for breast cancer survivors: A randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2012; 135: 799-809.
 40. Ferguson RJ, Sigmon ST, Pritchard AJ i wsp. A randomized trial of videoconference-delivered cognitive behavioral therapy for survivors of breast cancer with self-reported cognitive dysfunction. *Cancer* 2016; 122: 1782-1791.
 41. Ferguson RJ, McDonald BC, Rocque MA i wsp. Development of CBT for chemotherapy-related cognitive change: Results of a waitlist control trial. *Psychooncology* 2012; 21: 176-186.

42. Smith TM, Wang W. Comparison of a standard computer-assisted cognitive training program to a music enhanced program: A mixed methods study. *Cancer Rep (Hoboken)* 2021; 4: e1325.
43. Ercoli LM, Petersen L, Hunter AM i wsp. Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: Results of a randomized clinical trial. *Psychooncology* 2015; 24: 1360-1367.
44. Mihuta ME, Green HJ, Shum DHK. Web-based cognitive rehabilitation for survivors of adult cancer: A randomised controlled trial. *Psychooncology* 2018; 27: 1172-1179.
45. Levine B, Robertson IH, Clare L i wsp. Rehabilitation of executive functioning: An experimental-clinical validation of goal management training. *J Int Neuropsychol Soc* 2000; 6: 299-312.
46. Fure SCR, Howe EI, Andelic N i wsp. Cognitive and vocational rehabilitation after mild-to-moderate traumatic brain injury: A randomised controlled trial. *Ann Phys Rehabil Med* 2021; 64: 101538.
47. Gehring K, Aaronson NK, Taphoorn MJ, Sitskoorn MM. Interventions for cognitive deficits in patients with a brain tumor: An update. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10: 1779-1795.
48. Faria AL, Andrade A, Soares L, Badia SB. Benefits of virtual reality based cognitive rehabilitation through simulated activities of daily living: a randomized controlled trial with stroke patients. *J Neuroeng Rehabil* 2016; 13: 1-12.
49. Peng Z, Jiang H, Wang X i wsp. The efficacy of cognitive training for elderly Chinese individuals with mild cognitive impairment. *Biomed Res Int* 2019; 2019: 4347281.
50. Morris J. Cognitive rehabilitation: Where we are and what is on the horizon. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2007; 18: 27-42.
51. Wolinsky FD, Unverzagt FW, Smith DM i wsp. The ACTIVE cognitive training trial and health-related quality of life: Protection that lasts for 5 years. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61: 1324-1329.
52. Mowszowski L, Batchelor J, Naismith SL. Early intervention for cognitive decline: Can cognitive training be used as a selective prevention technique? *Int Psychogeriatr* 2010; 22: 537-548.
53. Schagen SB, Van Dam FSAM, Muller MJ i wsp. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 640-650.
54. Van Schouwen-Van Kranen ET. Clinical reasoning in cognitive rehabilitation therapy. *NeuroRehabilitation* 2014; 34: 15-21.
55. O'Farrell E, Smith A, Collins B. Objective-subjective disparity in cancer-related cognitive impairment: does the use of change measures help reconcile the difference? *Psychooncology* 2017; 26: 1667-1674.
56. 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.
57. Mulhern RK, Butler RW. Neurocognitive sequelae of childhood cancers and their treatment. *Pediatr Rehabil* 2004; 7: 1-14.
58. Moore BD 3rd. Neurocognitive outcomes in survivors of childhood cancer. *J Pediatr Psychol* 2005; 30: 51-63.
59. Moleski M. Neuropsychological, neuroanatomical, and neurophysiological consequences of CNS chemotherapy for acute lymphoblastic leukemia. *Arch Clin Neuropsychol* 2000; 15: 603-630.
60. Ashford J, Schoffstall C, Reddick WE i wsp. Attention and working memory abilities in children treated for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 2010; 116: 4638-4645.
61. Krull KR, Hardy KK, Kahalley LS i wsp. Neurocognitive outcomes and interventions in long-term survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2181-2189.
62. Krull KR, Brinkman TM, Li C i wsp. Neurocognitive outcomes decades after treatment for childhood acute lymphoblastic leukemia: A report from the St Jude lifetime cohort study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 4407-4415.
63. Cheung YT, Krull KR. Neurocognitive outcomes in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia treated on contemporary treatment protocols: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 2015; 53: 108-120.
64. Krull KR, Bhojwani D, Conklin HM i wsp. Genetic mediators of neurocognitive outcomes in survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol* 2013; 31: 2182-2188.
65. Edelman MN, Krull KR, Liu W i wsp. Diffusion tensor imaging and neurocognition in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Brain* 2014; 137: 2973-2983.
66. Cox LE, Ashford JM, Clark KN i wsp. Feasibility and acceptability of a remotely administered computerized intervention to address cognitive late effects among childhood cancer survivors. *Neurooncol Pract* 2015; 2: 78-87.
67. Kesler SR, Lacayo NJ, Jo B. A pilot study of an online cognitive rehabilitation program for executive function skills in children with cancer-related brain injury. *Brain Inj* 2011; 25: 101-112.
68. Conklin HM, Ogg RJ, Ashford JM i wsp. Computerized cognitive training for amelioration of cognitive late effects among childhood cancer survivors: A randomized controlled trial. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3894-3902.
69. Conklin HM, Ashford JM, Clark KN i wsp. Long-term efficacy of computerized cognitive training among survivors of childhood cancer: A single-blind randomized controlled trial. *J Pediatr Psychol* 2017; 42: 220-231.
70. Hardy KK, Willard VW, Allen TM, Bonner MJ. Working memory training in survivors of pediatric cancer: A randomized pilot study. *Psychooncology* 2013; 22: 1856-1865.
71. Benzing V, Spitzhüttl J, Siegwart V i wsp. Effects of cognitive training and exergaming in pediatric cancer survivors – a randomized clinical trial. *Med Sci Sports Exerc* 2020; 52: 2293-2302.
72. Sabel M, Sjölund A, Broeren J i wsp. Effects of physically active video gaming on cognition and activities of daily living in childhood brain tumor survivors: A randomized pilot study. *Neurooncol Pract* 2017; 4: 98-110.
73. Pirl WF, Greer JA, Gregorio SW Di i wsp. Framework for planning the delivery of psychosocial oncology services: An American psychosocial oncology society task force report. *Psychooncology* 2020; 29: 1982-1987.
74. Abrahams HJG, Gielissen MFM, Donders RRT i wsp. The efficacy of Internet-based cognitive behavioral therapy for severely fatigued survivors of breast cancer compared with care as usual: A randomized controlled trial. *Cancer* 2017; 123: 3825-3834.
75. Freeman LW, White R, Ratcliff CG i wsp. A randomized trial comparing live and telemedicine deliveries of an imagery-based behavioral intervention for breast cancer survivors: Reducing symptoms and barriers to care. *Psychooncology* 2015; 24: 910-918.
76. Myers JS, Erickson KI, Sereika SM, Bender CM. Exercise as an intervention to mitigate decreased cognitive function from cancer and cancer treatment: An integrative review. *Cancer Nurs* 2018; 41: 327-343.
77. Liu PZ, Nusslock R. Exercise-mediated neurogenesis in the hippocampus via BDNF. *Front Neurosci* 2018; 12: 52.
78. Winocur G, Wojtowicz JM, Huang J, Tannock IF. Physical exercise prevents suppression of hippocampal neurogenesis and reduces cognitive impairment in chemotherapy-treated rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2014; 231: 2311-2320.
79. Biazus-Sehn LF, Schuch FB, Firth J, de Souza Stigger E. Effects of physical exercise on cognitive function of older adults with mild cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr* 2020; 89: 104048.
80. Falck RS, Davis JC, Best JR i wsp. Impact of exercise training on physical and cognitive function among older adults: a sys-

- tematic review and meta-analysis. *Neurobiol Aging* 2019; 79: 119-130.
81. Ehlers DK, Aguiñaga S, Cosman J i wsp. The effects of physical activity and fatigue on cognitive performance in breast cancer survivors. *Breast Cancer Res Treat* 2017; 165: 699-707.
 82. Koevoets EW, Schagen SB, de Ruiter MB i wsp. Effect of physical exercise on cognitive function after chemotherapy in patients with breast cancer: a randomized controlled trial (PAM study). *Breast Cancer Res* 2022; 24: 36.
 83. Blacklock R, Rhodes R, Blanchard C, Gaul C. Effects of exercise intensity and self-efficacy on state anxiety with breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum* 2010; 37: 206-212.
 84. Hartman SJ, Nelson SH, Myers E i wsp. Randomized controlled trial of increasing physical activity on objectively measured and self-reported cognitive functioning among breast cancer survivors: The memory & motion study. *Cancer* 2018; 124: 192-202.
 85. Salerno EA, Rowland K, Kramer AF, McAuley E. Acute aerobic exercise effects on cognitive function in breast cancer survivors: A randomized crossover trial. *BMC Cancer* 2019; 19: 371.
 86. Gokal K, Munir F, Ahmed S i wsp. Does walking protect against decline in cognitive functioning among breast cancer patients undergoing chemotherapy? Results from a small randomised controlled trial. *PLoS One* 2018; 13: e0206874.
 87. Deng G, Bao T, Ryan EL i wsp. Effects of vigorous versus restorative yoga practice on objective cognition functions in sedentary breast and ovarian cancer survivors: a randomized controlled pilot trial. *Integr Cancer Ther* 2022; 21: 15347354221089220.
 88. Janelins MC, Peppone LJ, Heckler CE i wsp. YOCAS® yoga reduces self-reported memory difficulty in cancer survivors in a nationwide randomized clinical trial: investigating relationships between memory and sleep. *Integr Cancer Ther* 2016; 15: 263-271.
 89. Salerno EA, Culakova E, Kleckner AS i wsp. Physical activity patterns and relationships with cognitive function in patients with breast cancer before, during, and after chemotherapy in a prospective, nationwide study. *J Clin Oncol* 2021; 39: 3283-3292.
 90. Campbell KL, Kam JWY, Neil-Sztramko SE i wsp. Effect of aerobic exercise on cancer-associated cognitive impairment: A proof-of-concept RCT. *Psychooncology* 2018; 27: 53-60.
 91. Marinac CR, Godbole S, Kerr J i wsp. Objectively measured physical activity and cognitive functioning in breast cancer survivors. *J Cancer Surviv* 2015; 9: 230-238.
 92. Crowgey T, Peters KB, Hornsby WE i wsp. Relationship between exercise behavior, cardiorespiratory fitness, and cognitive function in early breast cancer patients treated with doxorubicin-containing chemotherapy: A pilot study. *Appl Physiol Nutr Metab* 2014; 39: 724-729.
 93. Hartman SJ, Marinac CR, Natarajan L, Patterson RE. Lifestyle factors associated with cognitive functioning in breast cancer survivors. *Psychooncology* 2015; 24: 669-675.
 94. Tong T, Pei C, Chen J i wsp. Efficacy of acupuncture therapy for chemotherapy-related cognitive impairment in breast cancer patients. *Med Sci Monit* 2018; 24: 2919-2927.
 95. Liou KT, Root JC, Garland SN i wsp. Effects of acupuncture versus cognitive behavioral therapy on cognitive function in cancer survivors with insomnia: A secondary analysis of a randomized clinical trial. *Cancer* 2020; 126: 3042-3052.
 96. Zhang ZJ, Man SC, Yam LL i wsp. Electroacupuncture trigeminal nerve stimulation plus body acupuncture for chemotherapy-induced cognitive impairment in breast cancer patients: An assessor-participant blinded, randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2020; 88: 88-96.
 97. Han K, Kim M, Kim EJ i wsp. Moxibustion for treating cancer-related fatigue: A multicenter, assessor-blinded, randomized controlled clinical trial. *Cancer Med* 2021; 10: 4721-4733.