

11 Cognitieve problemen bij mensen met en na kanker

Sanne Schagen & Karin Gehring

11.1 Inleiding

Mensen die leven met en na kanker kunnen te maken krijgen met nadelige gevolgen van de ziekte en behandeling. Dit hoofdstuk geeft een beschrijving van de cognitieve problemen waar patiënten met een hersentumor en patiënten met kanker elders in het lichaam mee geconfronteerd worden en de belangrijkste oorzaken van deze problemen. Daarnaast beoogt het hoofdstuk handvatten te geven voor de begeleiding van patiënten met cognitieve problemen, aan de hand van het bespreken van beschikbare evidence-based behandel mogelijkheden.

Bijna de helft van de mensen die kanker heeft (gehad), geeft aan last te hebben van cognitieve klachten, zoals verminderde aandacht en problemen met het geheugen (IKNL, 2019). Onder cognitieve problemen worden problemen met het leervermogen verstaan, geheugen-, concentratie- en oriëntatieproblemen, traagheid van informatieverwerking, stoornissen in abstract denken, problemen met taal en rekenen, stoornissen in ruimtelijk inzicht, moeilijkheden met planning en problemen met het houden van overzicht in complexe situaties (zie hoofdstuk 16). Cognitieve problemen kunnen het gevolg zijn van allerlei ziekte- en behandelingsfactoren, waardoor patiënten zich presenteren met uiteenlopende cognitieve profielen. Naast cognitieve problemen en/of stoornissen hebben mensen met en na kanker te maken met tal van fysieke en psychosociale symptomen die ook van invloed kunnen zijn op het cognitief functioneren.

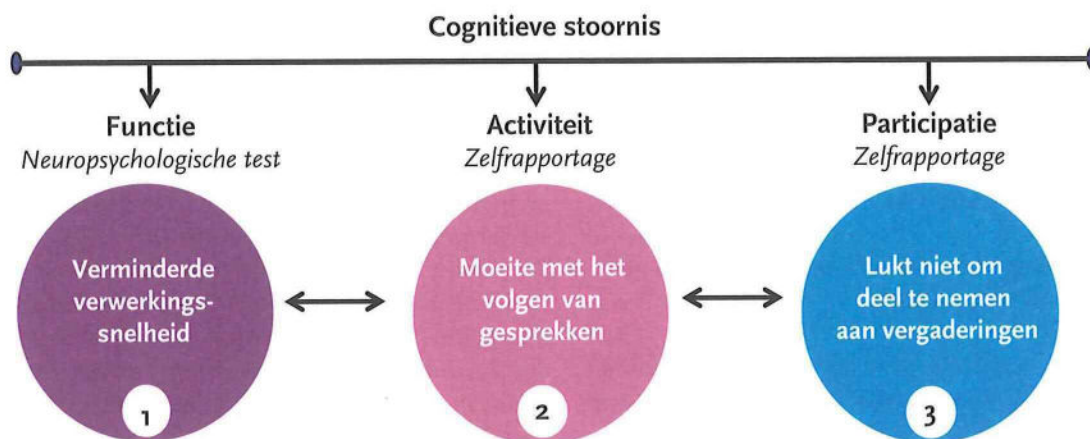
De relatief kleine groep primaire hersentumorpatiënten (1,4% van alle kankers) en de grotere groep mensen met hersenmetastasen (10-30% van alle gemetastaseerde solide tumoren) wordt, bijna zonder uitzondering, geconfronteerd met cognitieve problemen als gevolg van de ziekte zelf en de behandelingen die gericht zijn op de hersenen. Bij mensen met kanker buiten het centraal zenuwstelsel, bijvoorbeeld borst-, prostaat-, colon- of zaadbalkanker, komen cognitieve problemen ook voor, zij het beduidend minder frequent en in mindere mate. Wel is het zo dat door de hoge incidentie en prevalentie van deze vormen van kanker veel mensen te maken krijgen met de impact die cognitieve problemen kunnen hebben op het leven en functioneren, bijvoorbeeld op het werk.

11.2 Het evalueren van cognitieve problemen

Om een behandeling aan te kunnen bieden die het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven van de patiënt met cognitieve klachten (en diens naasten) kan verbeteren, is het eerst nodig vast te stellen of er sprake is van cognitieve stoornissen en, indien dit het geval is, wat de aard en ernst van deze stoornissen is. Hiertoe is gedegen diagnostiekonderzoek nodig. Neuropsychologisch onderzoek bestaat doorgaans uit een gestructureerd interview, neuropsychologische tests en vragenlijsten. Met gestandaardiseerde neuropsychologische tests worden diverse cognitieve functies in kaart gebracht en vergeleken met normen, en worden de aanwezigheid en de ernst van problemen in functiegebieden beschreven. Daarnaast wordt informatie verzameld over de door de patiënt ervaren cognitieve veranderingen in het dagelijks leven (bij de patiënt zelf en bij diens naasten), over stemming, vermoeidheid en andere psychosociale en gezondheidsfactoren. De neuropsycholoog integreert de informatie uit het testonderzoek met informatie uit andere bronnen, om een van tevoren geformuleerde vraagstelling te beantwoorden. Door een dergelijk systematisch diagnostisch besluitvormingsproces (Hendriks et al., 2014) kunnen vragen beantwoord worden als: Zijn geheugenproblemen het gevolg van stress of overbelasting? Worden ze veroorzaakt door de tumor zelf, of door het letsel dat bij de operatie is ontstaan, of door de bestraling en/of de chemotherapie? Of speelt er een depressie die geheugenstoornissen tot gevolg heeft? Of is er helemaal geen sprake van geheugenstoornissen in engere zin, maar speelt er executieve problematiek die geïnterpreteerd kan worden als vergeetachtigheid?

Zonder neuropsychologisch onderzoek is het moeilijk om de aard en de ernst van cognitieve problemen te begrijpen, en de vertaalslag te maken naar etiologie en naar de verwachte gevolgen voor het dagelijks leven. Deze kennis is nodig voor het bepalen van de juiste begeleiding en eventueel behandeling van de patiënt, en het systeem van de patiënt.

Deze benadering sluit ook aan bij de *International Classification of Functioning, Disability, and Health (ICF)* van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), dat een raamwerk biedt om gezondheid en gezondheidsgerelateerde aspecten te beschrijven (zie figuur 11.1). Het maakt onderscheid tussen de capaciteit van een persoon in een gestandaardiseerde omge-



Figuur 11.1 WHO's international classification of functioning model: 1 = de capaciteit van een patiënt zoals gemeten met neuropsychologische tests in een gestandaardiseerde omgeving, onafhankelijk van contextuele/omgevingsfactoren. 2 en 3 = de 'live experience', dat wil zeggen de beperking die de patiënt ervaart bij het uitvoeren van een taak in zijn/haar natuurlijke omgeving (2) en de gevolgen van deze beperking voor het dagelijks leven van de patiënt (3).

ving, de activiteit van een persoon in zijn/haar natuurlijke omgeving en de gevolgen voor het dagelijks leven. Wanneer de evaluatie van een patiënt uitsluitend plaatsvindt op het niveau van de natuurlijke omgeving zonder beoordeling van de capaciteit van een persoon, is het niet duidelijk of de omgeving een barrière vormt voor anderszins intacte capaciteit, verminderde capaciteit faciliteert of juist verder vergert, terwijl deze informatie cruciaal is om het functioneren van een patiënt te optimaliseren.

11.3 Cognitieve problemen bij patiënten met een hersentumor

11.3.1 Hersentumoren

Jaarlijks wordt de diagnose *primaire hersentumor* bij een paar duizend mensen gesteld. De meest voorkomende daarvan zijn de gliomen en meningeomen. Gliomen ontstaan vanuit de steuncellen van de hersenen en zijn relatief zeldzaam, met zo'n 1.200 diagnoses bij volwassenen per jaar, en zijn vrijwel altijd kwaadaardig. Patiënten met een laaggradig glioom hebben een wat gunstigere prognose, waarbij zij jarenlang ziektevrij kunnen zijn, terwijl de meest voorkomende, hooggradige gliomen kwaadaardiger zijn en een slechter beloop hebben. De laatste jaren worden bij het stellen van de diagnose naast het celtype ook steeds meer moleculaire kenmerken ('markers') meegenomen, die voorspellend kunnen zijn voor het beloop, maar ook voor gevoeligheid voor behandelingen. Gliomen worden,

indien mogelijk, operatief verwijderd ('craniotomie'), waarbij een afweging gemaakt wordt tussen het weghalen van zoveel mogelijk tumorweefsel voor een zo lang mogelijke overleving enerzijds, en behoud van functioneren en kwaliteit van leven anderzijds. Op basis van het weggenomen tumorweefsel kan een precieze diagnose gesteld worden. Afhankelijk van het type glioom, de conditie en leeftijd van de patiënt, wordt (gecombineerde) bestraling en chemotherapie ingezet. Een glioom groeit echter vrijwel altijd vroeg of laat terug of ontwikkelt zich tot een meer kwaadaardige variant.

Meningeomen zijn meestal goedaardige tumoren, die feitelijk niet vanuit het hersenweefsel zelf ontstaan, maar vanuit de hersenvliezen. Vaak worden deze toevallig ontdekt en zijn er (nog) geen klachten. Wanneer het meningeoom symptomatisch is/wordt, kan overgegaan worden tot operatie, en in minder voorkomende gevallen (ook) tot radiotherapie. Jaarlijks wordt de diagnose meningeoom bij zo'n 1.600 mensen gesteld.

Secundaire hersentumoren (hersenmetastasen), dat wil zeggen uitzaaiingen van kanker elders in het lichaam naar de hersenen, komen van alle kwaadaardige hersentumoren het meest voor. 10 tot 30% van de patiënten met een uitgezaaide, solide tumor (veelal longkanker, borstkanker of melanoom) ontwikkelt ook hersenmetastasen; dit treft vele duizenden mensen per jaar. De verwachting is dat het aantal patiënten met hersenmetastasen toeneemt door verbeterde screening en door langere overleving, als gevolg van verbeterde behandeling van de primaire kanker. Afhankelijk van de klinische status van de

patiënt kan gekozen worden voor behandeling, waarbij onder andere het aantal of totaalvolume van de hersenmetastasen bepalend kan zijn voor de keuze voor operatieve verwijdering, behandeling met totale hersenbestraling of meer gerichte bestralingsvormen, zoals stereotactische radiochirurgie.

11.3.2 Cognitieve stoornissen bij patiënten met een hersentumor

Patiënten met een hersentumor ervaren verschillende symptomen, zoals neurologische uitval (zwakte in een lichaamshelft, visusproblemen), epilepsie, hoofdpijn, maar ook cognitieve achteruitgang, gedragsproblemen, slaapproblemen, vermoeidheid en stemmingsstoornissen. Klachten als vermoeidheid, slaperigheid en problemen met het geheugen worden het meest door patiënten gerapporteerd, waarbij de meerderheid van de glioompatënten verschillende symptomen tegelijkertijd ervaart.

Met neuropsychologische tests vastgestelde cognitieve stoornissen komen bij alle typen hersentumoren voor. Vaak gaat het om stoornissen in de regulerende en uitvoerende functies, zoals planning en overzicht houden in complexe situaties, aandachts- en concentratieproblemen, vertraagde informatieverwerking, inprentings- en geheugenstoornissen en taal- en spraakproblemen. In het algemeen variëren de, in de literatuur gerapporteerde, percentages hersentumorpatiënten met cognitieve stoornissen van 29 tot 90%, onder andere afhankelijk van het moment waarop gemeten wordt (net na diagnose of jaren na behandeling), de gebruikte meetinstrumenten en de gehanteerde cutoffs (Noll et al., 2020).

11.3.3 Oorzaken van de cognitieve stoornissen bij patiënten met een hersentumor

Uiteraard zijn er verschillen in incidentie, aard, ernst en beloop van cognitieve stoornissen tussen de specifieke diagnosegroepen. Daarnaast zijn er ook binnen diagnosegroepen grote individuele verschillen tussen patiënten in de gevoeligheid voor het ontwikkelen van cognitieve stoornissen, die we nog niet goed kunnen verklaren. We zullen de rol van deze factoren hieronder bespreken.

In de eerste plaats zorgt de aanwezigheid van de tumor in de hersenen voor de cognitieve problemen (Noll et al., 2020). Stoornissen zijn vaak al voor behandeling meetbaar en verschillende tumorvariabe-

len lijken een verklarende rol te spelen. Hoewel links- en rechtsgelateraliseerde hersentumoren samengaan met de typische cognitieve verschillen, zijn de stoornissen bij patiënten met een hersentumor verder vaak meer globaal van aard, met uitval op meerdere cognitieve domeinen. Onderzoek laat steeds beter de rol van (aangedane) structurele en functionele hersennetwerken zien als verklaring voor deze globale cognitieve problemen (Noll et al., 2020). Daarbij hebben gliomen een infiltratief (en dus minder focaal) karakter en zorgt de massawerking van meningeomen en omringend oedeem voor een globaler effect.

Het geleidelijke ontstaan van hersentumoren en de daarmee gepaard gaande langzame schade bieden ruimte voor reorganisatie van hersenfuncties. De cognitieve problemen bij patiënten met een hersentumor zijn daardoor veelal milder dan bij acuter ontstaan hersenletsel (Wefel et al., 2016). Tot slot gaat tumorrecidief, later in het ziekteverloop van glioompatënten, vaak ook samen met (grotere) cognitieve achteruitgang. Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat prestaties op neuropsychologische tests tumoractiviteit, zoals progressieve ziekte en (progressievrije) survival, kunnen voorspellen (Butterbrod et al., 2020).

11.3.4 Hersentumorbehandelingen als oorzaak van de cognitieve stoornissen

Tumorbehandelingen kunnen verlichtend werken op de tumorlast in het brein, maar kunnen ook schade veroorzaken in de hersenen, met gevolgen voor het cognitief functioneren. Het bewustzijn voor deze cognitieve bijwerkingen wordt steeds groter. Behandeltechnieken worden daarom in toenemende mate verfijnd en innovatieve technieken worden ingezet om schade te beperken. Na operatie zien we substantiële verschillen in cognitieve veranderingen tussen patiënten onderling (namelijk: sommige gaan vooruit en andere gaan achteruit), die we nog niet goed kunnen verklaren. Soms is het mogelijk om een zogenoemde wakkere craniotomie uit te voeren, waarbij de patiënt tijdens de operatie gewekt wordt om de spraak, motoriek en/of, in toenemende mate, andere cognitieve functies te testen terwijl met elektrische stimulatie hersengebiedjes tijdelijk uitgeschakeld worden om veilige grenzen van de resectie te bepalen. Ter voorbereiding op operatie worden op steeds grotere schaal geavanceerde beeldvormingstechnieken toegepast, zoals functionele MRI (fMRI) en diffusie tensor imaging

(DTI), om functioneel belangrijke gebieden te lokaliseren.

Bestraling treft vaak niet alleen de tumor, maar ook het gezonde hersenweefsel en kan daarmee voor cognitieve achteruitgang zorgen. Het beloop van deze cognitieve achteruitgang hangt samen met diverse biologische mechanismen van de bestralingseffecten op bepaalde hersenstructuren, bijvoorbeeld in de hippocampale gebieden, de subventriculaire zone en wittestofgebieden, structuren die geassocieerd zijn met neurogenese, leren en geheugen (Makale et al., 2017). Direct na bestraling kunnen er al tijdelijke cognitieve problemen ontstaan, en incidenteel zelfs een ernstig dementieel beeld, maar frequenter treedt er ongeveer een half jaar na bestraling milde(re) cognitieve achteruitgang op die voortschrijdend en onomkeerbaar is. De verwachte toxische effecten van bestraling zijn daarom bepalend voor de individuele voorgeschreven bestralingsdosis. Minder invasieve en meer gerichte bestralingstechnieken worden, waar mogelijk, ingezet voor de behandeling van primaire en secundaire hersentumoren om het gezonde hersenweefsel te sparen, zoals lagere fractiedoses, precisiebestraling met stereotactische radiochirurgie in plaats van totale schedelbestraling, protontherapie en technieken waarbij de hippocampus gespaard wordt.

Ook van chemotherapie is aangetoond dat deze het gezonde hersenweefsel aantast met cognitieve gevolgen. De meeste studies hiernaar en naar de onderliggende biologie hebben plaatsgevonden bij kanker buiten de hersenen (zie paragraaf 11.4). Met deze effecten moet ook rekening gehouden worden bij patiënten met hersenmetastasen met chemotherapie in de voorgeschiedenis. Ook van medicatie, zoals frequent voorgeschreven anti-epileptica en corticosteroïden, is bekend dat zij het cognitief functioneren negatief kunnen beïnvloeden.

Op patiëntniveau kunnen cognitieve-reservefactoren, zoals leeftijd en geslacht, net als bij andere aandoeningen en gezonde mensen, hun bekende effecten uitoefenen op het cognitief (herstel) vermogen. Daarbij kunnen *germline* (erfelijke) verschillen invloed hebben op de verschillende tumoren behandelingsgerelateerde neurobiologische processen (Wefel et al., 2016), hoewel dergelijke wetenschappelijke bevindingen nog niet doorgedrongen zijn tot de klinische praktijk.

Tevens spelen tumor- of behandelingsgerelateerde vermoeidheid, al dan niet als gevolg van veelvoorkomende slaapproblemen, ook een rol. Hetzelfde geldt voor stemmingsproblematiek (angst, depres-

sie) als gevolg van de confrontatie met een diagnose die levensbedreigend en kwaliteit-van-levenbedreigend is. Tot slot is het cognitief functioneren van veel patiënten natuurlijk onderhevig aan meerdere, of zelfs synergie, van de genoemde factoren.

11.3.5 Gevolgen van de cognitieve problemen bij patiënten met een hersentumor

Cognitieve problemen drukken een duidelijk stempel op (de kwaliteit van) het dagelijks leven van hersentumorpatiënten. Cognitief disfunctioneren heeft direct invloed op functionele onafhankelijkheid, vermogen om (medische) beslissingen te nemen, terugkeer naar het werk, productiviteit, zorgkosten, mantelzorgerlast, sociale interacties en kwaliteit van leven bij deze patiëntgroep (van Lonkhuizen et al., 2019). Patiënten met een laaggradig glioom staan met een mediane leeftijd van rond de 45 jaar op moment van diagnose volop in het leven en hebben een relatief lange ziektevrije periode na initiële behandeling. Vaak worden zij op het moment dat zij hun oude rollen proberen te hervatten door de cognitieve problemen belemmerd. Ook meningeoompatiënten kunnen, met een diagnose op middelbare leeftijd, ondanks het veelal goedaardige beeld, voortgaand aan behandeling en nog (jaren)lang ernstige cognitieve en vermoeidheidsproblemen hebben.

11.4 Cognitieve problemen bij patiënten met kanker buiten het centraal zenuwstelsel

CASUS MENEER FRANSSEN

De heer Franssen is 57 jaar oud, getrouwd en heeft drie dochters. Bij meneer is enkele jaren geleden een multipel myeloom vastgesteld, waarvoor een behandeling met hoge-dosis-chemotherapie en stamceltransplantaties ingezet werd. Nadat de heer Franssen aanvankelijk zijn werk als ICT-adviseur had hervat, lukte het hem na verloop van tijd door vermoeidheid en cognitieve klachten niet meer zijn werk uit te voeren. Ook werd het voor hem steeds moeilijker om deel te nemen aan het gezinsleven; het lukte bijvoorbeeld niet meer goed zijn dochters te helpen met huiswerk of om huishoudelijke taken op zich te nemen, wat tot spanningen in het gezin leidde. Het neuropsychologisch onderzoek dat op verzoek van de patiënt en zijn vrouw werd uitgevoerd, liet stoornissen zien in leren en geheugen, en een aanzienlijke vertraging

van de verwerkingssnelheid. De heer Fransen werd doorverwezen voor neuropsychologische behandeling, waar hij onder meer adviezen kreeg over omgaan met beperkte energie en hij compensatiestrategieën leerde toepassen bij voor hem en zijn gezin belangrijke dagelijkse activiteiten.

Eén op de drie mannen en één op de vier vrouwen krijgt gedurende zijn of haar leven de diagnose kanker. De meeste van deze kankers bevinden zich buiten het centraal zenuwstelsel (CZS). Kankerpatiënten met een tumor buiten het CZS ondergaan vaak systemische behandelingen die niet bedoeld zijn om specifiek de hersenen aan te pakken. Toch kunnen dit soort systemische kankerbehandelingen effect hebben op de hersenen, en daarmee op het cognitief functioneren.

Pas midden jaren negentig kwam systematisch onderzoek op gang gericht op patiënten met een tumor buiten de hersenen en gericht op systemische therapieën die niet specifiek gericht waren op het brein. De eerste studies richtten zich op het cognitief functioneren van vrouwen met borstkanker die behandeld waren met chemotherapie. Dit was niet omdat vooral deze vrouwen klachten hadden, maar omdat deze patiëntpopulatie een goed model vormde voor het onderzoeken van langetermijngevolgen van chemotherapie; het betrof een grote groep patiënten met een doorgaans goede prognose, die (toentertijd) veelal uniform (met dezelfde soort chemotherapie) behandeld werden.

11.4.1 Chemotherapie en cognitieve problemen bij patiënten met kanker buiten het centraal zenuwstelsel

Inmiddels heeft decennia aan onderzoek aangetoond dat chemotherapie een belangrijke rol speelt bij het ontstaan van cognitieve problemen bij borstkankerpatiënten, maar ook bij patiënten met andere vormen van kanker zoals darmkanker, zaadbalkanker, ovariumkanker of een lymfoom (Mayo et al., 2021). Net zoals bij patiënten met een hersentumor, kunnen angst, somberheid en vermoeidheid op individueel niveau een extra oorzaak zijn van het ontstaan en voortduren van cognitieve problemen.

Gelukkig krijgt lang niet elke patiënt behandeld met chemotherapie te maken met cognitieve problemen. Hoe hoog het percentage is van mensen die cognitieve stoornissen hebben, verschilt van studie tot studie en is mede afhankelijk van het

type, de duur en dosering van de behandeling. In gerandomiseerd onderzoek is aangetoond dat hogere dosering vaker cognitieve problemen met zich meebrengt dan conventionele doseringen, en dat cognitieve problemen toenemen met een toenemend aantal kuren (Wefel et al., 2015). Het is in elk geval duidelijk dat cognitieve stoornissen bij patiënten met kanker buiten het CZS veel minder vaak voorkomen vergeleken met patiënten met een hersentumor, en dat de cognitieve problemen ook veel milder van aard zijn.

Waarom sommige patiënten een groter risico hebben op het ontwikkelen van cognitieve problemen dan anderen, weten we nog niet precies. Zoals ook beschreven bij patiënten met een hersentumor, kan het zijn dat de hersenen al kwetsbaar zijn voor het ontwikkelen van cognitieve problemen, bijvoorbeeld door andere gezondheidsproblemen of door bepaalde genetische eigenschappen.

Bij patiënten die cognitieve problemen hebben, zien we vooral moeite met het opnemen van nieuwe informatie, is er sprake van een verminderende snelheid van informatieverwerking en zijn er soms problemen met zogenoemde uitvoerende functies, zoals plannen en overzicht krijgen (Wefel et al., 2015).

Cognitieve problemen bij patiënten met kanker buiten het CZS kunnen al vroeg in het ziekte- en behandelproces worden waargenomen. Sommige studies laten zien dat cognitieve stoornissen ook al vlak na diagnose en voor behandeling aanwezig waren. Of deze cognitieve problemen te maken hebben met psychische klachten na het horen van een kankerdiagnose, of dat ze veroorzaakt worden door de ziekte zelf, is onderwerp van onderzoek. In een grote studie is gekeken naar het beloop van het cognitief functioneren bij kankerpatiënten lang voor de diagnose kanker werd gesteld. Er werd gevonden dat het beloop van cognitief functioneren van personen bij wie in de toekomst kanker werd vastgesteld, niet verschilde van het beloop van cognitief functioneren van mensen die kankervrij bleven. Ook werden geen bijzonderheden in de hersenen gevonden bij mensen die in de toekomst kanker kregen. Op basis van deze resultaten lijkt de rol van de ziekte zelf bij het ontstaan van cognitieve problemen beperkt (van der Willik et al., 2020).

Cognitieve problemen bij mensen met kanker buiten het CZS verminderen vaak in de eerste jaren na de behandeling. Toch heeft neuropsychologisch onderzoek ook laten zien dat jaren na de behandeling nog verschillen in cognitief functioneren tus-

sen mensen met en zonder chemotherapie waarneembaar zijn.

Er is veel onderzoek gedaan om inzicht te krijgen in de mechanismen die ten grondslag liggen aan cognitieve problemen na chemotherapie. Om de hersenen te beschermen tegen schadelijke invloeden is er een bloed-hersenbarrière. Sommige soorten chemotherapie passeren niet of nauwelijks de bloed-hersenbarrière, andere soorten zijn wel in staat om over deze barrière heen te komen. Dat betekent dat deze soorten chemotherapie direct effect kunnen hebben op de hersenen, ook wanneer dat op dat moment nog een gezond orgaan is.

Beeldvormend onderzoek laat een afname zien in het volume van de grijze stof en van de integriteit van de witte stof verspreid over het brein na chemotherapie. Dierexperimentele studies tonen aan dat verschillende soorten cytostatica, gegeven in conventionele doseringen, tot neurobiologische veranderingen en veranderingen in gedrag kunnen leiden. Cytostatica blijken in een lage concentratie al effect te kunnen hebben op verschillende typen cellen in het brein. Niet alleen gedifferentieerde voorlopercellen zijn gevoelig voor de nadelige effecten van chemotherapie, maar ook volgroeide oligodendrocyten (dat wil zeggen: de cellen die verantwoordelijk zijn voor het myeliniseren (isoleren) van zenuwvezels) (Dias-Carvalho et al., 2021).

Indirecte mechanismen, zoals disregulatie van het immuunsysteem na chemotherapie, kunnen eveneens nadelige effecten hebben op de hersenen, en zo bijdragen aan de cognitieve problemen die we bij een deel van de patiënten zien.

11.4.2 Andere systemische behandelingen en cognitieve problemen bij patiënten met kanker buiten het centraal zenuwstelsel

Andere systemische behandelingen bij kanker worden ook in verband gebracht met het optreden van cognitieve stoornissen. De wetenschappelijke kennis over de cognitieve impact van deze behandelingen is minder groot in vergelijking met die bij chemotherapie, maar is wel groeiende. Het is goed om te weten dat bij patiënten die behandeld worden met, bijvoorbeeld, endocriene therapie of immunotherapie, de cognitieve klachten te maken kunnen hebben met die behandelingen.

Endocriene therapie, voorgeschreven aan patiënten met borst- of prostaatkanker als primaire of adjuvante behandeling, kan gepaard gaan met cogni-

tieve stoornissen. Oestrogenen en androgenen kunnen via verschillende biologische systemen de cognitie beïnvloeden en direct en indirect effect hebben op neurale plasticiteit en neuroprotectie. Oestrogenen en androgenen interacteren met neurotransmitters die van belang zijn voor cognitie. Het is dus niet verrassend dat vermindering van endogene oestrogenen en androgenen kan leiden tot een verminderd cognitief functioneren. Uit studies komen vooral geheugenproblemen bij prostaat- en borstkankerpatiënten die endocriene therapie ondergaan naar voren (Wu & Amidi, 2017).

Met de komst van immunotherapie doen zich ook mogelijk nieuwe centraal toxische effecten voor. Immunotherapie richt zich niet rechtstreeks op tumorcellen, maar heeft tot doel de immunosuppressie te overwinnen die wordt veroorzaakt door een tumor en zijn micro-omgeving, waardoor het immuunsysteem tumorcellen kan verwijderen. Immunotherapie heeft geleid tot een substantiële verbetering in de prognose van een groeiend aantal tumoren, waaronder melanoom, longkanker, niercelcarcinoom en blaaskanker. Helaas wordt immunotherapie geassocieerd met een breed scala aan immunogelateerde bijwerkingen die alle organen kunnen beïnvloeden, inclusief de hersenen (Wesley et al., 2021). Onderzoek naar de cognitieve effecten van immunotherapie staat nog in de kinderschoenen. Dierstudies laten nadelige neurologische effecten zien, waaronder cognitieve stoornissen, stemmingsstoornissen en neuroinflammatie (McGinnis et al., 2017). Systematisch onderzoek om de effecten van immunotherapie op cognitie bij patiënten te evalueren wordt momenteel verricht.

11.5 Interventies voor het verbeteren van het cognitief functioneren

In dit onderdeel bespreken we de onderzochte interventies ter vermindering van cognitieve stoornissen bij patiënten met een hersentumor en patiënten met kanker buiten het CZS. Verschillende typen interventies zijn onderzocht. Aangezien cognitieve revalidatie de meest voor de hand liggende optie is binnen de psychologische zorg, focussen we hier op bewijzen voor effecten van cognitieve revalidatieprogramma's en met name op benaderingen/programma's die interessant zijn voor de Nederlandse setting.

Cognitieve revalidatie kan uit verschillende typen interventies bestaan, waarbij psycho-educatie eigen-

lijk altijd plaats moet vinden (zie hoofdstuk 21). Hierbij wordt uitgelegd aan de patiënt, maar bij voorkeur ook aan familie, wat de aard en mate van de cognitieve stoornissen is die de patiënt ervaart, welke factoren hier mogelijk op van invloed zijn en wat de gevolgen ervan zijn voor het dagelijks functioneren.

Strategietraining betreft een gestructureerde aanpak waarmee de patiënt geleerd wordt om strategieën in te zetten om met functionele beperkingen (zie figuur 11.1), als gevolg van de cognitieve problemen, om te gaan. Hierdoor kan hij zich beter aanpassen aan en functioneren in zijn omgeving (thuis, school, werk).

De methode van hertraining beoogt de cognitieve functies te verbeteren door het herhaaldelijk doen van oefeningen die speciaal gericht zijn op de aangedane functies (zoals de concentratie). Voordeel van hertraining is dat deze vaak gecomputeriseerd (en daarmee gestructureerd en gemakkelijker op afstand) uitgevoerd kan worden. Ook *virtual reality* (VR) behoort tot de mogelijkheden. Een nadeel is dat het moeilijker is om aan te tonen wat het effect van deze aanpak is op het dagelijks functioneren. Uiteraard kunnen hertraining en strategietraining ook gecombineerd worden. Later in dit hoofdstuk zullen we kort het onderzoek naar effecten van farmacologische interventies en beweegprogramma's binnen dit onderzoeksveld aanstippen.

11.5.1 Effectiviteit van interventies voor het verbeteren van het cognitief functioneren bij patiënten met een hersentumor

Vergeleken met de hoeveelheid literatuur over cognitieve stoornissen bij patiënten met een hersentumor, en met de literatuur over behandeling van cognitieve problemen bij andere patiëntgroepen, is tot op heden weinig onderzoek gedaan naar *behandeling* van deze problemen bij hersentumoriërs. De relatief lage incidentie van en de veelal ongunstige prognose bij sommige hersentumoren kunnen een verklaring hiervoor zijn.

Veel onderzoek dat wel is uitgevoerd kent bovendien methodologische beperkingen, zoals kleine steekproeven en gebrek aan een controlegroep, terwijl een voldoende grote steekproef en een controlegroep van belang zijn om verbeterde prestaties op basis van herhaaldelijke afname van neuropsychologische tests ('hertesteffecten') uit te sluiten (Noll et al., 2020; van Lonkhuizen et al., 2019). Hierdoor is het vaak moeilijk eenduidige conclusies te trek-

ken over het effect van de onderzochte interventies. Onderzochte benaderingen zijn veelal strategietrainingen en, in iets mindere mate, hertraining en gecombineerde interventies. Vaak is daarbij gebruikgemaakt van lokaal ontwikkelde, en verkrijgbare, programma's in diverse Europese landen, maar ook in landen als Brazilië, Korea, Canada en de Verenigde Staten. Het meeste onderzoek is echter in Nederland uitgevoerd, en betreft veelal onderzoek bij glioompatiënten, maar ook bij gemengde groepen van patiënten met verschillende primaire hersentumoren. In enkele onderzoeken zijn naast patiënten met primaire hersentumoren ook patiënten met hersenmetastasen geïnccludeerd. In de meeste onderzoeken werden, ondanks hun beperkingen, (gedeeltelijk) positieve effecten gevonden op zelf-gerapporteerd cognitief functioneren, cognitieve testprestaties, zelfrapportage van strategiegebruik, en/of bepaalde maten van hersenactiviteit (van Lonkhuizen et al., 2019). Voorbeelden van (toepassing van) onderzoek staan beschreven in box 11.1.

BOX 11.1

Strategietraining

Onderzoeken naar strategietrainingen zijn, ondanks dat ze in verschillende landen onderzocht zijn, conceptueel interessant voor de Nederlandse situatie. Echter, het kleine aantal gepubliceerde studies is, zonder uitzondering, uitgevoerd met zeer kleine steekproeven. Verbeteringen ten aanzien van zelfrapportage van strategiegebruik en testprestaties worden gerapporteerd, hoewel deze laatste lastig te interpreteren zijn, omdat er geen correcties voor hertesteffecten zijn toegepast. Een enkele imagingstudie laat zien dat strategietraining tot inzet van contralaterale homologe gebieden in de hersenen kan leiden (van Lonkhuizen et al., 2019). Veel van de besproken onderzoeken hieronder worden besproken in de reviews van Noll et al. (2020) en van Lonkhuizen et al. (2019).

In een kleine Canadese studie zijn bij patiënten met verschillende primaire hersentumoren de effecten van *Goal Management Training* (GMT) onderzocht (Richard et al., 2019). GMT is een behandeling die in Nederland ingezet wordt voor executieve problemen, waarbij strategietraining en *mindfulness* aangeboden wordt. Direct na de interventie en vier maanden later waren de executieve-functiescores van de GMT-

groep in de Canadese studie verbeterd, terwijl dit niet het geval was voor de actieve controlegroep, die uitleg en activiteiten aangeboden kreeg om algemene gezondheid van de hersenen te bevorderen, en voor de wachtlijstcontrolegroep. Ook was de *functional goal attainment* (gemeten met onder andere *Goal Attainment Scaling*) het grootst na GMT en rapporteerden beide interventiegroepen minder cognitieve klachten na de training (Noll et al., 2020; van Lonkhuizen et al., 2019).

Hertraining

Van de paar studies naar hertraining is een recente Amerikaanse studie naar de effecten van de, ook in Nederland beschikbare, CogMed Werkgeheugentraining interessant voor de Nederlandse praktijk. De studie liet zien dat tijdsbesteding en intensiteit van het programma niet opwegen tegen de, door patiënten die cognitieve klachten en/of stoornissen hadden, als matig ervaren voordelen ervan (Braun et al., 2021). In een Koreaanse studie is hertraining met behulp van VR onderzocht. Tevens is een gecompputeriseerde vorm van hertraining beoordeeld (Yang et al., 2014). De VR-componenttraining bestond uit vijf verschillende oefeningen waarbij patiënten voorwerpen moesten bewegen, grijpen, slaan of vangen. De gecompputeriseerde hertraining bestond uit verschillende aandachts- en geheugenoefeningen. De interventiegroep liet grotere vooruitgang zien op tests van visuele en auditieve aandacht, en op verbaal en visueel geheugen, vergeleken met de controlegroep die alleen de gecompputeriseerde hertraining had ontvangen.

Gecombineerde toepassing van strategietraining en hertraining

In Nederland is een cognitieve-revalidatieprogramma ontwikkeld en in een gerandomiseerde, gecontroleerde trial geëvalueerd bij 135 patiënten met lagergradige (graad II en III) gliomen. Het programma bestond uit psycho-educatie en strategietraining voor de aandacht, het executief functioneren en het geheugen, en een *game* voor de hertraining van aandacht (Gehring et al., 2011). Het programma bleek op korte termijn positieve effecten te hebben op cognitieve klachten, en een half jaar later op neuropsychologische testprestaties op het gebied van aandacht en geheugen, en op mentale vermoeidheid.

Het oorspronkelijke programma werd mede op initiatief van een partner van een hersentumormpatiënt, en samen met verschillende patiënten en partners, omgezet naar een app 'ReMind' (zie website ReMind-app), waarbij de inhoud grotendeels gelijk werd gehouden aan het oorspronkelijke programma, en gebruik werd gemaakt van video, audio, leesteksten en opdrachten. Ook de hertraininggame werd geüpdatet en geïntegreerd in de app (zie hoofdstuk 34). De ReMind-app is opnieuw in een klein gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek geëvalueerd. Hoewel de therapietrouw goed was en patiënten aangaven dat ze het programma zouden aanbevelen aan andere patiënten, konden er geen statistisch significante verbeteringen worden vastgesteld (van der Linden et al., 2021).

Naast het wetenschappelijk onderzoek is ook een klinisch zorgpad voor ReMind opgesteld en geëvalueerd met hulp van patiënten, partners, verpleegkundigen en neuro-oncologen uit twee Nederlandse ziekenhuizen. Ook de partner van de patiënt kan ReMind volgen. Een verpleegkundige heeft een inleidende afspraak met de patiënt (en partner) en belt de patiënt elke twee weken om te vragen hoe het doorlopen van het programma gaat. Bij voorkeur wordt het traject afgesloten met een neuropsychologisch consult. Momenteel wordt vanuit een stichting toegewerkt naar vergoeding door Nederlandse zorgverzekeraars voor onderhoud, distributie, support en doorontwikkeling, en naar het voldoen aan juridische regelgeving van ReMind binnen het *blended-care*-zorgpad.

Farmacologische interventies

Met de toenemende kennis van de aard en de onderliggende mechanismen van het cognitief disfunctioneren bij patiënten met een hersentumor zijn ook enkele farmacologische interventies onderzocht (Noll et al., 2020; van Lonkhuizen et al., 2019). Onderzoek op dit gebied kent dezelfde methodologische beperkingen als de cognitieve-revalidatiestudies. De beter uitgevoerde studies suggereren dat hersentumormpatiënten ook baat kunnen hebben bij middelen die ook voorgeschreven worden voor de behandeling van de ziekte van Alzheimer (memantine, donepezil), waarbij de medicijnen soms preventief (tijdens behandeling) en soms achteraf ter verbetering van cognitieve problemen

gegeven werden. Minder sterk bewijs is gevonden voor stimulantia (zoals methylfenidaat) en voedingssupplementen. Veel patiënten zijn terughoudend ten opzichte van het gebruik van een extra medicijn (van Lonkhuizen et al., 2019).

Fysieke training

Recent is er, op basis van sterke aanwijzingen dat fysieke training (sport) tot verbeterde cognitieve prestaties kan leiden bij zowel gezonde (oudere) als neurologisch aangedane mensen, ook gekeken naar de effecten hiervan bij patiënten met een hersentumor. In een eerste kleine gerandomiseerde studie uitgevoerd in Nederland werd geobserveerd dat patiënten met een lagergradig glioom die thuis een matig tot intensief programma van 6 maanden volgden, daarna betere scores lieten zien op diverse cognitieve tests en op vragenlijsten van vermoeidheid, slaap, stemming en mentale kwaliteit van leven dan de controlegroep (Gehring et al., 2020).

11.5.2 Effectiviteit van interventies voor het verbeteren van het cognitief functioneren van patiënten met kanker buiten het centraal zenuwstelsel

Evidence-based gedragsmatige interventies lijken recht te doen aan de, veelal complexe, multifactoriële basis van cognitieve problemen bij patiënten met kanker buiten het CZS. Dergelijke interventies, bestaande uit psycho-educatie, leren omgaan met vermoeidheid en het aanleren van compensatiestrategieën (al dan niet gecombineerd met cognitieve training), worden aan allerlei patiënten met niet-aangeboren hersenletsel gegeven. Deze interventies zijn ook zinvol voor kankerpatiënten, maar in Nederland nog beperkt beschikbaar voor de doelgroep.

Bij de zeer heterogene groep niet-CZS-kankerpatiënten, waarbij de cognitieve klachten doorgaans milder zijn dan bij de hersentumorkpatiënten, kan e-health vanwege de laagdrempeligheid en brede bruikbaarheid een oplossing bieden. Sinds kort is in Nederland het succesvolle, en breed toegepaste, cognitieve-revalidatieprogramma voor patiënten met niet-aangeboren hersenletsel 'niet rennen maar plannen' (zie website) ook als blended care beschikbaar. Er wordt momenteel onderzoek gedaan naar de effectiviteit van twee, speciaal op de oncologische

patiënt gerichte, varianten van dit programma (een blended care- en een e-healthvariant). Indien succesvol, zal het beschikbaar komen van deze interventies de zorg voor kankerpatiënten met cognitieve problemen aanzienlijk verbeteren (Klaver et al., 2020).

Er is nog geen farmacologische behandeling voor cognitieve problemen bij niet-CZS-kankerpatiënten. Toediening van Fluoxetine, een serotonineheropnameremmer, voorafgaand aan of gelijktijdig met chemotherapie, leidde in dieronderzoek tot behoud van celproliferatie in de hippocampus en het voorkomen van geheugenstoornissen (Lyons et al., 2012). De toepassing van dit middel voor cognitieve problemen bij patiënten is nog in onderzoek.

De effectiviteit van fysieke training ter vermindering van cognitieve problemen bij Nederlandse niet-CZS-kankerpatiënten is recent onderzocht. Deze studie is de eerste grote gerandomiseerde studie waarin de effecten van een beweeginterventie op de cognitieve functies bij kankerpatiënten behandeld met chemotherapie zijn onderzocht. De interventie bleek het cognitief functioneren, zoals gemeten met neuropsychologische tests, niet te verbeteren. Wel waren patiënten die de interventie volgden fysiek fitter, minder moe, minder somber, en rapporteerden zij ook minder cognitieve klachten dan patiënten uit de controlegroep. Bij patiënten die, voorafgaand aan het onderzoek, veel vermoeidheidsklachten hadden, leek de interventie wel de cognitieve prestaties op tests te verbeteren. Omdat deze analyse van vermoeide patiënten niet van tevoren gepland was, moet vervolgonderzoek uitwijzen of dit effect bevestigd kan worden (Koevoets et al., 2021).

11.6 Samenvatting en conclusies

Verwacht wordt dat een toenemend aantal mensen dat leeft met en na kanker te maken gaat krijgen met nadelige gevolgen van de ziekte. Cognitieve stoornissen kunnen een grote impact hebben op het dagelijks functioneren en de kwaliteit van leven van deze mensen. Behalve met cognitieve veranderingen hebben patiënten te maken met tal van fysieke en psychosociale symptomen, die ook van invloed kunnen zijn op het cognitief functioneren. Met neuropsychologisch onderzoek kan de aard en de ernst van cognitieve problemen begrepen wor-

den, kunnen de oorzaken achterhaald worden en de verwachte gevolgen voor het dagelijks leven in kaart gebracht worden. Deze kennis is nodig voor het bepalen van de juiste begeleiding en eventueel behandeling van de problemen.

Verschillende typen interventies voor het verbeteren van het cognitief functioneren zijn daarbij in te zetten. Echter, er is relatief weinig onderzoek gedaan naar de effectiviteit van interventies voor cognitieve problemen bij patiënten met een hersentumor, en patiënten met kanker buiten het CZS worden weinig doorverwezen voor behandeling voor cognitieve problemen. E-health in blended-care-vorm lijkt voor beide patiëntgroepen een oplossing te bieden vanwege de laagdrempeligheid en brede beschikbaarheid. Fysieke training als behandeling voor cognitieve problemen staat nog in de kinderschoenen, maar is veelbelovend vanwege de, te verwachten, effecten.

Bij het maken van behandelkeuzes in de klinische praktijk worden de oncologische voordelen van tumorbehandelingen steeds vaker afgewogen tegen de mogelijke negatieve impact op het dagelijks en cognitief functioneren. Het belang van de inbreng van de patiënt in de klinische besluitvorming wordt steeds meer onderkend, en heeft tot gevolg dat behandelkeuzes beter aansluiten bij de persoonlijke voorkeuren van de patiënt. Goede voorlichting over mogelijke cognitieve gevolgen van behandelingen is cruciaal.

Websites

- <https://hersentumor.nl>
- www.avl.nl/voorbereiding-afspraak/afdelingen-en-centra/centrum-voor-kwaliteit-van-leven-ondersteunende-zorg/cognitieve-problemen-bij-kanker-en-kankerbehandeling/
- www.jouwomgeving.nl/zorginhoudelijke-modules/niet-rennen-maar-plannen/
- www.remind-app.nl

Referenties

- Braun, S. E., Aslanzadeh, F. J., Lanoye, A., Fountain-Zaragoza, S., Malkin, M. G., & Loughan, A. R. (2021). Working memory training for adult glioma patients: a proof-of-concept study. *Journal of Neuro-Oncology*, 155, 25-34.
- Butterbrod, E., Synhaeve, N., Rutten, G. J., Schwabe, I., Gehring, K., & Sitskoorn, M. (2020). Cognitive impairment three months after surgery is an independent predictor of survival time in glioblastoma patients. *Journal of Neuro-Oncology*, 149, 103-111.
- Dias-Carvalho, A., Ferreira, M., Ferreira, R., Bastos, M. L., Sa, S. I., Capela, J. P., ... Costa, V. M. (2021). Four decades of chemotherapy-induced cognitive dysfunction: comprehensive review of clinical, animal and in vitro studies, and insights of key initiating events. *Archives of Toxicology*, 96, 11-78.
- Gehring, K., Aaronson, N., Taphoorn, M., & Sitskoorn, M. (2011). A description of a cognitive rehabilitation programme evaluated in brain tumour patients with mild to moderate cognitive deficits. *Clinical Rehabilitation*, 25, 675-692.
- Gehring, K., Stuiver, M. M., Visser, E., Kloek, C., van den Bent, M., Hanse, M., ... Sitskoorn, M. M. (2020). A pilot randomized controlled trial of exercise to improve cognitive performance in patients with stable glioma: a proof of concept. *Neuro-Oncology*, 22, 103-115.
- Hendriks, M., Kessels, R., Gorissen, M., Schmand, B., & Duits, A. (2014). *Neuropsychologische diagnostiek: de klinische praktijk*. Amsterdam: Boom.
- IKNL. (2019). *Kankerzorg in beeld: over leven met en na kanker*. [https://iknl.nl/getmedia/fbcc6960-6755-4c36-b6c0-79d0265b18ce/kankerzorg-in-beeld-over-leven-met-en-na-kanker-\(2019\).pdf](https://iknl.nl/getmedia/fbcc6960-6755-4c36-b6c0-79d0265b18ce/kankerzorg-in-beeld-over-leven-met-en-na-kanker-(2019).pdf).
- Klaver, K. M., Duijts, S. F. A., Geusgens, C. A. V., Aarts, M. J. B., Ponds, R., van der Beek, A. J., & Schagen, S. B. (2020). Internet-based cognitive rehabilitation for WORKing Cancer survivors (i-WORC): study protocol of a randomized controlled trial. *Trials*, 21, 664.
- Koevoets, E., Schagen, S. B., de Ruiter, M. B., Geerlings, G. I., Witlox, J., van der Wall, E., ... Monnikhof, E. (2021). Effect of physical exercise on cognitive function after chemotherapy in patients with breast cancer: a randomized controlled trial (PAM study). *Journal of Clinical Oncology*, 39, 12015-12015.
- Lyons, L., ElBeltagy, M., Bennett, G., & Wigmore, P. (2012). Fluoxetine counteracts the cognitive and cellular effects of 5-fluorouracil in the rat hippocampus by a mechanism of prevention rather than recovery. *PLoS One*, 7, e30010.
- Makale, M. T., McDonald, C. R., Hattangadi-Gluth, J. A., & Kesari, S. (2017). Mechanisms of radiotherapy-associated cognitive disability in patients with brain tumours. *Nature Reviews Neurology*, 13, 52-64.
- Mayo, S. J., Lustberg, M., Dhillon, H. M., Nakamura, Z. M., Allen, D. H., Von Ah, D., ... Peters, K. B. (2021). Cancer-related cognitive impairment in patients with non-central nervous system malignancies: an overview for oncology providers from the MASCC Neurological Complications Study Group. *Support Care Cancer*, 29, 2821-2840.

- McGinnis, G. J., Friedman, D., Young, K. H., Torres, E. R., Thomas, C. R., Jr., Gough, M. J., & Raber, J. (2017). Neuroinflammatory and cognitive consequences of combined radiation and immunotherapy in a novel preclinical model. *Oncotarget*, 8, 9155-9173.
- Noll, K. R., Walbert, T., & Wefel, J. S. (2020). Impaired neurocognitive function in glioma patients: from pathophysiology to novel intervention strategies. *Current Opinion in Neurology*, 33, 716-722.
- Richard, N. M., Bernstein, L. J., Mason, W. P., Laperriere, N., Maurice, C., Millar, B. A., ... Edelstein, K. (2019). Cognitive rehabilitation for executive dysfunction in brain tumor patients: a pilot randomized controlled trial. *Journal of Neuro-Oncology*, 142, 565-575.
- van der Linden, S. D., Rutten, G. M., Dirven, L., Taphoorn, M. J. B., Satoer, D. D., Dirven, C. M. F., ... Gehring, K. (2021). eHealth cognitive rehabilitation for brain tumor patients: results of a randomized controlled trial. *Journal of Neuro-Oncology*, 154, 315-336.
- van der Willik, K. D., Hauptmann, M., Jozwiak, K., Vinke, E. J., Ruiter, R., Stricker, B. H., ... Schagen, S. B. (2020). Trajectories of cognitive function prior to cancer diagnosis: A population-based study. *Journal of the National Cancer Institute*, 112, 480-488.
- van Lonkhuizen, P. J. C., Klaver, K. M., Wefel, J. S., Sitskoorn, M. M., Schagen, S. B., & Gehring, K. (2019). Interventions for cognitive problems in adults with brain cancer: A narrative review. *European Journal of Cancer Care*, 28, e13088.
- Wefel, J. S., Kesler, S. R., Noll, K. R., & Schagen, S. B. (2015). Clinical characteristics, pathophysiology, and management of noncentral nervous system cancer-related cognitive impairment in adults. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65, 123-138.
- Wefel, J. S., Noll, K. R., & Scheurer, M. E. (2016). Neurocognitive functioning and genetic variation in patients with primary brain tumours. *Lancet Oncology*, 17, e97-e108.
- Wesley, S. F., Haggiagi, A., Thakur, K. T., & De Jager, P. L. (2021). Neurological immunotoxicity from cancer treatment. *International Journal of Molecular Sciences*, 22, 6716.
- Wu, L. M., & Amidi, A. (2017). Cognitive impairment following hormone therapy: current opinion of research in breast and prostate cancer patients. *Current Opinion Supportive and Palliative Care*, 11, 38-45.
- Yang, S., Chun, M. H., & Son, Y. R. (2014). Effect of virtual reality on cognitive dysfunction in patients with brain tumor. *Annals of Rehabilitation Medicine*, 38, 726-733.