

DOI: 10.1515/cpp-2017-0006

***Chemobrain* in patients suffering from cancer based on the example of multiple myeloma**

Zjawisko *chemobrain* u pacjentów chorych na nowotwór
na przykładzie szpiczaka mnogiego

Magdalena Bury¹

¹Department of Clinical Psychology and Neuropsychology, Maria Curie-Skłodowska University in Lublin

Abstract

Introduction: The incidence rate of cancers emphasizes the necessity to investigate not only patients' somatic ailments but also their psychosocial functioning as well as the need to raise the quality standards of cancer patients. The improvement of the quality of life is one of the major challenges of psycho-oncology, which is the science created in the interface of two disciplines: psychology and medicine.

One of the important aspects of psycho-oncologists' activity is the minimization of negative side-effects related to treatment, such as changes in patients' cognitive functioning resulting from anti-cancer treatment.

Objective: The aim of this work is to provide the reader with the knowledge concerning the phenomenon of *chemobrain* in a very special group of patients with hemato-oncologic tumour. Few researches related to this topic have confirmed the occurrence of cognitive deficits resulting from the cancer process, taken cytotoxic drugs, other forms of anti-cancer therapy and the activeness of biochemical compounds in patients with multiple myeloma.

Methods: The author has done a literary review concerning the topic under study using the Google Scholar and EBSCO databases. The main part of this work consists of references to Polish and English research literature published after 2000. The review includes also classic works from the eighties and nineties of the 20th century.

Results: The present work has been divided into several sections. The part devoted to explanation of the term *chemobrain* describes the evolution of its definition over the years. The second section – 'Heterogeneity of the phenomenon – causes' – underlines the influence of biochemical etiological factors, such as the impact of the activity of proinflammatory cytokines on the cognitive state of the patients suffering from tumour. Next part – '*Chemobrain* and multiple myeloma' is devoted to the clinical characteristics of this cancer and to the descriptions of the selected methods of chemotherapy. The review of researches concerning the deteriorated cognitive functioning of patients with multiple myeloma in relation to the probable aetiology of this disease has been also presented.

Conclusions: The review of Polish and English literature concerning the functioning of memory and attention processes in the patients suffering from multiple myeloma can serve as an inspiration for a search for objective biochemical factors conditioning the deterioration of cognitive processes of the patients undergoing anti-cancer treatment.

Keywords: chemobrain, multiple myeloma, cognitive functioning

Streszczenie

Wstęp: Częstość występowania nowotworów powoduje konieczność zwrócenia uwagi nie tylko na somatyczne dolegliwości chorych, ale również na ich funkcjonowanie psychospołeczne, a zatem i na potrzebę podnoszenia standardów jakości opieki nad pacjentami cierpiącymi na raka. Poprawa jakości życia chorych to jedno z głównych zadań psychoonkologii, nauki która wykształciła się na styku dwóch dziedzin: psychologii i medycyny.

Ważnym aspektem działalności psychoonkologów jest minimalizowanie negatywnych skutków ubocznych związanych z leczeniem, takich jak występowanie zmian w funkcjonowaniu poznawczym pacjentów na skutek leczenia przeciwnowotworowego.

Cel: Celem niniejszej pracy jest przybliżenie czytelnikowi wiedzy na temat fenomenu *chemobrain* u bardzo specyficznej grupy pacjentów z nowotworem hematologicznym. Nieliczne badania w tym zakresie potwierdzają występowanie deficytów kognitywnych na skutek procesu nowotworowego, przyjmowanych cytostatyków, innych form terapii przeciwnowotworowej oraz działalności związków biochemicznych u pacjentów ze szpiczakiem mnogim.

Metody: Autor dokonał przeglądu literatury dotyczącej poruszanego tematu korzystając z baz: Google Scholar oraz EBSCO. Główny trzon pracy stanowią odwołania do literatury polskiej i anglojęzycznej powstałej po roku 2000, pojawiają się też pozycje klasyczne z lat 90 i 80 XX wieku.

Wyniki: Niniejsza praca została podzielona na kilka podrozdziałów. Część poświęcona zarysowi pojęcia *chemobrain* opisuje kształtowanie się tej definicji na przestrzeni lat. Drugi podrozdział – *Niejednorodność zjawiska – przyczyny* – podkreśla wpływ biochemicznych czynników etiologicznych, takich jak działalność cytokin prozapalnych, na stan poznawczy pacjentów cierpiących na nowotwór. Kolejna część – *Chemobrain a szpiczak mnogi* – poświęcona jest klinicznej charakterystyce tego typu nowotworu oraz opisowi

wybranych metod chemioterapeutycznych. Przedstawiono również opis badań w zakresie obniżonego funkcjonowania poznawczego chorych ze szpiczakiem mnogim w powiązaniu z jego prawdopodobnymi przyczynami.

Wnioski: Przegląd polskiej i zagranicznej literatury na temat funkcjonowania pamięci i procesów uwagi u chorych na szpiczaka mnogiego prowokuje poszukiwanie obiektywnych wskaźników biochemicznych warunkujących obniżanie się procesów poznawczych pacjentów poddawanych terapii przeciwnowotworowej.

Słowa kluczowe: chemobrain, szpiczak mnogi, procesy poznawcze

Introduction

For many years, cancers have been the second cause of deaths in Poland. About 96 thousand people die every year because of cancer (25% of all cases). It is often predicted that the malignant tumours general incidence rate will constantly grow, as high as to become the first cause of death before the age of 65 years in the next decade, both for men and women [1].

Oncological patients are subjected to aggravating medical procedures which cause diverse side-effects. The problem of psychological effects of oncological treatment, among which there is an influence of chemotherapy on patients' cognitive processes, is therefore a vital issue from the perspective of neurobiological and psychosocial sciences but also for the functioning of the diseased.

Objective

The aim of the article is to present a considerable terminological variation of the notion of cognitive functions disorders in patients experiencing cancerous diseases. The present work constitutes also an attempt to find the answer concerning the conditioning of the emerging disorders in one particular type of a cancer – a multiple myeloma.

Methods

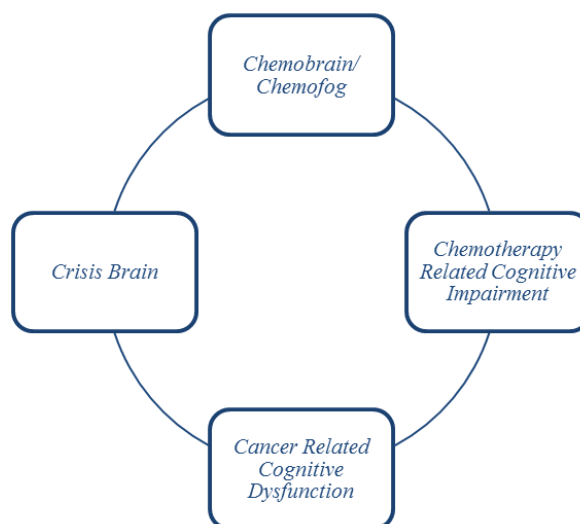
The article has a character of a literature review. The analysis of literature was performed with the use of Google Scholar and EBSCO databases. The article is based mainly on the scientific reports published after 2000 but also some classic works concerning the chemobrain from the eighties and nineties of the 20th century have been included.

Results

The outline of the term *chemobrain* and its explanation

The specific situation of a cancer patient is conditioned by multiple side-effects of the anti-cancer therapy. One of these aspects is the occurrence of changes in cognitive functioning which appear as a response to treatment.

Figure 1. The evolution of the concept denominating the cognitive dysfunctions resulting from anti-cancer treatment



First reports concerning dysfunctions of cognitive processes resulting from adjuvant therapy in female patients with the diagnosis of breast cancer appeared in English literature in the 1990s [2,3]. The term *chemobrain* or *chemofog* referred at that time to self-observed dysfunctions of cognitive processes of those patients who were simultaneously subjected to different forms of anti-cancer treatment [4,3]. The notion evolved and was replaced with the new one: *chemotherapy related cognitive impairment* [5,6]. The following precise spheres of cognitive functioning which become deteriorated are specified with respect to this construct: verbal and visual memory, attention and concentration, linguistic skills, motor skills and executive functions. The newest terminological proposition, *Cancer Related Cognitive Dysfunction* or *Crisis Brain* [7,8] takes into account the occurrence of cognitive dysfunctions as a result of also other forms of treatment, different from chemotherapy (hormonotherapy, radiotherapy, surgeries) and as well psychosocial factors (anxiety, depression, stress, fatigue) and genetic variables.

In Polish literature the specific translation of the term *chemobrain* is not distinguished. Until now there has been a lack of unambiguous Polish equivalent, however, the term may be translated as “a brain after chemotherapy” or as “a confusion of mind”. Taking into account the newest methodological researches, this proposition of translation seems questionable [9].

Heterogeneity of the phenomenon - causes

Earlier research results have confirmed the occurrence of changes resulting from oncological treatment in cancer patients' cognitive functioning [10, 11]. The phenomenon has a heterogeneous character.

The remarkable inconsistency of research results concerning the *chemobrain* is caused by: small sample sizes, using neuropsychological tools characterized by varying psychometric properties, compiling computer tests with traditional paper-and-pencil instruments, different criteria of cognitive disorders, the influence of anaesthesia on the patients who are subjected to surgeries, stress connected with cancer diagnosis and treatment, individual differences and patients' earlier cognitive resources, negative impact of the endocrine therapy and various methods of data analysis [12].

In order to unify the opinions concerning the occurrence of cognitive changes in patients of anti-cancer therapy, there is an aspiration to study the credible and reliable causes of *chemobrain*. The table below presents the influence of the selected etiological factors on the organism of a patient who was subjected to anti-cancer treatment.

Table 1. The relationship between the causes of chemobrain and their influence on cancer patient's organism and functioning

Etiological factor	The influence on a patient
Chemotherapy	It has a negative influence on the self-renewal of the potential of nervous system stem cells and on the reconstruction of chromatin in hippocampus
Proinflammatory cytokines: TNF- α , IL-6	They cause the decreased size of the left hippocampus and worsened functioning of verbal memory
Neurotrophin BDNF	It brings the apoptosis of the cells of multiple myeloma to a halt which is conducive to the survival of the cancer

Direct, detrimental influence of chemotherapy on the patient's brain is one of the mechanisms underlying disorders. It is assumed that anti-cancer medications may have a detrimental effect on self-renewal of the potential of nervous system stem cells and on the reconstruction of chromatin in hippocampus, disturbance of which probably explains the cognitive dysfunctions caused by the treatment with cytotoxic drugs [13]. These reports can serve as an objective evidence of the occurrence of changes in functioning and reorganisation of cognitive processes in oncological patients.

One of the unquestionable causes of the phenomenon of *chemobrain* is the release of proinflammatory

cytokines (proteins initiating the inflammation in an organism), whose level conditions the occurrence of cognitive dysfunctions in cancer patients. The researches have proven the relation between the specific proinflammatory cytokines, lowered cognitive functioning and anatomic anomalies in certain brain structures. Remarkably diminished left hippocampus size and worsened functioning of verbal memory were correlated with significantly increased level of IL-6 (interleukin 6) and TNF- α (tumour necrosis factor) in female patients diagnosed with breast cancer undergoing chemotherapy when compared to healthy women. The interaction between TNF- α and IL-6 which suggests that IL-6 may modulate the influence of TNF- α on hippocampus has also been found [14].

Ganz and associates' longitudinal study [15] has shown that memory complaints noted by the female patients undergoing chemotherapy and simultaneous occurrence of fatigue stem from the activeness of proinflammatory cytokines TNF- α . Fatigue can perform the moderating function in *chemobrain*.

Apart from proinflammatory cytokines, among the factors which can modify the state of patients' cognitive processes, one can also enumerate neurotrophins, a group of proteins which influences the survivability and functioning of the neurons. Disadvantageous influences of one of the cytotoxic drugs (5-Fluorouracil) on the patients' cognitive processes can be prevented by taking fluoxetine, antidepressant drug which increases the level of neurotrophin BDNF (brain-derived neurotrophic factor), which indirectly plays an important role in neurogenesis and directly increases the proliferation of hippocampus nervous system stem cells [16]. Because of this fact, the role of BDNF in the context of cancer patients' cognitive dysfunctions is considered to be crucial.

Chemobrain and multiple myeloma

The research concerning the cognitive functioning of the patients undergoing chemotherapy or any other form of anti-cancer treatment have been carried out mainly with participation of women suffering from breast cancer. Numerous meta-analyses based on the results of this particular group of patients prove this point.

Nowadays, there is necessity to carry out research on this phenomenon in other clinical groups, including people suffering from multiple myeloma (C90).

Multiple myeloma is defined as a clonal proliferation of atypical plasma cells. As many as 1306 new cases of multiple myeloma were noted in Poland in 2011. The number of males falling ill was 654, and women 652 [22]. It is a fatal disease, despite the advances in treatment achieved in the last ten years [23]. The course of the disease and average patient survival time with multiple myeloma are very varied. The average survival time is 3 to

4 years, but the overall timespan ranges from below 6 months to even more than 10 years since a diagnosis [24].

A significant progress in treatment of people suffering from multiple myeloma has been achieved due to the introduction of drugs with new mechanism, i.e. thalidomide, lenalidomide, bortezomib [25].

Thalidomide is a derivative of glutamic acid and it is of anti-inflammatory and immunomodulatory function as well as it restrains angiogenesis. This drug blocks the synthesis of proinflammatory cytokines – including TNF – and it decreases the expression of cell adhesion molecules; moreover, it stimulates T lymphocytes to proliferation [25].

Lenalidomide is a derivative of thalidomide and it is characterized by a lower incidence of undesired side effects, especially neurotoxicity. The mechanism of this drug involves immunomodulatory influence, which restrains angiogenesis and greatly modifies the network of cytokines [25].

Bortezomib, another drug for patients with either a new-onset or recurrent / resistant myeloma, is a strong selective proteasome inhibitor, which is a structure with a function of an intracellular “shredder” of unnecessary protein particles. The action of the drug brings cell cycle and the apoptosis of cancer cells to a halt [26].

The chemotherapeutic action of the drugs can modify the level of particular biochemical factors in patients' blood, which indirectly influences the condition of cognitive functions of patients with MM. The disorders of cognitive processes have already been noted in research on a group of patients with a diagnosed multiple myeloma [27, 28]. In case of this cancer, a target therapy can be directed at cytokines, such as interleukin 6, tumor necrosis factor or BDNF neurotrophin, since a crucial part of these biological factors has been observed in tumor progression [23].

Interleukin 6 is a main growth and survival factor of myeloma plasma cells [26] and the plasma concentration of IL-6 and sIL-6R receptor remain heightened and they correlate with the development of cancer [29, 30] in the patients with multiple myeloma. It is visible that the production of IL-6 by bone marrow stromal cells is stimulated among others by TNF- α [31], and IL-6 is a growth factor of plasmocytes and some *hybridoma* cells, derived from lymphocytes [32]. What has also been shown is a significantly higher concentration of IL-6 in the serum of multiple myeloma patients and its concentration further increasing as the cancer progresses [33].

In case of hematologic cancers, such as multiple myeloma, one treatment form is bone marrow transplantation, which can cause changes in patients' cognitive func-

tioning [34, 35]. Among the probable reasons for cognitive disorders resulting from bone marrow transplantation are the following: simultaneous application of chemotherapy and radiation prior to the transplantation, occurrence of graft-versus-host disease as well as steroid treatment [36]. In their report, Jones and associates have confirmed the presence of memory and executive function disorders among the patients with multiple myeloma after the bone marrow transplantation [37]. On the other hand, in the longitudinal study of Jacobs and associates, in which multiple myeloma patients constituted most of the study group (63%), it turned out that the cognitive functioning of the patients improves a year after bone marrow transplantation. One can thus assume a passing nature of *chemobrain* [38]. What may also have a modifying effect on the functioning of patients is the presence of brain-derived neurotrophic factor (BDNF), which leads to the inhibition of myeloma cells apoptosis - that is, it is conducive to cancer survival [39].

Generally, the biological factors, such as TNF- α , IL-6, BDNF play a significant role in creating and modifying cognitive deficits among patients with diagnosed cancer, mainly in case of women with breast cancer [14-16]. These compounds turned out to be crucial in development of cancer among the patient with multiple myeloma [29-31, 39]. Potrat's research from 2010 [28] shows that the incidence of *chemobrain* phenomenon was observed in case of patients with MM. Then, is it possible to present the connection between particular biochemical factors (TNF- α , IL-6, BDNF) and the changes in the functioning of patients with multiple myeloma? The answer to this question requires further interdisciplinary research.

Conclusion

In subject literature there is a great number of publications that confirm the existence of *chemobrain* phenomenon as a negative effect of various ways of anticancer treatment. It was mainly described basing on the treatment results of patients with breast cancer. Limited research concerns other cancers, including multiple myeloma.

The above mentioned analyses confirm the necessity to conduct further research within the scope of cognitive functioning of patients with multiple myeloma. Not only the confirmation of *chemobrain* phenomenon, but also descriptions of objective, biochemical reasons for its existence are at the cutting edge of works blending neuropsychology and psycho-oncology.

Wstęp

Choroby nowotworowe od wielu lat stanowią w Polsce drugą przyczynę zgonów. Rocznie, z tego powodu umiera

średnio ok. 96 tys. osób (25% wszystkich przypadków). Prognozuje się, że ogólna liczba zachorowań na nowotwory złośliwe będzie stale rosła, stając się w najbliższym dziesię-

cioleciu pierwszą przyczyną śmierci przed 65 rokiem życia, zarówno mężczyzn, jak i kobiet [1].

Chorzy onkologicznie poddawani są obciążającym procedurom leczniczym, które powodują zróżnicowane efekty uboczne. Problematyka psychologicznych skutków leczenia onkologicznego, w tym wpływu chemioterapii na procesy poznawcze pacjentów, jest zatem zagadnieniem istotnym zarówno z perspektywy nauk neurobiologicznych, psychospołecznych jak i funkcjonowania chorych.

Cel

Celem artykułu jest pokazanie dużego zróżnicowania terminologicznego pojęcia zaburzeń funkcji poznawczych pacjentów doświadczających choroby nowotworowej. Niniejsza praca poszukuje również odpowiedzi na temat uwarunkowań powstających zaburzeń w jednym typie nowotworu – szpiczaku mnogim.

Metody

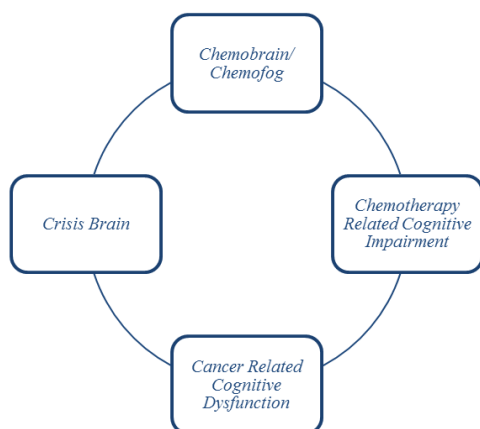
Praca ma charakter przeglądowy. Analiza literatury została wykonana z wykorzystaniem baz Google Scholar i EBSCO. W pracy opierano się na doniesieniach naukowych powstałych głównie po roku 2000, niekiedy odwoływano się do klasycznych pozycji na temat *chemobrain* z lat 80 i 90 XX wieku.

Wyniki

Zarys pojęcia *chemobrain*

Specyficzna sytuacja pacjenta cierpiącego na nowotwór jest uwarunkowana wieloma skutkami ubocznymi terapii przeciwnowotworowej. Jednym z tych aspektów jest występowanie u pacjentów zmian w funkcjonowaniu poznawczym, które pojawiają się w odpowiedzi na leczenie.

Ryc. 1. Ewolucja pojęcia nazywającego dysfunkcje poznawcze pojawiające się na skutek leczenia przeciwnowotworowego



Pierwsze doniesienia na temat zaburzeń procesów kognitywnych na skutek terapii uzupełniającej u pacjentów ze zdiagnozowanym rakiem piersi odnotowano

w literaturze anglojęzycznej w latach 90 XX wieku [2,3]. Termin *chemobrain* lub *chemofog* odnosił się wówczas do samoobserwowalnych zaburzeń procesów poznawczych u pacjentów, którzy byli jednocześnie poddawani kilku formom leczenia przeciwnowotworowego [4,3]. Pojęcie to ewoluowało i zostało zastąpione nowym: *chemotherapy related cognitive impairment* [5,6]. Wyróżniono w nim konkretne sfery funkcjonowania poznawczego, które podlegają obniżeniu: pamięć werbalna i wzrokowa, uwaga i koncentracja, sprawności językowe, zdolności motoryczne i funkcje wykonawcze. Najnowsza propozycja terminologiczna *Cancer Related Cognitive Dysfunction* czy *Crisis Brain* [7,8] uwzględnia powstawanie dysfunkcji kognitywnych na skutek również innych, niż sama chemioterapia form leczenia (hormonoterapii, radioterapii, zbiegów chirurgicznych, a także czynników psychospołecznych (lęk, depresja, stres, zmęczenie) czy zmiennych genetycznych.

W polskiej literaturze przedmiotu nie wyróżnia się swoistych tłumaczeń pojęcia *chemobrain*. Do tej pory brak jest jednoznacznego polskiego odpowiednika, termin można tłumaczyć jako *mózg po chemioterapii* lub *przymglenie umysłu*. W świetle najnowszych, metodologicznych badań niniejsza propozycja translacji wydaje się jednak wątpliwa [9].

Niejednorodność zjawiska – przyczyny

Dotychczasowe doniesienia badawcze potwierdzają istnienie zmian w funkcjonowaniu poznawczym pacjentów cierpiących na nowotwór w odpowiedzi na leczenie onkologiczne [10,11]. Zjawisko to ma charakter heterogeniczny.

Na znaczną rozbieżność wyników badań w zakresie *chemobrain* wpływają: małe grupy osób badanych, stosowanie narzędzi neuropsychologicznych cechujących się zróżnicowanymi właściwościami psychometrycznymi, zestawianie testów komputerowych z tradycyjnymi metodami papier-ołówek, różnorodne kryteria zaburzeń poznawczych, oddziaływanie znieczulenia na pacjentów, którzy są poddawani zabiegom chirurgicznym, stres z związany z diagnozą i terapią nowotworu, różnice indywidualne i wcześniejsze zasoby poznawcze pacjentów, negatywne oddziaływania terapii endokrynowej, różnorodne metody analizy danych [12].

W celu ujednolicenia poglądów związanych z występowaniem zmian kognitywnych osób poddawanych terapii przeciwnowotworowej dąży się do zbadania wiarygodnych i rzetelnych przyczyn *chemobrain*. Poniższa tabela przedstawia wpływ wybranych czynników etiologicznych na organizm pacjenta poddanego terapii przeciwnowotworowej.

Tab. 1. Związek pomiędzy przyczynami *chemobrain* a ich wpływem na organizm i funkcjonowanie chorego na nowotwór

Czynnik etiologiczny	Oddziaływanie na chorego
Chemioterapia	Wpływa niekorzystnie na samoodnawianie się potencjału nerwowych komórek macierzystych, a także na przebudowę chromatyny w hipokampie
Cytokiny prozapalne: TNF- α , IL-6	Powodują zmniejszoną wielkość lewego hipokampa i gorsze funkcjonowanie pamięci werbalnej
Neurotrofina BDNF	Prowadzi do hamowania apoptozy komórek szpiczaka, czyli sprzyja przeżywaniu nowotworu

Jednym z mechanizmów zaburzeń jest bezpośrednio, niekorzystne działanie chemioterapii na mózg chorych. Stwierdza się, że leki przeciwnowotworowe mogą mieć niekorzystny wpływ na samoodnawianie się potencjału nerwowych komórek macierzystych, a także na przebudowę chromatyny w hipokampie, której zaburzenie prawdopodobnie odpowiada za dysfunkcje poznawcze wywołane leczeniem cytostatykami [13]. Doniesienia te stanowią obiektywne dowody na pojawiające się zmiany w funkcjonowaniu i reorganizacji procesów kognitywnych chorych na nowotwór.

Do niepodważalnych przyczyn zjawiska *chemobrain* zalicza się również uwalnianie cytokin prozapalnych (białek rozpoczynających reakcje zapalną w organizmie), których poziom warunkuje pojawienie się dysfunkcji poznawczych u pacjentów chorych na nowotwór. W badaniach stwierdzono powiązanie wybranych cytokin prozapalnych z obniżonym funkcjonowaniem procesów poznawczych i anomaliami anatomicznymi niektórych struktur mózgowych. Znacząco zmniejszona wielkość lewego hipokampa i gorsze funkcjonowanie pamięci werbalnej było skorelowane z istotnie podwyższonym poziomem IL-6 (interleukiny 6) i TNF- α (czynnikiem nekrozy nowotworów) u kobiet ze zdiagnozowanym nowotworem piersi poddawanych leczeniu chemioterapeutycznemu w porównaniu do osób zdrowych. Znalezione również interakcję TNF- α i IL-6, która sugeruje, że IL-6 może modulować oddziaływanie TNF- α na hipokamp [14].

W longitudinalnych badaniach Ganz i współpracowników [15] wykazano, że skargi pamięciowe notowane przez pacjentki poddawane chemioterapii i jednocześnie występowanie zmęczenia mają swoje źródło w działaniu cytokin prozapalnych TNF- α . Zmęczenie może pełnić w *chemobrain* rolę moderatora zmian poznawczych.

Oprócz cytokin prozapalnych, do czynników, które mogą modyfikować stan procesów kognitywnych pacjentów, zalicza się również neurotrofyny, grupę białek, która

wpływa na przeżywalność i funkcjonowanie neuronów. Niekorzystne oddziaływania jednego z cytostatyków: 5-fluorouracylu na procesy poznawcze pacjentów, może być odwrócone przez przyjęcie fluoksetyny, antydepresantu, który powoduje wzrost poziomu neurotrofyny BDNF (neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego), co pośrednio odpowiada za neurogenezę lub bezpośrednio oddziałuje na zwiększenie proliferacji macierzystych komórek nerwowych hipokampa [16]. Dlatego wnioskuje się o ważnej roli BDNF w kontekście zaburzeń poznawczych u pacjentów onkologicznych.

Chemobrain a szpiczak mnogi

Badania prowadzone nad funkcjonowaniem poznawczym pacjentów przyjmujących chemioterapie lub inne formy leczenia przeciwnowotworowego prowadzone były głównie z udziałem kobiet chorujących na raka piersi. Dowodzą temu liczne metaanalizy opierające się na wynikach badań tej grupy pacjentek [17-21].

Współcześnie istnieje potrzeba badania tego fenomenu również w innych grupach klinicznych, w tym u osobach cierpiących na szpiczaka mnogiego (C90).

Szpiczak mnogi (*multiple myeloma –MM*) definiowany jest jako klonalna proliferacja atypowych plazmocytów. W Polsce w 2011 roku odnotowano 1306 nowych przypadków wystąpienia szpiczaka mnogiego. Liczba zachorowań u mężczyzn wynosiła 654, a u kobiet 652 [22]. Jest to choroba nieuleczalna, mimo postępów w leczeniu, jakie osiągnięto w ostatnich dziesięciu latach [23]. Przebieg choroby i średni czas przeżycia pacjentów ze szpiczakiem mnogim są bardzo zróżnicowane. Średni czas przeżycia wynosi od 3 do 4 lat, ale ogólny zakres waha się od poniżej 6 miesięcy do nawet ponad 10 lat od rozpoznania [24].

Znaczący progres w leczeniu chorych na szpiczaka mnogiego osiągnięto dzięki wprowadzeniu leków o nowym mechanizmie działania, tj.: talidomidu, lenalidomidu, bortezomibu [25].

Talidomid jest pochodną kwasu glutaminowego o działaniu przeciwzapalnym, immunomodulacyjnym i hamującym angiogenezę. Lek ten blokuje syntezę cytokin prozapalnych – w tym TNF – i zmniejsza ekspresję niektórych cząstek adhezyjnych, ponadto stymuluje limfocyty T do proliferacji [25].

Lenalidomid jest pochodną talidomidu, cechuje się mniejszą częstością występowania działań niepożądanych, w tym szczególnie neurotoksyczności. Mechanizm działania tego leku obejmuje wpływ immunomodulacyjny, hamujący angiogenezę oraz silnie modyfikujący sieć cytokinową [25].

Bortezomib, kolejny lek przeznaczony dla pacjentów z nowo rozpoznanym lub nawrotowym/opornym szpiczakiem, to silny wybiórczy inhibitor proteasomu, struktury pełniącej rolę wewnątrzkomórkowej „niszczarki” niepotrzebnych cząstek białkowych. Działanie leku po-

woduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę komórek nowotworowych [26].

Działalność cytostatyczna leków może modyfikować poziom wybranych czynników biochemicznych w krwi pacjentów, co pośrednio wpływa na stan funkcji kognitywnych chorych z MM. Zaburzenia procesów poznawczych zostały już odnotowane w badaniach na grupie osób ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim [27,28]. Terapia celowana w przypadku tego nowotworu może być skierowana na cytokiny, takie jak interleukina 6, czynnik martwicy nowotworu, czy neurotrofinę BDNF, ponieważ obserwuje się istotni udział tych czynników biologicznych w progresji nowotworu [23].

Interleukina-6 jest głównym czynnikiem wzrostu i przeżycia szpiczakowych plazmocytów [26], a osoczowe stężenia IL-6 oraz receptora sIL-6R pozostają podwyższone i korelują z zaawansowaniem procesu nowotworowego [29, 30] w grupie chorych na szpiczaka mnogiego. Zauważa się, że produkcja IL-6 przez komórki podścieliska szpiku kostnego jest stymulowana m. in. przez TNF- α [31], a IL-6 jest czynnikiem wzrostowym plazmocytów i niektórych komórek *hybrydoma*, wywodzących się z limfocytów [32]. Wykazano również wyraźnie większe stężenie IL-6 w surowicy chorych ze szpiczakiem mnogim oraz dalsze zwiększanie się jej stężenia w miarę progresji tego nowotworu [33].

W przypadku nowotworów hematologicznych, takich jak *multiple myeloma*, jedną z form leczenia jest przeszczep szpiku, który może powodować zmiany w funkcjonowaniu kognitywnym pacjentów [34,35]. Wśród prawdopodobnych przyczyn dysfunkcji poznawczych na skutek przeszczepu wymienia się jednocześnie, poprzedzające transplantację stosowanie u chorych chemioterapii i naświetlania, występowanie choroby przeszczep przeciw gospodarzowi, a także leczenie sterydami [36]. Jones i współpracownicy w swoich doniesieniach potwierdzili, obecność zaburzeń pamięci i funkcji wykonawczych u pacjentów ze zdiagnozowanym szpiczakiem mnogim po przeszczepie szpiku [37]. Z kolei w badaniach podłużnych Jacobsa i współpracowników, w których grupę badanych w większości stanowiły osoby z MM (63 %) okazało się, że funkcjonowanie poznawcze chorych ulega poprawie po roku od transplantacji szpiku, stąd można wnioskować o przemijającym charakterze *chemobrain* [38]. Modyfikujący wpływ na funkcjonowanie chorych może mieć również obecność neurotropowego czynnika pochodzenia mózgowego (BDNF), który prowadzi do hamowania apoptozy komórek szpiczaka, czyli sprzyja przeżywaniu nowotworu [39].

Generalnie istotną rolę w powstawaniu i modyfikowaniu deficytów kognitywnych u pacjentów z diagnozą nowotworu, głównie w przypadku kobiet z rakiem piersi, pełnią takie czynniki biochemiczne, jak: TNF- α , IL-6, BDNF [14-16]. Związki te okazały się również kluczowe w zaawansowaniu procesu nowotworowego u pacjentów

ze szpiczakiem mnogim [29-31, 39]. W badaniach Potrata z 2010 roku [28] występowanie zjawiska *chemobrain* zostało zaobserwowane w przypadkach pacjentów z MM. Czy można zatem wskazać na powiązanie wybranych czynników biochemicznych (TNF- α , IL-6, BDNF) ze zmianami w funkcjonowaniu chorych ze szpiczakiem mnogim? Odpowiedź na to pytanie wymaga prowadzenia dalszych, interdyscyplinarnych badań.

Wnioski

W literaturze przedmiotu istnieje duża liczba publikacji potwierdzających istnienie zjawiska *chemobrain* jako negatywnego efektu różnych form leczenia przeciwnowotworowego. Zostało ono opisane głównie na podstawie badań chorych na nowotwór piersi. Nieliczne badania dotyczą innych chorób nowotworowych, w tym szpiczaka mnogiego.

Z powyższych analiz wynika potwierdzenie potrzeby kolejnych badań w zakresie funkcjonowania poznawczego chorych z *multiple myeloma*. Nie tylko samo potwierdzanie zjawiska *chemobrain*, lecz również opisywanie obiektywnych, biochemicznych przyczyn tego fenomenu wyznacza współczesny kierunek prac z pogranicza neuropsychologii i psychoonkologii.

Conflict of interest

The authors have declared no conflict of interest.

References:

- Potrykowska A., Strzelecki Z., Szymborski J., Witkowski J. Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski. Warszawa; Rządowa Rada Ludnościowa: 2014.
- Wienke M. H., Dienst E. R. Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology*, 1995, 4: 61–66.
- Schagen S. B., van Dam F. S. A. M., Muller, M. J., Boogerd, W., Lindeboom, J., Bruning, P. F. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer*, 1999, 85: 640–650.
- van Dam F. S., Boogerd W., Schagen S. B., Muller M. J., Fortuyn M. E. D., vd Wall E., Rodenhuis S. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *Journal of the National Cancer Institute*, 1998, 90(3), 210–218.
- Anderson-Hanley C. A. Y., Sherman M. L., Riggs R., Agocha V. B., Compas B. E. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 2003, 9(07), 967–982.
- Tannock I. F., Ahles T. A., Ganz P. A., van Dam F. S. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *Journal of Clinical Oncology*, 2004, 22(11), 2233–2239.
- Hermelink K., Untch M., Lux M. P., Kreienberg R., Beck T., Bauerfeind I., et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. *Cancer*, 2007, 109(9), 1905–1913.
- Pascal J. P. Management of Cancer-related Cognitive Dysfunction—Conceptualization Challenges and Implications for Clinical Research and Practice. *US Oncological Review*, 2010; 6(1): 9–12.
- Hermelink K. *Chemobrain? – Zaburzenia poznawcze po chemioterapii*. W: M. Dorfmueller, H. Dietzfelbinger red. *Psychoonkologia*.

- Diagnostyka. Metody terapeutyczne. Wrocław; wyd. Elsevier Urban & Partner: 2011, s. 71.
10. Wefel J. S., Lenzi R., Theriault R., Buzdar A. U., Cruickshank S. Meyers C. A. Chemobrain' in breast carcinoma? *Cancer*, 2004, 101: 466-475.
 11. Raffa R. B., Duong P. V., Finney J., Garber D. A., Lam L. M., Mathew S. S. et al. Is 'chemo-fog'/'chemo-brain' caused by cancer chemotherapy? *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 2006, 31: 129-138.
 12. Scherling A.S., Smith A. Opening up the Window into "Chemobrain": A Neuroimaging Review. *Sensors*, 2013, 13, 3169-3203.
 13. Briones T.L. Chemotherapy-induced cognitive impairment is associated with decreases in cell proliferation and histone modifications. *Neuroscience*, 2011, 12: 124.
 14. Kesler S., Janelins M., Koovakkattu D., Palesh O., Mustian K., Morrow G., et al. Reduced hippocampal volume and verbal memory performance associated with interleukin-6 and tumor necrosis factor - alpha levels in chemotherapy - treated breast cancer survivors. *Brain, behavior, and immunity*, 2013, 30, S109-S116.
 15. Ganz P. A., Bower J. E., Kwan L., Castellon S. A., Silverman D. H. S., Geist C., et al. Does tumor necrosis factor - alpha (TNF- α) play a role in post-chemotherapy cerebral dysfunction? *Brain, behavior, and immunity*, 2013, 30, S99-S108.
 16. Lyons L., ELBeltagy, M., Bennett G., Wigmore P. Fluoxetine counteracts the cognitive and cellular effects of 5-fluorouracil in the rat hippocampus by a mechanism of prevention rather than recovery. *PLoS one*, 2012, 7(1), e30010.
 17. Stewart A., Bielajew C., Collins B., Parkinson M., Tomiak E. A Meta-Analysis of the Neuropsychological Effects of Adjuvant Chemotherapy Treatment in Women Treated for Breast Cancer. *The Clinical Neuropsychologist*, 2006, Volume 20, Issue 1.
 18. Jim H. S., Phillips K. M., Chait S., Faul L. A., Popa M. A., Lee Y. H., et al. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*, 2012, 30(29), 3578-3587.
 19. Hodgson K. D., Hutchinson A. D., Wilson C. J., Nettelbeck, T. A meta-analysis of the effects of chemotherapy on cognition in patients with cancer. *Cancer treatment reviews*, 2013, 39(3), 297-304.
 20. Ono M., Ogilvie J. M., Wilson J. S., Green H. J., Chambers S. K., Ownsworth T., et al. A Meta-Analysis of Cognitive Impairment and Decline Associated with Adjuvant Chemotherapy in Women with Breast Cancer. *Frontiers in Oncology*, 2015, 5, 59.
 21. Sleight A. Coping with cancer-related cognitive dysfunction: a scoping review of the literature. *Disability and rehabilitation*, 2016, 38(4), 400-408.
 22. Didkowska J. Epidemiologia szpiczaka plazmocytoowego i innych dyskracji plazmocytoowych. In: Dmoszyńska A., Ginnopoulos K. red., Szpiczak plazmocytoowy i inne dyskracje plazmocytoowe. Lublin; Czelej: 2015, s. 97.
 23. Dmoszyńska A. Szpiczak mnogi — nowe cele leczenia. *Onkol. Prak. Klin.*, 2008; 5: 172-176.
 24. Stella-Gołowiecka B., Dmoszyńska A. Czynniki prognostyczne i klasyfikacje zaawansowania choroby. W: Dmoszyńska A. red., Szpiczak mnogi. Najnowsze metody rozpoznawania i leczenia. Warszawa; AN Media: 2009, s. 39.
 25. Urbańska-Ryś H., Wawrzyniak E. Znaczenie zaburzeń cytogenetycznych. W: Dmoszyńska A. red., Szpiczak mnogi. Najnowsze metody rozpoznawania i leczenia. Warszawa; AN Media: 2009, s. 56-57.
 26. Walter-Croneck A. Angiogeneza. W: Dmoszyńska A. red., Szpiczak mnogi. Najnowsze metody rozpoznawania i leczenia. Warszawa; AN Media: 2009, s. 137, 140.
 27. Jones D., Vichaya E. G., Wang X. S., Sailors M. H., Cleeland C. S., Wefel J. S. Acute cognitive impairment in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Cancer*, 2013, 119(23), 4188-4195.
 28. Potrata B., Cavet J., Blair S., Howe T., Molassiotis, A. 'Like a sieve': an exploratory study on cognitive impairments in patients with multiple myeloma. *European journal of cancer care*, 2010, 19(6), 721-728.
 29. Bataille R., Jourdan M., Zhang X.G., Klein B. Serum levels of interleukin-6, a potent myeloma cell growth factor, as a reflect of disease severity in plasma cell dyscrasias. *J. Clin. Invest.*, 1989, 84, 2008-2011.
 30. Reibnegger G., Krainer M., Herold M., Ludwig H., Wachter H., Huber H. Predictive value of interleukin-6 and neopterin in patients with multiple myeloma. *Cancer research*, 1991, 51(23 Part 1), 6250-6253.
 31. Thomas X., Anglaret B., Magaud J. P., Epstein J., Archimbaud E. Interdependence between cytokines and cell adhesion molecules to induce interleukin-6 production by stromal cells in myeloma. *Leukemia & lymphoma*, 1998, 32(1-2), 107-119.
 32. Łukaszewicz M., Mroczko B., Szmitkowski M. Znaczenie kliniczne interleukiny 6 (IL-6) jako czynnika rokowniczego w chorobie nowotworowej. *Pol Arch Med. Wewn.*, 2007; 117 (5-6): 247-25.
 33. Guo Y. Q., Chen S. L. The significance of IGF-1, VEGF, IL-6 in multiple myeloma progression. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2006; 27: 231-234.
 34. Andrykowski M. A., Schmitt F. A., Gregg M. E., Brady M. L., Lamb D. G., Henslee-Downey P. J. Neuropsychologic impairment in adult bone marrow transplant candidates. *Cancer*, 1992, 70(9), 2288-2297.
 35. Ahles T. A., Tope D. M., Furstenberg C., Hann D., Mills, L. Psychologic and neuropsychologic impact of autologous bone marrow transplantation. *Journal of Clinical Oncology*, 1996, 14(5), 1457-1462.
 36. Patchell R. A., White C. L., Clark A. W., Beschoner W. E., Santos G. W. Neurologic complications of bone marrow transplantation. *Neurology*, 1985, 35(3), 300-300.
 37. Jones D., Vichaya E. G., Wang X. S., Sailors M. H., Cleeland C. S., Wefel J. S. Acute cognitive impairment in patients with multiple myeloma undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Cancer*, 2013, 119(23), 4188-4195.
 38. Jacobs S. R., Small B. J., Booth-Jones M., Jacobsen P. B., Fields, K. K. Changes in cognitive functioning in the year after hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 2007, 110(7), 1560-1567.
 39. Pearse R. N., Swendeman S. L., Li Y., Rafii D., Hempstead, B. L. A neurotrophin axis in myeloma: TrkB and BDNF promote tumor-cell survival. *Blood*, 2005, 105(11), 4429-4436.

Correspondence address

Address for correspondence:
Magdalena Bury
e-mail: mgd.bury@gmail.com
Department of Clinical Psychology and Neuropsychology, Maria Curie-Skłodowska University in Lublin
Plac Litewski 5
20-080 Lublin,
Tel. (81) 537-60-64

Otrzymano: 15.02.2017
Zrecenzowano: 14.03.2017, 20.03.2017
Przyjęto do druku: 27.03.2017