

Aus der

Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe
des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Sven Mahner

Kognitive Dysfunktion bei Mammakarzinompatientinnen

Habilitationsschrift

Fach: Medizinische Psychologie

vorgelegt von

Dr. rer. biol. hum. Kerstin Hermelink

Inhalt

Einleitende Zusammenfassung	3
<i>Hintergrund</i>	<i>3</i>
Die Entwicklung des Forschungsfeldes.....	3
Anmerkungen zu methodischen Fragen.....	5
<i>Eigene Beiträge zum Forschungsfeld.....</i>	<i>8</i>
Forschungsprojekte	8
Cogito – Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer	9
Cognicares – Cognition in Breast Cancer Patients: The Impact of Cancer-related Stress	9
Die wichtigsten Ergebnisse der Forschungsprojekte – zusammenfassendes Fazit	11
Bedeutung der Forschungsbeiträge und Rezeption	12
Publikationen der kumulativen Habilitation	14
<i>Originalarbeiten mit Titelseiten und Abstracts.....</i>	<i>14</i>
<i>Übersichtsartikel und Diskussionsbeiträge mit Titelseiten</i>	<i>22</i>
Weitere Publikationen von Kerstin Hermelink.....	27
<i>Originalarbeiten.....</i>	<i>27</i>
<i>Kasuistiken.....</i>	<i>28</i>
<i>Übersichtsartikel.....</i>	<i>28</i>
<i>Buchkapitel</i>	<i>28</i>
<i>Sonstige Veröffentlichungen.....</i>	<i>30</i>
Literaturverzeichnis	32
Danksagung	46

Einleitende Zusammenfassung

Hintergrund

Die Entwicklung des Forschungsfeldes

Nach der Therapie einer Krebserkrankung, insbesondere nach einer Chemotherapie, klagen viele Patienten über Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Konzentration und anderer kognitiver Fähigkeiten, auch wenn das zentrale Nervensystem nicht von der Erkrankung betroffen und nicht in die Behandlung einbezogen war (Boykoff et al. 2009, Janelsins et al. 2017, Jean-Pierre et al. 2012, Schmidt et al. 2016, Von Ah et al. 2013). Diese Beeinträchtigungen sind von großer Relevanz sowohl für jüngere Überlebende, die nach der Therapie in ein Leben mit Anforderungen in Beruf und Familie zurückkehren wollen, als auch für Ältere, deren Selbständigkeit durch kognitive Beeinträchtigungen bedroht sein kann.

Nach einigen frühen, aufgrund methodischer Einschränkungen wenig aussagekräftigen Untersuchungen (Kaasa et al. 1988, Komaki et al. 1995, Oxman and Silberfarb 1980, Silberfarb et al. 1980) wurde ab Mitte der 1990er Jahre eine Reihe neuropsychologischer Studien zu kognitiven Funktionen bei Malignompatienten durchgeführt, weit überwiegend mit Mammakarzinompatientinnen nach adjuvanter Chemotherapie. Mit wenigen Ausnahmen (Donovan et al. 2005) fanden diese Studien bei einer Subgruppe der Patientinnen – je nach Studie zwischen 16% (Tchen et al. 2003) und 75% (Wieneke and Dienst 1995), meist ungefähr ein Drittel – auffällig schlechte Leistungen in einem breiten Spektrum kognitiver Domänen (Ahles et al. 1998, Brezden et al. 2000, Castellon et al. 2004, Falletti et al. 2005, Schagen et al. 1999, Scherwath et al. 2006, van Dam et al. 1998). Es lag nahe, neurotoxische Effekte der Zytostatika als Ursache der kognitiven Defizite anzunehmen, zumal in Studien mit Bildgebung sowohl strukturelle (Deprez et al. 2011, Inagaki et al. 2007) als auch funktionelle (de Ruiter et al. 2011, Kesler et al. 2009, Kesler et al. 2011, Silverman et al. 2007) Auffälligkeiten des Gehirns bei Patientinnen nach einer Chemotherapie festgestellt worden waren. Ungefähr eine Dekade nach Beginn der systematischen Forschung auf diesem Gebiet bestand ein breiter Konsens darüber, dass kognitive Störungen bei Mammakarzinompatientinnen tatsächlich auftreten und dass sie durch Zytostatika verursacht werden (Shilling et al. 2006). Das Phänomen erhielt die Bezeichnung Chemobrain, im angelsächsischen Sprachraum auch chemo fog.

Das Konzept des Chemobrain wurde allerdings durch die Ergebnisse neuerer, methodisch besserer Studien erheblich in Frage gestellt (Hermelink 2015). Während

einige dieser prospektiven Längsschnittstudien keinerlei neuropsychologischen Auffälligkeiten bei Mammakarzinompatientinnen feststellen (Debess et al. 2009, Debess et al. 2010, Jenkins et al. 2006, Mehlsen et al. 2009, Tager et al. 2010), fanden andere bereits nach der Operation und vor Beginn einer Chemotherapie Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen (Ahles et al. 2008, Hedayati et al. 2011, Jansen et al. 2011, Lange et al. 2014, Vardy et al. 2014, Wefel et al. 2010). Diese Defizite könnten auf vorübergehende Effekte der Operation und der Narkose (Sato et al. 2015) zurückzuführen sein, aber auch vor neoadjuvanter Chemotherapie, also vor jeglicher Behandlung, wurden schon Auffälligkeiten kognitiver Funktionen bei ca. einem Drittel der Patientinnen (Hermelink et al. 2007, Wefel et al. 2004) beobachtet – im gleichen Umfang, wie sie in Querschnittstudien nach einer Chemotherapie gefunden und als Folge der Chemotherapie interpretiert worden waren. Auch funktionelle Auffälligkeiten des Gehirns wurden in prospektiven Studien bereits vor systemischer Behandlung festgestellt (Cimprich et al. 2010, Lopez Zunini et al. 2013, McDonald et al. 2012, Scherling et al. 2012) Aufgrund solcher Befunde wurde vorgeschlagen, statt von „Chemobrain“ besser von „cognitive dysfunction in people with cancer“ (Schagen and Vardy 2007) oder „cancer- or cancer therapy-associated cognitive change“ (Hurria et al. 2007) zu sprechen. Offensichtlich gibt es andere Faktoren als die Chemotherapie, die zu den beobachteten Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen bei Krebspatienten führen (Ahles and Saykin 2007). Das zeigen auch neuere große Studien und Metaanalysen, die Auffälligkeiten kognitiver Funktionen bei Krebspatienten unabhängig von einer Chemotherapie feststellten (Lindner et al. 2014, Ono et al. 2015, Vardy et al. 2015) bzw. keine Unterschiede zwischen mit und ohne Chemotherapie behandelten Mammakarzinompatientinnen fanden (Bernstein et al. 2017, Rick et al. 2018).

Bei Mammakarzinompatientinnen lag es nahe, Effekte der endokrinen Therapie mit Tamoxifen oder Aromatasehemmern auf kognitive Funktionen zu untersuchen. Dazu liegen mittlerweile unterschiedliche Ergebnisse vor; insgesamt zeigten sich aber wenige Hinweise auf Effekte endokriner Therapie auf kognitive Funktionen (Agrawal et al. 2010, Buwalda and Schagen 2013, Ganz et al. 2014, Hermelink et al. 2008, Jenkins et al. 2008, Lee et al. 2016, Schilder et al. 2010). Nur sehr wenige Studien beschäftigten sich mit den Auswirkungen einer durch die Therapie induzierten vorzeitigen Menopause (Hermelink et al. 2008, Phillips et al. 2016, Vearncombe et al. 2011). Auch Begleitmedikationen der Chemotherapie und lokale Behandlungen wie Operation (Sato et al. 2015) und Bestrahlung (Phillips et al. 2012) könnten zu Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen beitragen. So könnte es zu einer multifaktoriellen Verursachung kognitiver Veränderungen durch mehrere Elemente der Therapie kommen, die gegenwärtig für wahrscheinlich gehalten wird (Ahles and Hurria 2018, O'Farrell et al. 2013). Allerdings lassen sich damit schlecht die kognitiven Defizite erklären, die bereits

vor Therapiebeginn beobachtet wurden. Die Annahme, dass eine Krebserkrankung selbst mit kognitiven Defiziten assoziiert ist, entweder durch eine gemeinsame genetisch bedingte Vulnerabilität für Krebserkrankungen und kognitive Störungen oder durch krebsbedingte Prozesse wie etwa eine erhöhte Ausschüttung von Zytokinen (Ahles and Saykin 2007, Ahles 2012, Low et al. 2015, Patel et al. 2015), konnte bisher nicht bestätigt werden.

Ein weiteres ungelöstes Problem des Forschungsfeldes ist die Divergenz zwischen subjektiv wahrgenommenen kognitiven Problemen und neuropsychologisch feststellbaren kognitiven Defiziten (Bray et al. 2018, Collins et al. 2017, Ganz et al. 2013, Hermelink et al. 2010, Mehnert et al. 2007, O'Farrell et al. 2017, Paquet et al. 2018, Pullens et al. 2010, Shilling and Jenkins 2007, Von Ah and Tallman 2014). In Studien zu subjektiven kognitiven Problemen wurden generell sehr robuste, meist hochsignifikante Korrelationen mit dem psychischen Befinden, vor allem mit Depressivität, gefunden (Bray et al. 2018). Zudem wurde nachgewiesen, dass Erwartungen zu subjektiven kognitiven Problemen beitragen (Jacobs et al. 2017, Schagen et al. 2012). Zusammenhänge zwischen subjektiven und objektiv nachweisbaren kognitiven Problemen dagegen sind im Allgemeinen minimal und kaum jemals statistisch signifikant – mit anderen Worten: Die Patientinnen, die unter kognitiven Problemen leiden, sind nicht identisch mit denen, die auffällig schlechte Testleistungen zeigen – unterschiedliche Subgruppen von Patientinnen sind betroffen, zwischen denen es möglicherweise nicht mehr als nur Zufallsüberschneidungen gibt (Bray et al. 2018, Hutchinson et al. 2012).

Kognitive Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit Krebs und Krebstherapie bleiben auch fast 25 Jahre nach dem Beginn systematischer Forschung auf diesem Gebiet ein umstrittenes Forschungsfeld, auf dem selbst in sehr grundlegenden Fragen keine Einigkeit besteht: Das Ausmaß neuropsychologisch nachweisbarer Beeinträchtigungen ist ebenso unklar wie ihre Verursachung. Es ist nicht einmal sicher, dass solche Beeinträchtigungen überhaupt existieren. Subjektive kognitive Beeinträchtigungen sind dagegen überzeugend nachgewiesen, und ihr Zusammenhang mit dem psychischen Befinden ist unumstritten. Es wird aber kontrovers diskutiert, ob subjektive kognitive Probleme lediglich eine Begleiterscheinung psychischer Belastung sind oder ob sie darüber hinaus auch objektiv nachweisbare kognitive Beeinträchtigungen reflektieren.

Anmerkungen zu methodischen Fragen

Ursache für die divergierenden Forschungsergebnisse sind Unterschiede in der Methodik. Eine Vielzahl methodischer Probleme bedroht auf diesem Forschungsfeld die Validität der Ergebnisse, und selbst scheinbar kleine methodische Unterschiede zwischen den Studien können zu völlig unterschiedlichen Befunden führen – angefangen

bei der Auswahl der neuropsychologischen Tests über die Wahl der Daten, die zum Vergleich mit den neuropsychologischen Testergebnissen der Krebspatientinnen herangezogen werden, und die statistischen Analysen bis hin zur Interpretation der Ergebnisse. So wurde beispielsweise nachgewiesen, dass in ein- und derselben Stichprobe von Mammakarzinompatientinnen Raten kognitiver Beeinträchtigung zwischen 12% und 69% festgestellt werden, je nachdem, wie kognitive Beeinträchtigung definiert wird (Shilling et al. 2006). Allen Raten lagen die gleichen neuropsychologischen Testdaten, aber unterschiedliche, in verschiedenen vorangegangenen Studien verwendete Definitionen kognitiver Beeinträchtigung zugrunde. Die International Cognition and Cancer Task Force (ICCTF) hat mehrfach Empfehlungen zur Methodik veröffentlicht (Joly et al. 2015, Tannock et al. 2004, Vardy et al. 2008, Wefel et al. 2011), die einerseits sehr nützlich, andererseits womöglich nicht rigoros genug sind, um Verzerrungen durch methodische Fehler weitgehend zu vermeiden.

Ein besonders schwer beherrschbares Problem des Forschungsfeldes ist Confounding: Patientinnen, die eine Chemotherapie erhalten, sind nicht nur möglicherweise neurotoxischen Wirkungen von Zytostatika ausgesetzt, sondern unterscheiden sich von anderen Patientinnen – und erst recht von gesunden Frauen – auch noch in vielerlei anderer Hinsicht. Ihr Leben ist durch fortgeschrittenere oder aggressivere Tumore stärker bedroht, sie müssen umfangreichere und aversivere Eingriffe in ihren Alltag und ihre körperliche Integrität hinnehmen und ihre Berufstätigkeit längere Zeit unterbrechen – sie sind insgesamt physisch, psychisch und sozial stärkerer Belastung ausgesetzt. All diese Faktoren sind potentielle Störvariablen. Wenn Patientinnen nach einer Chemotherapie eher kognitive Auffälligkeiten zeigen als andere Patientinnen oder gesunde Frauen, ist der Schluss auf neurotoxische Wirkungen der Zytostatika deshalb keineswegs zwingend. Es wurde versucht, diese Problematik durch Studien im Tiermodell zu umgehen, aber das ist nur begrenzt möglich: Auch Tiere erleben Stress, wenn ihnen Zytostatika verabreicht werden (Gandal et al. 2008). Zudem haben Studien im Tiermodell ihre eigenen methodischen Probleme (Long et al. 2011), und die Übertragbarkeit auf Menschen ist nicht gesichert. Die Ergebnisse dieser Studien sind heterogen: Viele fanden Beeinträchtigungen kognitiver Leistungen nach Zytostatika (Seigers et al. 2013), aber auch fehlende Effekte (Boyette–Davis and Fuchs 2009, Fremouw et al. 2012, 2012, Long et al. 2011) und vereinzelt sogar Verbesserungen nach Zytostatika wurden berichtet (Lee et al. 2006). Interessant erscheint, dass sowohl eine vielfältige Umgebung (Winocur et al. 2016) als auch körperliche Aktivität (Fardell et al. 2012) und Antidepressiva (ElBeltagy et al. 2010, Long et al. 2011, Lyons et al. 2012) der Entstehung kognitiver Beeinträchtigungen bei Tieren, die Zytostatika erhalten hatten, entgegenwirken konnten.

Ein weiteres, häufig zu wenig beachtetes Problem des Forschungsfeldes ist multiples Testen. Meist wird eine ganze Reihe von neuropsychologischen Tests durchgeführt, sodass falsch-positive Ergebnisse durch Kumulation des Risikos eines Alpha-Fehlers wahrscheinlich sind. Anpassungen des Signifikanzniveaus wie die einfache, aber sehr konservative Bonferroni-Korrektur bergen wiederum die Gefahr falsch-negativer Ergebnisse – es ist schwer, „Signal“ von „Rauschen“ zu unterscheiden. Um dieses Problem wenigstens ansatzweise zu umgehen, werden die neuropsychologischen Parameter in vielen Studien zu sogenannten domain scores zusammengefasst. Die Zuordnung der Parameter zu den domain scores ist dabei nicht unbedingt zwingend und unterscheidet sich zwischen den Studien, was durch „hidden multiplicity“ – andere als die jeweils gewählte Zuordnung wären ebenso möglich gewesen – wiederum die Wahrscheinlichkeit von falsch-positiven Ergebnissen erhöht (Gelman and Loken 2013).

Ein besonders kritischer Punkt ist die Auswahl der Kontrollgruppe. Häufig werden die Normwerte der neuropsychologischen Verfahren verwendet. Das kann zu ähnlichen (Collins et al. 2013), aber auch zu völlig anderen Ergebnissen (Schilder et al. 2010) führen als der Vergleich mit einer studienspezifischen Kontrollgruppe und ist selbst dann problematisch, wenn Normwerte für unterschiedliche Geschlechter, Altersgruppen und Bildungsabschlüsse vorliegen. Die Normierungsstichprobe unterscheidet sich möglicherweise in anderen wichtigen, aber nicht erfassten Parametern von den Studienteilnehmerinnen; zudem sind die Normwerte durch andere Testleiter und unter anderen Umständen erhoben worden. Wie stark der Einfluss solcher Faktoren auf Normwerte sein kann, hat eine Studie zu Normwerten des Trail-Making-Tests festgestellt (Fernandez and Marcopulos 2008). Noch viel problematischer ist der Vergleich mit Normwerten bei wiederholter Testdurchführung in Längsschnittstudien (Hermelink 2011). Wegen der Übungeffekte, die bei fast allen neuropsychologischen Verfahren auftreten, können einmalig erhobene Normwerte gar nicht und Test-Retest-Werte nur bei gleich langen Abständen zwischen den Untersuchungen zum Vergleich herangezogen werden.

Auch der Vergleich mit studienspezifischen Kontrollgruppen ist alles andere als unproblematisch. In Studien zu den Effekten bestimmter Therapien ist es fast nie möglich, zwei Gruppen zu bilden, die sich nur darin unterscheiden, dass eine Gruppe die Therapie erhält und die andere nicht. Während ein Teil der Patientinnen Chemotherapie bekommt, bleiben Patientinnen ohne zytostatische Therapie nicht unbehandelt, sondern erhalten andere lokale und systemische Therapien, die ebenfalls Auswirkungen auf kognitive Funktionen haben könnten. Bei Gesunden hingegen treten zwar keine Effekte anderer Therapien auf, aber gesunde Teilnehmerinnen erleben nicht die existentielle Gefährdung durch eine Krebserkrankung und die damit verbundene psychische Belastung (Joly et al. 2015). Wenig beachtet, aber möglicherweise folgenreich

ist eine unterschiedliche Art der Rekrutierung von Patientinnen und gesunden Teilnehmerinnen für die Kontrollgruppe: Während Patienten über ihre Ärzte oder das Studienpersonal persönlich um ihre Teilnahme gebeten werden, müssen sich Gesunde im Allgemeinen selbst auf Aushänge oder Anzeigen hin melden. Nun ist bekannt, dass in einem umfassenderen Sinn gesündere Personen eher an Studien teilnehmen (Pinsky et al. 2007). Dieser „healthy volunteer effect“ könnte sich stärker auf Gesunde in der Kontrollgruppe auswirken, wenn die Schwelle zur Teilnahme für sie viel höher ist – mit der Folge, dass sich in der Kontrollgruppe eher besonders interessierte, selbstsichere und damit vermutlich auch eher kognitiv fitte Personen finden als in der Patientinnengruppe (Hermelink et al. 2016). Auch wenn Patientinnen selbst gesunde Teilnehmerinnen aus ihrem Verwandten- und Freundeskreis für die Kontrollgruppe rekrutieren, werden sie vermutlich psychisch stabile, zuversichtliche und interessierte Personen auswählen (Schilder et al. 2010). Das könnte zu erheblichen Verzerrungen führen und eine der Ursachen dafür sein, dass sich in vielen Studien keine Unterschiede kognitiver Funktionen zwischen verschiedenen Patientinnengruppen, wohl aber Unterschiede zwischen Patientinnen und gesunden Teilnehmerinnen finden (Ono et al. 2015).

Viele weitere Fehlerquellen werden kaum oder gar nicht diskutiert und wahrscheinlich oft nicht beachtet. Ein Beispiel dafür sind Korrekturen der neuropsychologischen Daten für Alter und Bildung. Fast immer wird dabei ein linearer Zusammenhang vorausgesetzt, auch wenn möglicherweise eher ein quadratischer Zusammenhang besteht. Das kann beispielsweise dazu führen, dass die Daten von jüngeren Teilnehmerinnen überkorrigiert werden – von ihnen werden dadurch unrealistisch hohe Testleistungen erwartet. Wenn sich in der Chemotherapie-Gruppe besonders viele jüngere Patientinnen finden – da junges Alter ein Risikofaktor ist und junge Patientinnen deshalb eher Chemotherapie erhalten –, erscheinen dann die Leistungen der Chemotherapie-Gruppe aufgrund der Überkorrektur für Alter schlechter als die der Gruppe, die ohne Chemotherapie behandelt worden ist.

Eigene Beiträge zum Forschungsfeld

Forschungsprojekte

Die Autorin hat zwei umfangreiche Forschungsprojekte zum Thema – beide multizentrische prospektive Längsschnittstudien – entworfen, durchgeführt und publiziert:

Cogito – Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer

Nach mehreren sehr kleinen (Bender et al. 2006, Hurria et al. 2006, Wefel et al. 2004) und drei größeren (Jenkins et al. 2006, Schagen et al. 2006, Shilling et al. 2005) Studien war die Studie Cogito – Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer eine der ersten großen prospektiven Längsschnittstudien zu den Effekten von Krebs und Krebstherapie auf kognitive Funktionen bei Mammakarzinompatientinnen. Nur eine der vorangegangenen Studien (Schagen et al. 2006) hatte eine größere Stichprobe von Mammakarzinompatientinnen untersucht, und nur eine Querschnittstudie hatte bisher Patientinnen vor Beginn jeglicher Therapie inkl. der Operation getestet (Wefel et al. 2004). Die Studie Cogito war eine Substudie der klinischen Studie PREPARE (Untch et al. 2011). Alle Teilnehmerinnen wurden randomisiert neoadjuvant entweder mit Standard- oder mit dosisintensivierter, intervallverkürzter Chemotherapie behandelt. Kognitive Funktionen wurden mit neuropsychologischen Tests und Selbstbericht-Instrumenten vor Therapiebeginn, vor dem letzten Zyklus der Chemotherapie und ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung erfasst. Ebenfalls erhoben wurden selbstberichtete Angst und Depressivität und der Persönlichkeitszug Negative Affektivität.

Kritisch ist vor allem das Fehlen einer Kontrollgruppe anzumerken. Die kognitiven Testleistungen der Baseline-Untersuchung wurden mit Normdaten der verwendeten neuropsychologischen Verfahren, die Entwicklung der kognitiven Testleistungen während und nach der Chemotherapie mit Daten gesunder Kontrollgruppen verschiedener Studien aus anderen Forschungsfeldern verglichen.

Die Ergebnisse der Studie Cogito wurden in drei Originalarbeiten publiziert (Hermelink et al. 2007, Hermelink et al. 2008, Hermelink et al. 2010).

Cognicares – Cognition in Breast Cancer Patients: The Impact of Cancer-related Stress

Beobachtungen aus der Studie Cogito und anderen Studien lassen sich schlecht mit der Hypothese vereinbaren, dass neurotoxische Wirkungen der Chemotherapie die Ursache von Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen bei Mammakarzinompatientinnen sind: Die Beeinträchtigungen treten bereits vor der Therapie auf. Zudem betreffen sie nur eine Subgruppe von Patientinnen, ohne dass die Frage der Vulnerabilität ausreichend geklärt wäre (Ahles 2012), und nehmen einen unterschiedlichen Verlauf (Hermelink et al. 2007). Die Ursache der Auffälligkeiten kognitiver Funktionen sollte also bereits vor Beginn der Therapie wirken, möglicherweise bei Patientinnen unterschiedlich stark ausgeprägt sein und sich über die Zeit hinweg unterschiedlich entwickeln. Diese Merkmale treffen auf psychische Belastung durch eine Krebserkrankung zu. Zwar wurde psychische Belastung

in der Mehrheit der Studien zum Thema als Störvariable berücksichtigt, ohne dass Zusammenhänge mit neuropsychologischen Testleistungen gefunden worden wären; nahezu immer wurden aber lediglich kurze Selbstbericht-Instrumente eingesetzt. Diese Instrumente könnten angesichts der feinen Unterschiede kognitiver Leistungsfähigkeit, die aufgeklärt werden sollen, zu ungenau sein. Zudem könnten die unterschiedlichen Methoden der Erfassung von kognitiven Funktionen – mittels klinischer Diagnostik – und psychischem Befinden – mittels Selbstbericht der Patientinnen – zu einem Methoden-effekt führen, der Zusammenhänge zwischen beidem verwischt (Campbell and Fiske 1959).

In der Studie Cognicares – Cognition in Breast Cancer Patients: The Impact of Cancer-related Stress wurde die Hypothese geprüft, dass posttraumatischer Stress durch die Erkrankung und die Therapie ursächlich an den Auffälligkeiten kognitiver Funktionen bei Mammakarzinompatientinnen beteiligt ist. Diese Hypothese ist naheliegend: Eine Erkrankung am Mammakarzinom kann mit hohem erkrankungsspezifischen (Herschbach et al. 2004) und posttraumatischem Stress einhergehen (Abbey et al. 2015, Mehnert and Koch 2007, Mehnert et al. 2009, O'Connor et al. 2011, Shelby et al. 2008), und sowohl Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen (Brandes et al. 2002, Clouston et al. 2016, Jelinek et al. 2006, Koso and Hansen 2006, Scheiner et al. 2014, Schuitevoerder et al. 2013) als auch vielfältige funktionelle und strukturelle Veränderungen des Gehirns (Aupperle et al. 2012, Bremner 2006, Francati et al. 2007, Kim and Haller 2007, Kitayama et al. 2005, Shaw et al. 2009, Shucard et al. 2012) im Zusammenhang mit posttraumatischem Stress wurden berichtet.

In der Studie Cognicares wurden Mammakarzinompatientinnen und eine Kontrollgruppe gesunder Frauen vor Beginn jeglicher Therapie, ein zweites Mal ungefähr sieben Monate später und ein drittes Mal ein Jahr nach der Baseline-Untersuchung neuropsychologisch getestet. Ein Teil der Patientinnen erhielt zwischen den ersten beiden Erhebungen Chemotherapie. Bei allen Teilnehmerinnen wurden mittels des Strukturierten Klinischen Interviews für DSM-IV (Wittchen et al. 1997) posttraumatische Symptome und Symptome einer akuten Belastungsstörung erfasst. Subjektive kognitive Probleme und Depressivität wurden mit Fragebogeninstrumenten erhoben. Die Teilnehmerinnen wurden gebeten, am Tag nach der neuropsychologischen Untersuchung zu definierten Zeitpunkten Speichelproben für ein Tagescortisolprofil abzugeben.

Die Studie Cognicares ist mit einer Stichprobe von 226 Frauen, von denen 206 an allen geplanten Untersuchungen teilnahmen, eine der größten neuropsychologischen Längsschnittstudien mit Mammakarzinompatientinnen. Bei der Planung, Durchführung und Auswertung der Studie wurde sehr großer Wert daraufgelegt, Verzerrungen durch methodische Schwächen zu vermeiden:

- Um einen Selektionsbias durch unterschiedliche Rekrutierung von Patientinnen und Teilnehmerinnen in der Kontrollgruppe zu minimieren, bestand die Kontrollgruppe aus Frauen, die eine der beteiligten Institutionen wegen einer Untersuchung der Brust aufgesucht hatten, bei denen aber kein Verdacht auf ein Mammakarzinom bestand und keine weitere Abklärung nötig war. Wie die Patientinnen auch wurden diese Teilnehmerinnen von Ärzten oder Studienpersonal angesprochen und um ihre Studienteilnahme gebeten. Selbstselektion der Studienteilnehmerinnen war in keiner der Gruppen möglich.
- Die Baseline–Untersuchung fand bei Patientinnen nach der Diagnostik, aber vor jeder Therapie des Mammakarzinoms statt, um Effekte der Operation und der Narkose (Sato et al. 2015) auszuschließen.
- Die neuropsychologische Testbatterie umfasste sowohl traditionelle „Papier– und Bleistift“-Tests, darunter auch die von der ICCTF empfohlenen (Wefel et al. 2011), als auch computerbasierte Tests. Empfehlungen einer deutschen Arbeitsgruppe hinsichtlich der Testbatterie wurden ebenfalls beachtet (Scherwath et al. 2008). Stresssymptomatik wurde mittels eines validierten klinischen Interviews von speziell geschulten Studienmitarbeiterinnen mit Diplom– oder Masterabschluss in Psychologie diagnostiziert.
- Ausreißer in den neuropsychologischen Daten wurden entsprechend best–practice–Empfehlungen (Osborne and Overbay 2008) behandelt, und das Vorgehen wurde transparent und vollständig berichtet. Bei Korrekturen der neuropsychologischen Testdaten, beispielsweise für Alter, wurden quadratische Zusammenhänge überprüft und gegebenenfalls in die Korrektur einbezogen. Eine für die Struktur der Daten passende Korrektur für multiples Testen wurde verwendet (Hu et al. 2010).

Die Studie wurde von der Deutschen Krebshilfe gefördert. Sie ist bei ClinicalTrials.Gov unter dem Identifier NCT01264562 registriert. Die Ergebnisse wurden in drei Originalarbeiten veröffentlicht (Hermelink et al. 2015, Hermelink et al. 2017, Voigt et al. 2017).

Die wichtigsten Ergebnisse der Forschungsprojekte – zusammenfassendes Fazit

Die Ergebnisse der beiden Forschungsprojekte sprechen nicht für eine Verursachung von Störungen kognitiver Funktionen durch Chemotherapie. In beiden Studien fanden sich

bereits vor der Therapie Auffälligkeiten kognitiver Funktionen (Hermelink et al. 2007, Hermelink et al. 2015). Verschlechterungen relativ zu einer Kontrollgruppe nicht an Krebs erkrankter Frauen waren im Verlauf des ersten Jahres nach der Diagnose minimal und traten weitgehend unabhängig von einer Chemotherapie auf; lediglich in einem computerbasierten Test mit einer starken psychomotorischen Komponente zeigten Patientinnen nach einer Chemotherapie im Vergleich mit anderen Probandinnen statistisch signifikant längere Reaktionszeiten, die aber möglicherweise durch periphere Neuropathie bedingt sind (Hermelink et al. 2017). In beiden Studien fanden sich keine Anhaltspunkte dafür, dass endokrine Therapie oder eine durch die Therapie induzierte vorzeitige Menopause kognitive Funktionen beeinträchtigen (Hermelink et al. 2008, Hermelink et al. 2017).

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen von den Patientinnen berichteten kognitiven Problemen und neuropsychologischen Testergebnissen wurden in der Studie Cogito überhaupt nicht gefunden (Hermelink et al. 2010) und waren in der Studie Cognicares, die eine größere Stichprobe und deshalb größere statistische Power hatte, nur schwach ausgeprägt (Hermelink et al. 2015, Hermelink et al. 2017). In beiden Studien hingen subjektive kognitive Probleme dagegen eng und sehr signifikant mit dem psychischen Befinden, vor allem mit Depressivität, zusammen (Hermelink et al. 2010, Hermelink et al. 2015, Hermelink et al. 2017). Auch der Persönlichkeitszug Negative Affektivität und die Intensität der Chemotherapie waren mit subjektiven kognitiven Problemen assoziiert (Hermelink et al. 2010).

Während erkrankungsbedingte voll ausgeprägte Akute oder Posttraumatische Belastungsstörungen selten auftraten, war posttraumatische Symptomatik nach der Diagnose eines Mammakarzinoms sehr verbreitet und nahm während des folgenden Jahres ab (Voigt et al. 2017). Zusammenhänge – Korrelationen und vor allem Mediationseffekte – zwischen posttraumatischer Symptomatik und kognitiven Auffälligkeiten deuten auf eine Verursachung zumindest eines Teils der neuropsychologisch nachweisbaren kognitiven Auffälligkeiten durch erkrankungsbedingten posttraumatischen Stress hin (Hermelink et al. 2015, Hermelink et al. 2017).

Bedeutung der Forschungsbeiträge und Rezeption

Die Publikationen zu den beiden Forschungsprojekten sind sowohl von Wissenschaftlern als auch in der Öffentlichkeit stark beachtet worden und haben dazu beigetragen, das Denken über kognitive Störungen bei Mammakarzinompatientinnen und Patienten mit anderen Krebserkrankungen zu verändern – weg vom Konzept eines „Chemobrain“, hin zu einer multifaktoriellen Verursachung, in der psychische Faktoren eine bedeutsame Rolle spielen. Die drei Publikationen zur älteren Studie Cogito, erschienen 2007, 2008

und 2010, wurden mittlerweile insgesamt 297 Mal, die 2015 und 2017 erschienenen Publikationen zur Studie Cognicares bisher insgesamt 27 Mal zitiert (Thomson Reuters web of science, Stand 28.05.2018). Die Publikationen sind in Metaanalysen und systematische Übersichtsarbeiten eingegangen (Bray et al. 2018, Hutchinson et al. 2012, Lee et al. 2016, Lindner et al. 2014, Ono et al. 2015), und wenn in solchen Untersuchungen die methodische Qualität der herangezogenen Studien bewertet wurde, rangieren die Arbeiten der Autorin immer unter den Studien mit hoher Qualität (Bray et al. 2018, Lee et al. 2016, Lindner et al. 2014). Zwei der Originalarbeiten zur Studie Cognicares wurden in einem Editorial (Schagen and Wefel 2017) des Journal of the National Cancer Institute diskutiert und kritisiert. Der Kritik wurde in einem letter to the editor (Hermelink et al. 2017) begegnet.

In der Tagespresse, in populärwissenschaftlichen Zeitschriften und in Literatur für Patientinnen ist vielfach über die Forschung der Autorin berichtet worden. Unter anderem erschienen Berichte in der Frankfurter Allgemeinen Zeitung (Wenn der Geist unter dem Krebs leidet, 5. November 2008; Erwähnung auch in Das vernebelte Gehirn, 30. April 2013), im STERN (Der Schock der Diagnose, die Last für die Seele, 7. Mai 2015) und in Gehirn&Geist – Spektrum der Wissenschaft (Phantom Chemobrain, Mai 2010).

Publikationen der kumulativen Habilitation

Originalarbeiten mit Titelseiten und Abstracts

- **Hermelink K**, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I and Munzel K (2007): Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* **109**(9): 1905–1913.
- **Hermelink K**, Henschel V, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP and Munzel K (2008): Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients: results of a multicenter, prospective, longitudinal study. *Cancer* **113**(9): 2431–2439.
- **Hermelink K**, Kuchenhoff H, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Buhner M, Manitz J, Fensterer V and Munzel K (2010): Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psychooncology* **19**(12): 1321–1328.
- **Hermelink K**, Voigt V, Kaste J, Neufeld F, Wuerstlein R, Buhner M, Munzel K, Rjosk-Dendorfer D, Grandl S, Braun M, von Koch FE, Hartl K, Hasmuller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P and Harbeck N (2015): Elucidating pretreatment cognitive impairment in breast cancer patients: the impact of cancer-related post-traumatic stress. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **107**(7): djv099.
- Voigt V, Neufeld F, Kaste J, Buhner M, Sckopke P, Wuerstlein R, Hellerhoff K, Sztrokay-Gaul A, Braun M, von Koch FE, Silva-Zurcher E, Hasmuller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P, Mahner S, Harbeck N and **Hermelink K** (2017): Clinically assessed posttraumatic stress in patients with breast cancer during the first year after diagnosis in the prospective, longitudinal, controlled COGNICARES study. *Psychooncology* **26**(1): 74–80.
- **Hermelink K**, Buhner M, Sckopke P, Neufeld F, Kaste J, Voigt V, Munzel K, Wuerstlein R, Ditsch N, Hellerhoff K, Rjosk-Dendorfer D, Braun M, von Koch FE, Hartl K, Hasmuller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P, Mahner S and Harbeck N (2017): Chemotherapy and Post-traumatic Stress in the Causation of Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Patients. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **109**(10): djx057.

Cognitive Function During Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer

Results of a Prospective, Multicenter, Longitudinal Study

Kerstin Hermelink, PhD¹
 Michael Untch, MD, PhD²
 Michael P. Lux, MD, PhD³
 Rolf Kreienberg, MD, PhD⁴
 Thomas Beck, MD, PhD⁵
 Ingo Bauerfeind, MD, PhD¹
 Karin Münzel, PhD⁶

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany.

² Department of Gynecology and Obstetrics, Helios Klinikum Berlin-Buch, Berlin, Germany.

³ Department of Gynecology and Obstetrics, University of Erlangen, Erlangen, Germany.

⁴ Department of Gynecology and Obstetrics, University of Ulm, Ulm, Germany.

⁵ Department of Gynecology and Obstetrics, Rosenheim Clinic, Rosenheim, Germany.

⁶ Department of Psychology/Neuropsychology, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany.

M.U. and R.K. receive research funding and honoraria from Bristol Myers Squibb and Amgen.

Supported by a grant from Amgen Ltd., Germany.

We are grateful to Franziska Neufeld for conducting many of the assessments, and to the patients, physicians, and research nurses who participated in the Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer study.

Address for reprints: Kerstin Hermelink, PhD, Department of Gynecology and Obstetrics, Ludwig Maximilian University, Munich, Marchioninistrasse 15, D-81377 Munich, Germany; Fax: (011) 49 89-70957582; E-mail: kerstin.hermelink@med.uni-muenchen.de

Received November 13, 2006; accepted January 23, 2007.

© 2007 American Cancer Society
 DOI 10.1002/ncr.22610
 Published online 9 March 2007 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com).

BACKGROUND. It is believed widely that chemotherapy-induced cognitive impairment occurs in a subgroup of patients with breast cancer. However, recent reports have provided no evidence that chemotherapy affects cognition. In this study, the authors questioned whether cognitive compromise in patients with breast cancer is attributable to chemotherapy. In addition, the effects of therapy-induced menopause and of the erythropoiesis-stimulating factor darbepoetin α on cognitive performance were assessed.

METHODS. A battery of neuropsychological tests was used to assess cognitive performance in 101 patients with breast cancer before neoadjuvant chemotherapy (T1) and toward the end of neoadjuvant chemotherapy (T2) with combined epirubicin, paclitaxel, and cyclophosphamide with concomitant darbepoetin α . Repeated-measures multiple analyses of variance and a reliable-change approach were used for statistical analyses.

RESULTS. At T1, the group means ranged below the test norms in 5 of 12 cognitive tests. At T2, multiple analyses of variance (MANOVA) indicated a significant overall improvement in the test results ($P < .001$). After correcting for practice effects, cognitive decline predominated in 27% of patients, whereas improvement predominated in 28% of patients. Cognitive performance was not related significantly to self-reported cognitive problems, anxiety and depression, menopause, or darbepoetin α administration.

CONCLUSIONS. Even before chemotherapy, a subgroup of patients with breast cancer showed cognitive compromise that was unrelated to anxiety or depression. During chemotherapy, cognitive function remained stable in most patients, improved in a subgroup, and deteriorated in another subgroup. The deterioration may have been caused by side effects of chemotherapy, but it also may have been related to currently unidentified factors that cause prechemotherapy cognitive compromise. Therapy-induced menopause and darbepoetin α did not appear to influence cognition. *Cancer* 2007;109:1905–13. © 2007 American Cancer Society.

KEYWORDS: chemotherapy, adjuvant/adverse effects, breast neoplasms, cognition disorders, menopause, premature, psychology, medical.

Many patients with breast cancer report chemotherapy-associated cognitive compromise. In 1995, in the first of a series of cross-sectional studies with early breast cancer patients, cognitive impairment was observed after cytostatic treatment in 75% of patients.¹ Although the results of subsequent cross-sectional trials assessing cognitive function during or after chemotherapy^{2–7} were less dramatic, all of them reported substantial cognitive impairment rates of 16% to 50%, suggesting detrimental cytostatic side effects

Short-Term Effects of Treatment-Induced Hormonal Changes on Cognitive Function in Breast Cancer Patients

Results of a Multicenter, Prospective, Longitudinal Study

Kerstin Hermelink, PhD¹
 Volkmar Henschel, PhD²
 Michael Untch, MD, PhD³
 Ingo Bauerfeind, MD, PhD¹
 Michael Patrick Lux, MD, PhD⁴
 Karin Munzel, PhD⁵

¹ Department of Gynecology and Obstetrics, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany.

² Institute of Medical Informatics and Biometry, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany.

³ Department of Gynecology and Obstetrics, Helios Clinic Berlin-Buch, Berlin, Germany.

⁴ Department of Gynecology and Obstetrics, University of Erlangen, Erlangen, Germany.

⁵ Department of Psychology/Neuropsychology, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany.

Support for this study was provided by a grant from Amgen Ltd, Germany.

Michael Untch has received honoraria from Pfizer, Novartis, and AstraZeneca.

Ingo Bauerfeind has received honoraria from Novartis, AstraZeneca, and Pfizer.

Michael Patrick Lux has received honoraria for lectures from AstraZeneca, Novartis, and Pfizer and has received honoraria for consultancies from AstraZeneca, Novartis, and Pfizer.

The authors are grateful to Franziska Neufeld for conducting many of the assessments and to the patients, physicians, and research nurses in Erlangen, Munich, Ulm, and Rosenheim, Germany, who participated in the Cognitive Impairment in Therapy of Breast Cancer study.

BACKGROUND. It is suspected that estrogen depletion resulting from treatment may contribute to cognitive compromise in patients with breast cancer. However, the evidence for estrogen effects on cognition is inconclusive, and the consequences of hormonal changes for cognitive function in patients with cancer rarely have been investigated. In this study, the authors investigated the effects of treatment-induced menopause and antiestrogen therapy with tamoxifen and aromatase inhibitors (AIs) on cognitive function.

METHODS. Cognitive performance was assessed in 101 patients with breast cancer before the start of cancer therapy (T1), toward the end of neoadjuvant chemotherapy (T2), and 1 year after baseline (T3) using 12 cognitive tests. Menopause occurred in a subgroup of patients, and an overlapping subgroup started antiestrogen therapy with tamoxifen or AIs. Linear mixed-effects models that made it possible to determine effects at group levels and individual levels simultaneously were used for statistical analysis.

RESULTS. At the group level, a significant favorable effect of induced menopause emerged in a test of executive function ($P = .0035$). Two additional group-level effects of induced menopause, both favorable, and 2 individual-level effects that were positive in some patients and negative in others were not significant when multiple testing was taken into account. No significant effects of tamoxifen or AIs on cognitive function were observed.

CONCLUSIONS. Hormonal changes did not appear to contribute to cognitive compromise in patients with breast cancer during the first year after diagnosis. Antiestrogen treatment with tamoxifen or AIs did not affect cognition, and the effects of induced menopause were more likely to be favorable. However, the possibility that some cognitive decline occurs in individual patients could not be excluded.

Cancer 2008;113:2431–9. © 2008 American Cancer Society.

KEYWORDS: cognition disorders, breast neoplasms, hormone antagonists, adverse effects, menopause, neuropsychological tests, antineoplastic combined chemotherapy protocols.

Starting in the middle 1990s, a series of studies reported cognitive compromise in subsets of breast cancer survivors who had been

Address for reprints: Kerstin Hermelink, PhD, Frauenklinik der LMU Muenchen, Marchioninistrasse 15, D-81377 Muenchen, Germany; Fax: (011) 0049-89-70957582; E-mail: kerstin.hermelink@med.uni-muenchen.de

Received April 28, 2008; revision received June 3, 2008; accepted June 6, 2008.

Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study

Kerstin Hermelink^{1*}, Helmut Küchenhoff², Michael Untch³, Ingo Bauerfeind⁴, Michael Patrick Lux⁵, Markus Bühner⁶, Juliane Manitz², Veronika Fensterer² and Karin Münzel⁷

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

²Department of Statistics, Statistical Consulting Unit, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

³Department of Gynecology and Obstetrics, Helios Clinic Berlin-Buch, Berlin, Germany

⁴Department of Obstetrics and Gynecology and Breast Cancer Services, Klinikum Landshut, Landshut, Germany

⁵Department of Gynecology and Obstetrics, University of Erlangen, Erlangen, Germany

⁶Department of Psychology/Statistics and Evaluation, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

⁷Department of Psychology/Neuropsychology, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

*Correspondence to:

Klinikum der LMU
Muenchen, Klinik und
Poliklinik für Frauenheilkunde
und Geburtshilfe,
Marchioninistrasse 15,
D-81377 Muenchen,
Germany. E-mail:
kerstin.hermelink@
med.uni-muenchen.de

Abstract

Objective: Complaints of cognitive dysfunction are frequent among cancer patients. Many studies have identified neuropsychological compromise associated with cancer and cancer therapy; however, the neuropsychological compromise was not related to self-reported cognitive dysfunction. In this prospective study, the authors examined if confounding factors masked an underlying association of self-perceived cognitive function with actual cognitive performance. Determinants of self-perceived cognitive dysfunction were investigated.

Methods: Self-perceived cognitive function and cognitive performance were assessed before treatment, at the end of treatment, and 1 year after baseline in 101 breast cancer patients randomized to standard versus intensified chemotherapy. Linear mixed-effects models were applied to test the relationships of performance on neuropsychological tests, patient characteristics, and treatment variables to self-reported cognitive function. Change of cognitive performance was tested as a predictor of change in self-reports.

Results: Self-perceived cognitive function deteriorated during chemotherapy and had partially recovered 1 year after diagnosis. The personality trait negative affectivity, current depression, and chemotherapy regimen were consistently related to cognitive self-reports. No significant associations with performance in any of the 12 cognitive tests emerged. Change of cognitive performance was not reflected in self-reports of cognitive function.

Conclusions: Neuropsychological compromise and self-perceived cognitive dysfunction are independent phenomena in cancer patients. Generally, cancer-associated neuropsychological compromise is not noticed by affected patients, but negative affectivity and treatment burden induce pessimistic self-appraisals of cognitive functioning regardless of the presence of neuropsychological compromise. Clinicians should consider this when determining adequate therapy for patients who complain of 'chemobrain'.

Copyright © 2010 John Wiley & Sons, Ltd.

Keywords: oncology; cancer; cognition disorders; adverse effects; neuropsychological tests; antineoplastic combined chemotherapy protocols

Received: 19 June 2009
Revised: 27 October 2009
Accepted: 29 November 2009

Objective

After cytostatic treatment, many cancer patients complain about cognitive side effects such as attention and memory problems. As a result of these reports, cognitive function in cancer patients has been investigated in a growing number of studies and the existence of chemotherapy-associated cognitive compromise has indeed been confirmed by many of them. However, with few

exceptions, cognitive compromise as assessed by neuropsychological testing appeared to be unrelated to self-reported cognitive dysfunction. The divergence of objectively assessed cognitive function and subjective reports has been found pretreatment [1–3], as well as during or after chemotherapy [4–15] or hormonal therapy [16] in patients with breast cancer [1,2,5–10,12–14,16], testicular cancer [4], lymphoma [12,15], and in bone marrow transplantation patients [3]. It emerged regardless of whether

ARTICLE

Elucidating Pretreatment Cognitive Impairment in Breast Cancer Patients: The Impact of Cancer-related Post-traumatic Stress

Kerstin Hermelink, Varinka Voigt, Judith Kaste, Franziska Neufeld, Rachel Wuerstlein, Markus Bühner, Karin Münzel, Dorothea Rjosk-Dendorfer, Susanne Grandl, Michael Braun, Franz Edler von Koch, Kristin Härtl, Stephan Hasmüller, Ingo Bauerfeind, Gerlinde Debus, Peter Herschbach, Nadia Harbeck

Affiliations of authors: Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics (Campus Grosshadern), CCCLMU University Hospital of Munich, Munich, Germany (KHe, VV, JK, FN, SH, NH); Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics (Campus Innenstadt), CCCLMU University Hospital of Munich, Munich, Germany (RW, KHä); Department of Psychology, Division of Psychological Methods and Assessment, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany (MBü); Department of Psychology, Division of Neuropsychology, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany (KM); Institute for Clinical Radiology, CCCLMU University Hospital of Munich, Munich, Germany (DRD, SG); Breast Center, Department of Gynecology, Red Cross Hospital, Munich, Germany (MBr); Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Dritter Orden Hospital, Munich, Germany (FEvK); Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, District Hospital of Ebersberg, Ebersberg, Germany (SH); Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital of Landshut, Landshut, Germany (IB); Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Helios Amper Hospital Dachau, Dachau, Germany (GD); Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Division of Psychosocial Oncology, Roman Herzog Comprehensive Cancer Center, Technical University of Munich, Munich, Germany (PH).

Correspondence to: Kerstin Hermelink, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München Marchioninistr, 15, D-81377 München, Germany (e-mail: kerstin.hermelink@med.uni-muenchen.de).

Abstract

Background: Pretreatment cognitive impairment in cancer patients is well established but unexplained. Similar cognitive compromise has been observed in post-traumatic stress disorder (PTSD) patients, and PTSD symptoms are a frequent concomitant of cancer diagnosis. We tested the hypothesis that pretreatment cognitive impairment is attributable to cancer-related post-traumatic stress.

Methods: Women aged 65 years or younger who were diagnosed with breast cancer (case patients) or had undergone negative routine breast imaging (control patients) at one of six participating breast centers underwent traditional and computerized neuropsychological testing, clinician-administered diagnostic assessment of stress disorders, and self-report assessments of cognitive function and depression. To minimize confounding, case patients were evaluated prior to any local or systemic treatment. Cognitive indices of case patients, control patients, and normative samples were compared. The patients' risk of overall cognitive impairment was determined. Linear regression and a mediation model were used to test the study hypothesis. All statistical tests were two-sided.

Results: The 166 case patients and 60 well-matched control patients showed near-identical deviations from population norms. Case patients scored worse than control patients on two of 20 cognitive indices (Go/Nogo commission errors, Go/Nogo omission errors). Self-reported cognitive problems were associated with Go/Nogo omission errors and more pronounced in case patients. Only PTSD symptoms (Beta = 0.27, $P = .004$) and age (Beta = 0.22, $P = .04$) statistically significantly predicted Go/Nogo errors. The effect of having cancer on Go/Nogo errors was mediated by PTSD symptoms. Case patients did not have an increased risk of overall cognitive impairment.

Conclusion: Prior to any treatment, breast cancer patients may show limited cognitive impairment that is apparently largely caused by cancer-related post-traumatic stress.

Received: October 6, 2014; Revised: February 3, 2015; Accepted: March 12, 2015

© The Author 2015. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

Clinically assessed posttraumatic stress in patients with breast cancer during the first year after diagnosis in the prospective, longitudinal, controlled COGNICARES study

Varinka Voigt¹, Franziska Neufeld¹, Judith Kaste¹, Markus Bühner², Philipp Sckopke², Rachel Wuerstein¹, Karin Hellerhoff³, Anikó Sztrókay-Gaul³, Michael Braun⁴, Franz Edler von Koch⁵, Eliane Silva-Zürcher¹, Stephan Hasmüller^{1,6}, Ingo Bauerfeind⁷, Gerlinde Debus⁸, Peter Herschbach⁹, Sven Mahner¹, Nadia Harbeck¹ and Kerstin Hermelink^{1*}

¹Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, CCC^{LMU} University Hospital of Munich, Munich, Germany

²Department of Psychology, Division of Psychological Methods and Assessment, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany

³Institute for Clinical Radiology, CCC^{LMU} University Hospital of Munich, Munich, Germany

⁴Breast Center, Department of Gynecology, Red Cross Hospital, Munich, Germany

⁵Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Dritter Orden Hospital, Munich, Germany

⁶Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, District Hospital of Ebersberg, Ebersberg, Germany

⁷Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital of Landshut, Landshut, Germany

⁸Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Helios Amper Hospital Dachau, Dachau, Germany

⁹Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Division of Psychosocial Oncology, Roman Herzog Comprehensive Cancer Center, Technical University of Munich, Munich, Germany

*Correspondence to:

Kerstin Hermelink, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 15, D-81377 Munich, Germany. E-mail: kerstin.hermelink@med.uni-muenchen.de

Abstract

Objective: There is ongoing debate whether cancer qualifies as traumatic stressor. We investigated prevalence and course of posttraumatic stress in patients with early breast cancer (BC) during their first year after diagnosis and determined effects of mastectomy and chemotherapy.

Methods: Patients with stage 0–III BC aged ≤65 years were evaluated with the Structured Clinical Interview for DSM-IV modules for acute and posttraumatic stress disorder (ASD and PTSD, respectively) before treatment, after chemotherapy, and 1 year after diagnosis. Matched controls were assessed at matched intervals. Effects of time, mastectomy, and chemotherapy on BC-related PTSD symptom severity were tested with linear mixed model analysis.

Results: Stress disorder (ASD or PTSD) related to BC was diagnosed in 6 (3.6%) of 166 patients before treatment and in 3 patients (2.0%) 1 year later. The rate of patients who experienced PTSD symptoms related to BC decreased from 82.5 to 57.3% ($p < 0.001$), and the mean of BC-related PTSD symptoms diminished from 3.1 to 1.7 ($p < 0.001$). Only university education significantly predicted the course of BC-related PTSD symptom severity ($p = 0.009$). In 60 controls, no diagnosis of stress disorder, a rate of 18% women experiencing PTSD symptoms, and a mean of 0.4 PTSD symptoms (p vs. patients < 0.001) were found.

Conclusions: Most newly diagnosed patients with BC experience PTSD symptoms, whereas full diagnoses of DSM-IV stress disorder are rare. Symptoms diminish somewhat within 1 year furthered by university education but independently from mastectomy and chemotherapy. Throughout the year after diagnosis, having BC entails markedly increased PTSD symptom burden.

Copyright © 2016 John Wiley & Sons, Ltd.

Received: 25 September 2015

Revised: 21 January 2016

Accepted: 22 January 2016

Background

Posttraumatic stress disorder (PTSD) occurs after exposure to extremely stressful events and is characterized by symptoms of intrusion (e.g. involuntary recurrent memories, dreams, or flashbacks of the stressor), avoidance (e.g. efforts to avoid memories, thoughts, feelings, or reminders associated with the stressor), emotional numbing, and hyperarousal [1]. In the general population, 12-month prevalence of PTSD is reported to be about 3.5%

in the USA and to cluster around 0.5–1.0% in Europe [2]. Since life-threatening illness was included as potentially traumatic event in DSM-IV [1], a growing body of research has investigated cancer-related PTSD predominantly in breast cancer (BC) populations.

In studies that used clinical interviews based on DSM-IV criteria [3–8], rates of PTSD related to BC varied between 2.4 [6] and 6% [8]. Higher rates were found when PTSD was assessed with self-report questionnaires [9,10]. These instruments, however, do not involve

ARTICLE

Chemotherapy and Post-traumatic Stress in the Causation of Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Patients

Kerstin Hermelink, Markus Bühner, Philipp Sckopke, Franziska Neufeld, Judith Kaste, Varinka Voigt, Karin Münzel, Rachel Wuerstlein, Nina Ditsch, Karin Hellerhoff, Dorothea Rjosk-Dendorfer, Michael Braun, Franz Edler von Koch, Kristin Härtl, Stephan Hasmüller, Ingo Bauerfeind, Gerlinde Debus, Peter Herschbach, Sven Mahner, Nadia Harbeck

Affiliations of authors: Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics (KHer, FN, JK, VV, RW, ND, KHä, SH, SM, NH), and Institute for Clinical Radiology (KHel, DRD), CCCLMU University Hospital of Munich, Munich, Germany; Department of Psychology, Division of Psychological Methods and Assessment, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany (MBü, PS); Department of Psychology, Division of Neuropsychology, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany (KM); Breast Center, Department of Gynecology, Red Cross Hospital, Munich, Germany (MBr); Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Dritter Orden Hospital, Munich, Germany (FEvK); Hochschule Fresenius, University of Applied Sciences, Psychology School, Munich, Germany (KHä); Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, District Hospital of Ebersberg, Ebersberg, Germany (SH); Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Hospital of Landshut, Landshut, Germany (IB); Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, Helios Amper Hospital Dachau, Dachau, Germany (GD); Department of Psychosomatic Medicine and Psychotherapy, Division of Psychosocial Oncology, Roman Herzog Comprehensive Cancer Center, Technical University of Munich, Munich, Germany (PH).

Correspondence to: Kerstin Hermelink, PhD, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 15, D-81377 München, Germany (e-mail: kerstin.hermelink@med.uni-muenchen.de).

Abstract

Background: Cancer-related cognitive dysfunction has mostly been attributed to chemotherapy; this explanation, however, fails to account for cognitive dysfunction observed in chemotherapy-naïve patients. In a controlled, longitudinal, multisite study, we tested the hypothesis that cognitive function in breast cancer patients is affected by cancer-related post-traumatic stress.

Methods: Newly diagnosed breast cancer patients and healthy control subjects, age 65 or younger, underwent three assessments within one year, including paper-and-pencil and computerized neuropsychological tests, clinical diagnostics of post-traumatic stress disorder (PTSD), and self-reported cognitive function. Analysis of variance was used to compare three groups of participants—patients who did or did not receive chemotherapy and healthy control subjects—on age- and education-corrected cognitive performance and cognitive change. Differences that were statistically significant after correction for false discovery rate were investigated with linear mixed-effects models and mediation models. All statistical tests were two-sided.

Results: Of 226 participants (166 patients and 60 control subjects), 206 completed all assessment sessions (attrition: 8.8%). Patients demonstrated overall cognitive decline (group*time effect on composite z-score: -0.13 , $P = .04$) and scored consistently worse on Go/Nogo errors. The latter effect was mediated by PTSD symptoms (mediation effect: $B = 0.15$, 95% confidence interval = 0.02 to 0.38). Only chemotherapy patients showed declined reaction time on a computerized alertness test. Overall cognitive performance correlated with self-reported cognitive problems at one year ($r = -0.11$, $P = .02$).

Received: December 1, 2016; **Revised:** February 18, 2017; **Accepted:** March 8, 2017

© The Author 2017. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

Conclusions: Largely irrespective of chemotherapy, breast cancer patients may encounter very subtle cognitive dysfunction, part of which is mediated by cancer-related post-traumatic stress. Further factors other than treatment side effects remain to be investigated.

Übersichtsartikel und Diskussionsbeiträge mit Titelseiten

- **Hermelink K** (2011): Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* **117**(5): 1103.
- **Hermelink K** (2015): Chemotherapy and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: The So-Called Chemo Brain. *Journal of the National Cancer Institute Monographs* **51**: 67–69.
- **Hermelink K, Buhner M and Harbeck N** (2016): Response. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **108**(8): djw049.
- **Hermelink K, Bühner M, Münzel K, Mahner S and Harbeck N** (2017): RE: Post-traumatic Stress as the Primary Cause for Cognitive Decline—Not the Whole Story, and Perhaps No Story at All. *JNCI Journal of the National Cancer Institute* **109**(10): djx147.

Acute and Late Onset Cognitive Dysfunction Associated With Chemotherapy in Women With Breast Cancer

Wefel et al claim to have found cognitive decline during and immediately after chemotherapy in 65% of breast cancer patients, and further cognitive deterioration in 61% of patients approximately 6 months later.¹ Is the reported evidence reliable?

The authors do not acknowledge any limitations despite the small sample size (42 participants), a high attrition rate (33%), and, most importantly, the lack of an appropriate control group.

The comparison of patients' results with published normative data is highly questionable if cognitive change across multiple time points is evaluated. Practice effects on first test repetitions are largely different due to sample characteristics and test-retest intervals,² and information regarding practice effects occurring on multiple test repetitions is missing for many tests. In the present study, test results of the second, third, and fourth assessments were corrected with a constant (ie, the practice effect observed at the first repetition of the test in a normative sample). This assumes that test performance linearly improves with the number of test repetitions. This expectation is unwarranted and even absurd. Let us assume it takes 70 seconds for a participant to complete the Trail Making Test Part B. If the results of subsequent repetitions of the test were all corrected by, for example, 10 seconds, the participant would be diagnosed with cognitive decline at the seventh repetition unless she performed the test in no time at all.

Moreover, the second and the third assessments were treated as 1 "acute interval" evaluation. If a patient demonstrated decline at 1 of these time points, apparently only the data of this assessment were considered. Thus, the authors selectively reported decline whereas improvement was under-reported. Furthermore, the multitude of Reliable Change Index analyses inflated the rate of false-positive results. Therefore, normal variability of test performance most likely was misclassified as decline in a substantial percentage of patients.³

There is evidence that most published research claims are false.⁴ Wefel et al have failed to take some essential precautions to safeguard against false findings.

REFERENCES

1. Wefel JS, Saleeba AK, Buzdar AU, Meyers CA. Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer*. 2010;116:3348-3356.
2. McCaffrey RJ, Duff K, Westervelt HJ. *Practitioner's Guide to Evaluating Change with Neuropsychological Assessment Instruments*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2000.
3. Maruff P, Falleti MG, Collie A. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma. Results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer*. 2004;101:2143-2144; author reply 2144-2145.
4. Ioannidis JP. Why most published research findings are false. *PLoS Med*. 2005;2:e124.

Kerstin Hermelink, PhD
Department of Gynecology and Obstetrics
Ludwig Maximilian University of Munich
Munich, Germany

DOI: 10.1002/cncr.25708, Published online: October 19, 2010 in Wiley Online Library (wileyonlinelibrary.com)

Reply to Acute and Late Onset Cognitive Dysfunction Associated With Chemotherapy in Women With Breast Cancer

We appreciate Dr. Hermelink's interest in our article¹ and her passionate pursuit of the "truth" regarding chemotherapy-associated cognitive dysfunction, although she suggests that truth is unlikely to be found because "most published research claims are false." We concede that our study did not provide all the answers on this issue. Nevertheless, we are confident that we were dispassionate in our analysis and interpretation and attempted to "safeguard against false findings." Dr. Hermelink asserts that we did not acknowledge "any limitations." However, in the Discussion section, we indeed acknowledged small sample size, the marginal significance level of some analyses, and the use of a single control sample as limitations, and encouraged additional investigations to replicate these findings in larger samples.

Although the practice effect-adjusted analysis we used is imperfect, Dr. Hermelink's example reflects a misunderstanding of its application in our study: 1) the practice effect adjustment is applied to each subsequent time

Chemotherapy and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: The So-Called Chemo Brain

Kerstin Hermelink

Affiliation of author: Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, CCCLMU University of Munich, Munich, Germany.

Correspondence to: Kerstin Hermelink, Ph.D., MSc, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, Marchioninistrasse 15, München 81377, Germany (e-mail: kerstin.hermelink@med.uni-muenchen.de).

Abstract

Self-perceived problems of cognitive functioning after treatment for early-stage breast cancer have the potential to substantially affect the lives of patients. In the past two decades, neuropsychological studies have accumulated evidence of corresponding cognitive deficits that have mostly been attributed to neurotoxic effects of chemotherapy. Nevertheless, observations of impaired cognitive functioning already before the start of adjuvant or neoadjuvant chemotherapy question the singular role of chemotherapy for the causation of these deficits. The divergence between mostly subtle neuropsychological deficits and often dramatic subjective cognitive complaints as well as the lack of association between both in the majority of studies present an unsolved puzzle. Recent investigations that include brain imaging have begun to yield tentative answers in this regard. The present review aims at briefly summarizing and integrating the current evidence from clinical studies for purposes of patient counseling.

After treatment for breast cancer, many patients complain of impaired memory, attention, speed of processing, word finding, and other basic cognitive functions (1), which they and researchers alike have generally assumed reflected the neurotoxicity of chemotherapy. Starting in the mid-1990s, a series of neuropsychological studies assessed cognitive function in breast cancer patients who had received chemotherapy. These studies consistently found that a subgroup of patients showed lower than expected cognitive performance on the neuropsychological tests (2). Thus, after about 10 years of research, the detrimental effects of chemotherapy on cognitive functioning seemed to be confirmed beyond any reasonable doubt. However, all first-generation studies were of cross-sectional design, so results of ongoing prospective, longitudinal studies were eagerly awaited, with the expectation they would clarify important details and further corroborate the growing body of evidence. As of 2004, when prospective data finally began to emerge, something quite surprising happened instead—the concept of “chemo brain” was rattled.

First of all, many of the prospective studies found cognitive deficits already before the initiation of adjuvant chemotherapy. Because baseline assessments typically were done postsurgically, these deficits may have been transient, induced by surgery and general anesthesia. However, in two studies where baseline

status was assessed before neoadjuvant chemotherapy, cognitive deficits were seen in 21% (3) and 30% (4) of patients with as yet untreated breast cancer. Such strong evidence of pre-treatment cognitive deficits rendered most findings from the first-round cross-sectional studies obsolete. Presumably, pre-existing cognitive deficits had been misattributed to chemotherapy effects in past investigations (5).

Secondly, several prospective studies, including methodologically sound large-scale studies (6,7), found no evidence of cognitive deterioration in chemotherapy patients. In the majority of prospective studies, nevertheless, some rather subtle cognitive change has indeed been observed, usually in a limited subset of cognitive domains. Generally, a minority of 15%–25% of patients seemed to be affected (8), with much higher rates (up to 61%) (9) sporadically reported. A recent meta-analysis of the neuropsychological studies concluded that at least 6 months after cessation of a standard chemotherapy regimen for breast cancer, cognitive deficits are on average “small in magnitude and limited to the domains of verbal ability and visuospatial ability” (10).

The prospective second-generation neuropsychological studies thus challenge the concept of “chemo brain” in a two-fold way. They raise the question whether chemotherapy is truly the principal cause of cognitive deficits in this setting. Other

Response

Kerstin Hermelink, Markus Bühner, Nadia Harbeck

Affiliations of authors: Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, CCCLMU University Hospital of Munich, Munich, Germany (KH, NH); Department of Psychology, Division of Psychological Methods and Assessment, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany (MB)

Correspondence to: Kerstin Hermelink, PhD, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, Marchioninistr. 15, D-81377 München, Germany (e-mail: kerstin.hermelink@med.uni-muenchen.de).

We hope that our recent article on cancer-related cognitive impairment inspires discussion; therefore, we are very happy about the correspondence by Dr Sepehry and colleagues, who suggest considering microbleeds caused by chemotherapy as a possible mechanism behind cognitive dysfunction in cancer patients. We thank them for their contribution, albeit our results point in a completely different direction: Cancer-related cognitive impairment may be largely caused by psychological factors; moreover, its extent may have been overestimated in many studies because of methodological shortcomings.

Cognitive impairment has been observed independently of receipt of chemotherapy (1) in adult cancer patients. Having non-central nervous system cancer alone seems to be associated with some risk of cognitive impairment. From the largest study in this field to date, Vardy and colleagues very recently reported dramatically elevated rates of cognitive impairment in patients with colorectal cancer, irrespective of chemotherapy administration (2,3). We investigated whether cancer-related cognitive impairment is attributable to the potentially traumatic stress of being diagnosed with cancer. Stress and cognitive functioning are closely linked, and post-traumatic stress has been found to affect not only brain functioning but also brain structure (4). Our hypothesis was confirmed; however, we are even more intrigued by the fact that the observed differences of cognitive performance between the newly diagnosed breast cancer patients and the noncancer controls were only minimal.

Presumably, methodological issues are at the bottom of these contrasting findings. Most importantly, the choice of an appropriate comparison group is obviously crucial for the results.

It is well known that healthy individuals are more prone to participate in studies (5). The healthy volunteer effect certainly pertains to cancer patients, too, but may even be more pronounced in noncancer control subjects and normative samples predominantly self-selected from a very large group of eligible individuals. These volunteers may be particularly healthy in many social, mental, and emotional respects. In contrast, for cancer patients who are personally invited by their physicians,

the threshold for participation may be low enough to be crossed also by those who are less open-minded, interested, and confident. Thus, cancer patients and their comparison groups, although apparently well matched, may systematically differ in inconspicuous features.

To minimize selection bias in our study, only a limited number of individuals were eligible for the control group (briefly, women who had undergone routine breast imaging with negative result at participating institutions), and they were enrolled by the same procedures as the breast cancer patients. Had we instead relied on data from normative samples, we would have reported completely different findings: The cancer patients performed worse than published norms on a number of tests; however, the control subjects also did. Both groups showed almost exactly the same deviations from the test norms.

We are therefore concerned that part of the evidence of cancer-related cognitive impairment, including previous work by our group (6), is compromised by methodological artifacts. In our view, it is time to ask whether any cancer-specific cognitive impairment—beyond the consequences of stress and life disruption concomitant with cancer—exists at all.

References

1. Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, et al. A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Front Oncol.* 2015;5:59.
2. Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, et al. Cognitive function in patients with colorectal cancer who do and do not receive chemotherapy: a prospective, longitudinal, controlled study. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4085–4092.
3. Vardy J, Dhillon HM, Pond GR, et al. Cognitive function and fatigue after diagnosis of colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2014;25(12):2404–2412.
4. Bremner JD. Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006;8(4):445–461.
5. Pinsky PF, Miller A, Kramer BS, et al. Evidence of a healthy volunteer effect in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am J Epidemiol.* 2007;165(8):874–881.
6. Hermelink K, Untch M, Lux MP, et al. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer.* 2007;109(9):1905–1913.

Received: February 2, 2016; Accepted: February 17, 2016

© The Author 2016. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

CORRESPONDENCE

RE: Post-traumatic Stress as the Primary Cause for Cognitive Decline—Not the Whole Story, and Perhaps No Story at All

Kerstin Hermelink, Markus Bühner, Karin Münzel, Sven Mahner, Nadia Harbeck

Affiliations of authors: Breast Center, Department of Gynecology and Obstetrics, CCCLMU University Hospital of Munich, Munich, Germany (KH, SM, NH); Department of Psychology, Division of Psychological Methods and Assessment, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany (MB); Department of Psychology, Division of Neuropsychology, Ludwig Maximilian University of Munich, Munich, Germany (KM)

Correspondence to: Kerstin Hermelink, PhD, Klinik und Poliklinik für Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Klinikum der Universität München, Marchioninstr. 15, D-81377 München, Germany (e-mail: kerstin.hermelink@med.uni-muenchen.de).

We would like to comment on the editorial (1) accompanying our recent article in the Journal, written by our esteemed colleagues Sanne B. Schagen and Jeffrey S. Wefel. We welcome the opportunity to discuss some issues raised in the editorial regarding both the current and previous studies from our group (2,3) that we feel need clarification and further consideration.

We are strongly criticized for combining commission errors and omission errors on the Go/Nogo test—according to the editorialists, “both secondary outcomes measuring errors on a reaction time test”—in a Go/Nogo error score. We wish to point out that commission errors and omission errors are not secondary but primary outcomes of the Go/Nogo, a test of self-regulation (4), and that the exact score used in our analyses—combined commission and omission errors on the Go/Nogo test of the *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung* (TAP) (5)—was validated in German breast cancer patients (6). As an aside, the literature on cancer-related cognitive dysfunction is full of combined scores like domain-specific and overall cognitive function scores, for understandable reasons, and we used an overall score ourselves. Between studies, there is considerable variation in the composition of measures that go into these scores, and the vast majority of them have never been validated.

The editorialists allege that we created a variable “termed ‘degree of PTSD.’” This obscure term is quoted six times in the editorial although it does not appear in either of our articles. The variable that was used to measure the burden of post-traumatic stress was (number of) PTSD symptoms.

As correctly stated in the editorial, PTSD symptoms were assessed with clinical diagnostics based on a validated interview (7). Contrary to the editorialists’ claims, the interview is suited to diagnose symptoms, as stated in its manual: “The Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID) is a semi-structured clinical interview to assess symptoms, syndromes, and diagnoses” (page 4, translation by K. Hermelink). We would further like to note that the stopping rules, which we disregarded to allow a full assessment of PTSD symptoms, do not contribute to the interview’s validity but are intended to save time if the interviewer is interested in diagnoses.

We are accused of ignoring that in our study “overall cognitive decline is not mediated by PTSD.” In fact, we saw mediation of overall cognitive change by PTSD symptoms (effect of cancer without mediation, $P = .04$; with mediation, $P = .07$), but the mediation effect was not statistically significant (bootstrapped 95% confidence interval = -0.06 to 0.03), probably because of a lack of power. We did observe and report statistically significant bivariate associations of age- and education-corrected overall cognitive change at T3 with PTSD symptoms at T3 as well as T2 ($P = .001$ and $P = .002$, respectively).

Finally, the editorialists’ statement that “Hermelink et al. start out...asserting that it is very ‘unlikely that (PTSD) does not impact the brain’” is a misquotation. The sentence reads, “It seems very unlikely that distress, sleep problems, and prolonged sick leave, among other factors associated with having cancer, do not impact the brain” (2).

Received: May 27, 2017; Accepted: June 23, 2017

© The Author 2017. Published by Oxford University Press. All rights reserved. For Permissions, please e-mail: journals.permissions@oup.com.

Weitere Publikationen von Kerstin Hermelink

Originalarbeiten

- Gratz M, Stavrou S, Kuhn C, Hofmann S, **Hermelink K**, Heidegger H, Hutter S, Mayr D, Mahner S, Jeschke U, Vattai A (2018): Dopamine synthesis and dopamine receptor expression are disturbed in recurrent miscarriages. *Endocrine Connections* **7**(5): 727–738.
- Maximiliane Burgmann, **Kerstin Hermelink**, Alex Farr, Friederike van Meegen, Annika Heiduschk, Jutta Engel, Thomas Kolben, Tom Degenhardt, Nina Ditsch, Sven Mahner, Nadia Harbeck, Rachel Würstlein (2018): Evaluation of Reproductive Concerns and Biographical Impact of Breast Cancer in Young Patients. *Breast Care* **13**(2): 126–130.
- Semmlinger A, von Schoenfeldt V, Wolf V, Meuter A, Kolben TM, Kolben T, Zeder-Goess C, Weis F, Gallwas J, Wuerstlein R, **Hermelink K**, Schmoeckel E, Harbeck N, Mayr D, Mahner S, Jeschke U, Ditsch N (2018): EP3 (prostaglandin E2 receptor 3) expression is a prognostic factor for progression-free and overall survival in sporadic breast cancer. *BMC Cancer* **18**(1):431.
- Stavrou S, Gratz M, Tremmel E, Kuhn C, Hofmann S, Heidegger H, Peryanova M, **Hermelink K**, Hutter S, Toth B, Mayr D, Mahner S, Jeschke U, Vattai A (2018): TAAR1 induces a disturbed GSK3 β phosphorylation in recurrent miscarriages through the ODC. *Endocrine Connections* **7**(2):372–384.
- Vattai A, Cavallès V, Sixou S, Beyer S, Kuhn C, Peryanova M, Heidegger H, **Hermelink K**, Mayr D, Mahner S, Dannecker C, Jeschke U, Kost B (2017): Investigation of RIP140 and LCoR as independent markers for poor prognosis in cervical cancer. *Oncotarget* **8**(62):105356–105371.
- Vattai A, Akyol E, Kuhn C, Hofmann S, Heidegger H, von Koch F, **Hermelink K**, Wuerstlein R, Harbeck N, Spitzweg C, Toth B, Mahner S, Jeschke U, Ditsch N (2017): Increased TAAR1 expression is associated with a positive survival rate in patients with malignant breast cancer. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* **143**(9):1637–1647.
- **Hermelink K**, Höhn H, Hasmüller S, Gallwas J, Härtl K, Würstlein R, Köhm J (2014): Brief distress screening in clinical practice: does it help to effectively allocate psychooncological support to female cancer inpatients? *Breast Care* **9**(2), 129–133.

- Ochsenkühn R, **Hermelink K**, Clayton A, von Schönfeld V, Gallwas, J, Ditsch, N, Rogenhofer N, Kahlert S (2011): Menopausal status in breast cancer patients with past chemotherapy determines long-term hypoactive sexual desire disorder. *Journal of Sexual Medicine* **8**(5):1486–1494.

Kasuistiken

- **Hermelink K** (2012): Listening: reflections on a series of counseling sessions. *Journal of Clinical Oncology* **30**(5): 558–559.

Übersichtsartikel

- Georges B, **Hermelink K**, Untch M, Hepp H (2004): Aktuelle Kontroverse der Hormonersatztherapie. *Gynäkologisch–geburtshilfliche Rundschau* **44**(2): 63–68.
- Untch M, Ditsch N, **Hermelink K** (2007): Immunotherapy: new options in breast cancer treatment. *Expert Review of Anticancer Therapy* **3**(3):403–408.

Buchkapitel

- Köhm J, Härtl K, Haidinger R, **Hermelink K**, Riedner C (2015): Psychoonkologie in der Therapie des Mammakarzinoms. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 15. Aufl., 241–263.
- Wenz F, Welzel G, **Hermelink K** (2014): Gedächtnisstörungen nach Strahlen- und Chemotherapie. In: Bartsch T, Falkai P (Hrsg.): Gedächtnisstörungen. Diagnostik und Rehabilitation. Springer Verlag, 300–312.
- **Hermelink K** (2013): Chemobrain? – Kognitive Beeinträchtigungen im Zusammenhang mit Erkrankung und Therapie. In: Dorfmueller M, Dietzfelbinger H (Hrsg.): Psychoonkologie. Diagnostik – Methoden – Therapieverfahren – Fachspezifische Aspekte. Elsevier, Urban & Fischer Verlag München, 79–82.
- Härtl K, Haidinger R, **Hermelink K**, Köhm J, Riedner C (2013): Psychoonkologische Gesichtspunkte. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 14. Aufl., 220–241.

- Riedner C, Bartens S, Beinert T, Haidinger R, Härtl K, **Hermelink K**, Köhm J (2011): Psychoonkologische Gesichtspunkte. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 13. Aufl., 225–242.
- Riedner C, Bartens S, Beinert T, Härtl K, Haidinger R, **Hermelink K**, Köhm J (2009): Psychoonkologische Gesichtspunkte. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 12. Aufl., 222–240.
- **Hermelink K** (2009): Gibt es eine Krebspersönlichkeit? In: Tumorzentrum München (Hrsg.): Manual Psychoonkologie. W. Zuckschwerdt Verlag München, 3. Aufl., 73–76.
- **Hermelink K** (2009): Chemotherapie und kognitive Funktionen. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): Manual Psychoonkologie. W. Zuckschwerdt Verlag München, 3. Aufl., 155–158.
- Faller H, **Hermelink K** (2008): Krankheitsbewältigung. Stichworte für den ärztlichen Umgang mit den psychischen Aspekten von Brustkrebs. In: Untch M., Sittek H (Hrsg.): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art 2008. W. Zuckschwerdt Verlag München, 5. Auflage, 387–399.
- **Hermelink K** (2008): Chemobrain? – Kognitive Störungen nach Chemotherapie. In: Dorfmueller M, Dietzfelbinger H (Hrsg.): Psychoonkologie. Diagnostik – Methoden – Therapieverfahren – Fachspezifische Aspekte. Elsevier, Urban & Fischer Verlag München, 67–69.
- Haidinger R, Härtl K, **Hermelink K**, Köhm J, Riedner C (2007): Psychoonkologische Gesichtspunkte. In: Tumorzentrum München (Hrsg.): Manual Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge. W. Zuckschwerdt Verlag München, 11. Aufl., 205–215.
- Gießelmann B, Kimmig R, **Hermelink K**, Rühl I, Kahlert S, Bauerfeind I, Untch M, Hepp H (2004): Hormonelle Substitution und Mammakarzinom. In: Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Reiser M, Hepp H (Hrsg.): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art 2004. W. Zuckschwerdt Verlag München, 4. Aufl., 730–750.

- Faller H, **Hermelink K** (2004): Krankheitsbewältigung. Stichworte für den ärztlichen Umgang mit den psychischen Aspekten von Brustkrebs. In: Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Reiser M, Hepp H (Hrsg.): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art 2004. W. Zuckschwerdt Verlag München, 4. Aufl., 730–750.
- **Hermelink K** (2004): "Chemobrain" – Verluste kognitiver Leistungsfähigkeit nach Therapie eines Mammakarzinoms? In: Untch M, Sittek H, Bauerfeind I, Reiser M, Hepp H (Hrsg.): Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms, State of the Art 2004. W. Zuckschwerdt Verlag München, 4. Aufl., 708–721.

Sonstige Veröffentlichungen

- Amoroso V, Generali D, Buchholz T, Cristofanilli M, Pedersini R, Curigliano G, Daidone MG, Di Cosimo S, Dowsett M, Fox S, Harris AL, Makris A, Vassalli L, Ravelli A, Cappelletti MR, Hatzis C, Hudis CA, Pedrazzoli P, Sapino A, Semiglazov V, Von Minckwitz G, Simoncini EL, Jacobs MA, Barry P, Kühn T, Darby S, **Hermelink K**, Symmans F, Gennari A, Schiavon G, Dogliotti L, Berruti A, and Bottini A (2015): International Expert Consensus on Primary Systemic Therapy in the Management of Early Breast Cancer: Highlights of the Fifth Symposium on Primary Systemic Therapy in the Management of Operable Breast Cancer, Cremona, Italy (2013). *Journal of the National Cancer Institute Monographs* **51**: 90–96.
- **Hermelink K**, Berndt U, Haidinger H (2015): Alleviating the Breast Cancer Experience: A Plea for Psycho–Oncology (Editorial). *Breast Care* **10**(2):82–3.
- Härtl K, **Hermelink K** (2013): Onkologie interdisziplinär. Psychoonkologische Ansätze – Bedeutung für die gynäkologische Onkologie? *Geburtshilfe und Frauenheilkunde* **73**(10): 992–995.
- **Hermelink K** (2012): Kontroversen um das "Chemobrain". *Deutsche Zeitschrift für Onkologie* **44**(2):48–54.
- **Hermelink K** (2011): Chemobrain – Phänomen mit vielen Fragezeichen. *Frauenarzt* **52**(12): 1192–1195.
- **Hermelink K**, Münzel K (2010): Phantom Chemobrain. *Gehirn&Geist* (5): 56–61.
- **Hermelink K**, Münzel K (2009): Do treatment–induced hormonal changes affect breast cancer patients' cognitive function? Results of a prospective multicenter study. *The American Journal of Hematology / Oncology* **8**(6): 297–300.

- **Hermelink K, Heußner P (2009):** Angemerkt! Ab in die Mottenkiste. Warum wir die Idee einer Krebspersönlichkeit endlich ad acta legen sollten. *Gehirn&Geist* (10): 7.
- **Hermelink K (2007):** Chemo Brain? Cognitive function in breast cancer patients receiving preoperative chemotherapy – results of a prospective multicenter study. *The American Journal of Hematology / Oncology* 6(9): 501–504.
- **Münzel K, Hermelink K (2005):** Führt Chemotherapie zum „Chemobrain“? Therapie des Mammakarzinoms und kognitive Leistungsfähigkeit. *Verhaltenstherapie und Verhaltensmedizin* 26(4): 470–486.
- **Hermelink K, Untch M (2004):** Primäre systemische (neoadjuvante) Chemotherapie beim Mammakarzinom. *InFoOnkologie* 7(2): 120–124.

Literaturverzeichnis

Abbey G, Thompson SB, Hickish T and Heathcote D (2015): A meta-analysis of prevalence rates and moderating factors for cancer-related post-traumatic stress disorder. *Psychooncology* **24**(4): 371–381.

Agrawal K, Onami S, Mortimer JE and Pal SK (2010): Cognitive changes associated with endocrine therapy for breast cancer. *Maturitas* **67**(3): 209–214.

Ahles TA, Silberfarb PM, Herndon J, 2nd, Maurer LH, Kornblith AB, Aisner J, Perry MC, Eaton WL, Zacharski LL, Green MR and Holland JC (1998): Psychologic and neuropsychologic functioning of patients with limited small-cell lung cancer treated with chemotherapy and radiation therapy with or without warfarin: a study by the Cancer and Leukemia Group B. *J Clin Oncol* **16**(5): 1954–1960.

Ahles TA and Saykin AJ (2007): Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* **7**(3): 192–201.

Ahles TA, Saykin AJ, McDonald BC, Furstenberg CT, Cole BF, Hanscom BS, Mulrooney TJ, Schwartz GN and Kaufman PA (2008): Cognitive function in breast cancer patients prior to adjuvant treatment. *Breast Cancer Res Treat* **110**(1): 143–152.

Ahles TA (2012): Brain vulnerability to chemotherapy toxicities. *Psychooncology* **21**(11): 1141–1148.

Ahles TA and Hurria A (2018): New Challenges in Psycho-Oncology Research IV: Cognition and cancer: Conceptual and methodological issues and future directions. *Psychooncology* **27**(1): 3–9.

Aupperle RL, Allard CB, Grimes EM, Simmons AN, Flagan T, Behrooznia M, Cissell SH, Twamley EW, Thorp SR, Norman SB, Paulus MP and Stein MB (2012): Dorsolateral prefrontal cortex activation during emotional anticipation and neuropsychological performance in posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* **69**(4): 360–371.

Bender CM, Sereika SM, Berga SL, Vogel VG, Brufsky AM, Paraska KK and Ryan CM (2006): Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psychooncology* **15**(5): 422–430.

Bernstein LJ, McCreath GA, Komeylian Z and Rich JB (2017): Cognitive impairment in breast cancer survivors treated with chemotherapy depends on control group type and

cognitive domains assessed: A multilevel meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* **83**: 417–428.

Boyette-Davis JA and Fuchs PN (2009): Differential effects of paclitaxel treatment on cognitive functioning and mechanical sensitivity. *Neurosci Lett* **453**(3): 170–174.

Boykoff N, Moieni M and Subramanian SK (2009): Confronting chemobrain: an in-depth look at survivors' reports of impact on work, social networks, and health care response. *J Cancer Surviv* **3**(4): 223–232.

Brandes D, Ben-Schachar G, Gilboa A, Bonne O, Freedman S and Shalev AY (2002): PTSD symptoms and cognitive performance in recent trauma survivors. *Psychiatry Res* **110**(3): 231–238.

Bray VJ, Dhillon H and Vardy D (2018 ahead of print): Systematic review of self-reported cognitive function in cancer patients following chemotherapy treatment. *Journal of Cancer Survivorship*: doi.org/10.1007/s11764-018-0692-x.

Bremner JD (2006): Traumatic stress: effects on the brain. *Dialogues Clin Neurosci* **8**(4): 445–461.

Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M, Bunston T and Tannock IF (2000): Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* **18**(14): 2695–2701.

Buwalda B and Schagen SB (2013): Is basic research providing answers if adjuvant anti-estrogen treatment of breast cancer can induce cognitive impairment? *Life Sci* **93**(17): 581–588.

Campbell DT and Fiske DW (1959): Convergent and discriminant validation by the multitrait-multimethod matrix. *Psychol Bull* **56**(2): 81–105.

Castellon SA, Ganz PA, Bower JE, Petersen L, Abraham L and Greendale GA (2004): Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol* **26**(7): 955–969.

Cimprich B, Reuter-Lorenz P, Nelson J, Clark PM, Therrien B, Normolle D, Berman MG, Hayes DF, Noll DC, Peltier S and Welsh RC (2010): Prechemotherapy alterations in brain function in women with breast cancer. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* **32**(3): 324–331.

Clouston SA, Kotov R, Pietrzak RH, Luft BJ, Gonzalez A, Richards M, Ruggiero CJ, Spiro A, 3rd and Bromet EJ (2016): Cognitive impairment among World Trade Center responders:

Long-term implications of re-experiencing the 9/11 terrorist attacks. *Alzheimers Dement (Amst)* **4**: 67–75.

Collins B, Mackenzie J and Kyremanteng C (2013): Study of the cognitive effects of chemotherapy: Considerations in selection of a control group. *J Clin Exp Neuropsychol* **35**(4): 435–444.

Collins B, Paquet L, Dominelli R, White A and MacKenzie J (2017): Metamemory function in chemotherapy-treated patients with breast cancer: an explanation for the dissociation between subjective and objective memory measures? *Psychooncology* **26**(1): 109–117.

de Ruyter MB, Reneman L, Boogerd W, Veltman DJ, van Dam FS, Nederveen AJ, Boven E and Schagen SB (2011): Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Hum Brain Mapp* **32**(8): 1206–1219.

Debess J, Riis JO, Pedersen L and Ewertz M (2009): Cognitive function and quality of life after surgery for early breast cancer in North Jutland, Denmark. *Acta Oncol* **48**(4): 532–540.

Debess J, Riis JO, Engebjerg MC and Ewertz M (2010): Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* **121**(1): 91–100.

Deprez S, Amant F, Yigit R, Porke K, Verhoeven J, Van den Stock J, Smeets A, Christiaens MR, Leemans A, Van Hecke W, Vandenberghe J, Vandebulcke M and Sunaert S (2011): Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Hum Brain Mapp* **32**(3): 480–493.

Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA, Schmitt FA, Munster P and Jacobsen PB (2005): Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer* **104**(11): 2499–2507.

ElBeltagy M, Mustafa S, Umka J, Lyons L, Salman A, Chur-yoe GT, Bhalla N, Bennett G and Wigmore PM (2010): Fluoxetine improves the memory deficits caused by the chemotherapy agent 5-fluorouracil. *Behav Brain Res* **208**(1): 112–117.

Falleti MG, Sanfilippo A, Maruff P, Weih L and Phillips KA (2005): The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn* **59**(1): 60–70.

Fardell JE, Vardy J, Shah JD and Johnston IN (2012): Cognitive impairments caused by oxaliplatin and 5-fluorouracil chemotherapy are ameliorated by physical activity. *Psychopharmacology (Berl)* **220**(1): 183–193.

Fernandez AL and Marcopulos BA (2008): A comparison of normative data for the Trail Making Test from several countries: equivalence of norms and considerations for interpretation. *Scand J Psychol* **49**(3): 239–246.

Francati V, Vermetten E and Bremner JD (2007): Functional neuroimaging studies in posttraumatic stress disorder: review of current methods and findings. *Depress Anxiety* **24**(3): 202–218.

Fremouw T, Fessler CL, Ferguson RJ and Burguete Y (2012): Preserved learning and memory in mice following chemotherapy: 5-Fluorouracil and doxorubicin single agent treatment, doxorubicin–cyclophosphamide combination treatment. *Behav Brain Res* **226**(1): 154–162.

Fremouw T, Fessler CL, Ferguson RJ and Burguete Y (2012): Recent and remote spatial memory in mice treated with cytosine arabinoside. *Pharmacol Biochem Behav* **100**(3): 451–457.

Gandal MJ, Ehrlichman RS, Rudnick ND and Siegel SJ (2008): A novel electrophysiological model of chemotherapy-induced cognitive impairments in mice. *Neuroscience* **157**(1): 95–104.

Ganz PA, Kwan L, Castellon SA, Oppenheim A, Bower JE, Silverman DH, Cole SW, Irwin MR, Ancoli-Israel S and Belin TR (2013): Cognitive complaints after breast cancer treatments: examining the relationship with neuropsychological test performance. *J Natl Cancer Inst* **105**(11): 791–801.

Ganz PA, Petersen L, Castellon SA, Bower JE, Silverman DH, Cole SW, Irwin MR and Belin TR (2014): Cognitive Function After the Initiation of Adjuvant Endocrine Therapy in Early-Stage Breast Cancer: An Observational Cohort Study. *J Clin Oncol* **32**(31): 3559–3567.

Gelman A and Loken E (2013). The garden of forking paths: Why multiple comparisons can be a problem, even when there is no "fishing expedition" or "p-hacking" and the research hypothesis was posited ahead of time. Technical report, Department of Statistics, Columbia University, URL: http://www.stat.columbia.edu/~gelman/research/unpublished/p_hacking.pdf, assessed 30.12.2016.

Hedayati E, Schedin A, Nyman H, Alinaghizadeh H and Albertsson M (2011): The effects of breast cancer diagnosis and surgery on cognitive functions. *Acta Oncol* **50**(7): 1027–1036.

Hermelink K, Untch M, Lux MP, Kreienberg R, Beck T, Bauerfeind I and Munzel K (2007): Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* **109**(9): 1905–1913.

Hermelink K, Henschel V, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP and Munzel K (2008): Short-term effects of treatment-induced hormonal changes on cognitive function in breast cancer patients: results of a multicenter, prospective, longitudinal study. *Cancer* **113**(9): 2431–2439.

Hermelink K, Kuchenhoff H, Untch M, Bauerfeind I, Lux MP, Buhner M, Manitz J, Fensterer V and Munzel K (2010): Two different sides of 'chemobrain': determinants and nondeterminants of self-perceived cognitive dysfunction in a prospective, randomized, multicenter study. *Psychooncology* **19**(12): 1321–1328.

Hermelink K (2011): Acute and late onset cognitive dysfunction associated with chemotherapy in women with breast cancer. *Cancer* **117**(5): 1103; author reply 1103–1104.

Hermelink K (2015): Chemotherapy and Cognitive Function in Breast Cancer Patients: The So-Called Chemo Brain. *J Natl Cancer Inst Monogr* **2015**(51): 67–69.

Hermelink K, Voigt V, Kaste J, Neufeld F, Wuerstlein R, Buhner M, Munzel K, Rjosk-Dendorfer D, Grandl S, Braun M, von Koch FE, Hartl K, Hasmuller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P and Harbeck N (2015): Elucidating pretreatment cognitive impairment in breast cancer patients: the impact of cancer-related post-traumatic stress. *J Natl Cancer Inst* **107**(7): djv099.

Hermelink K, Buhner M and Harbeck N (2016): Response. *J Natl Cancer Inst* **108**(8): djw049.

Hermelink K, Buhner M, Munzel K, Mahner S and Harbeck N (2017): RE: Post-traumatic Stress as the Primary Cause for Cognitive Decline–Not the Whole Story, and Perhaps No Story at All. *J Natl Cancer Inst* **109**(10): djx147.

Hermelink K, Buhner M, Sckopke P, Neufeld F, Kaste J, Voigt V, Munzel K, Wuerstlein R, Ditsch N, Hellerhoff K, Rjosk-Dendorfer D, Braun M, von Koch FE, Hartl K, Hasmuller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P, Mahner S and Harbeck N (2017): Chemotherapy and Post-traumatic Stress in the Causation of Cognitive Dysfunction in Breast Cancer Patients. *J Natl Cancer Inst* **109**(10) djx057.

Herschbach P, Keller M, Knight L, Brandl T, Huber B, Henrich G and Marten-Mittag B (2004): Psychological problems of cancer patients: a cancer distress screening with a cancer-specific questionnaire. *Br J Cancer* **91**(3): 504–511.

Hu JX, Zhao H and Zhou HH (2010): False Discovery Rate Control With Groups. *J Am Stat Assoc* **105**(491): 1215–1227.

Hurria A, Rosen C, Hudis C, Zuckerman E, Panageas KS, Lachs MS, Witmer M, van Gorp WG, Fornier M, D'Andrea G, Moasser M, Dang C, Van Poznak C and Holland J (2006): Cognitive function of older patients receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a pilot prospective longitudinal study. *J Am Geriatr Soc* **54**(6): 925–931.

Hurria A, Somlo G and Ahles T (2007): Renaming "chemobrain". *Cancer Invest* **25**(6): 373–377.

Hutchinson AD, Hosking JR, Kichenadasse G, Mattiske JK and Wilson C (2012): Objective and subjective cognitive impairment following chemotherapy for cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev* **38**(7): 926–934.

Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y, Sugawara Y, Nakano T, Akechi T, Wada N, Imoto S, Murakami K and Uchitomi Y (2007): Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* **109**(1): 146–156.

Jacobs W, Das E and Schagen SB (2017): Increased cognitive problem reporting after information about chemotherapy-induced cognitive decline: The moderating role of stigma consciousness. *Psychol Health* **32**(1): 78–93.

Janelins MC, Heckler CE, Peppone LJ, Kamen C, Mustian KM, Mohile SG, Magnuson A, Kleckner IR, Guido JJ, Young KL, Conlin AK, Weiselberg LR, Mitchell JW, Ambrosone CA, Ahles TA and Morrow GR (2017): Cognitive Complaints in Survivors of Breast Cancer After Chemotherapy Compared With Age-Matched Controls: An Analysis From a Nationwide, Multicenter, Prospective Longitudinal Study. *J Clin Oncol* **35**(5): 506–514.

Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ and Miaskowski CA (2011): A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer* **19**(10): 1647–1656.

Jean-Pierre P, Winters PC, Ahles TA, Antoni M, Armstrong FD, Penedo F, Lipshultz SE, Miller TL and Fiscella K (2012): Prevalence of self-reported memory problems in adult cancer survivors: a national cross-sectional study. *J Oncol Pract* **8**(1): 30–34.

Jelinek L, Jacobsen D, Kellner M, Larbig F, Biesold KH, Barre K and Moritz S (2006): Verbal and nonverbal memory functioning in posttraumatic stress disorder (PTSD). *J Clin Exp Neuropsychol* **28**(6): 940–948.

Jenkins V, Shilling V, Deutsch G, Bloomfield D, Morris R, Allan S, Bishop H, Hodson N, Mitra S, Sadler G, Shah E, Stein R, Whitehead S and Winstanley J (2006): A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer* **94**(6): 828–834.

Jenkins VA, Ambrosine LM, Atkins L, Cuzick J, Howell A and Fallowfield LJ (2008): Effects of anastrozole on cognitive performance in postmenopausal women: a randomised, double-blind chemoprevention trial (IBIS II). *Lancet Oncol* **9**(10): 953–961.

Joly F, Giffard B, Rigal O, De Ruitter MB, Small BJ, Dubois M, LeFel J, Schagen SB, Ahles TA, Wefel JS, Vardy JL, Pancre V, Lange M and Castel H (2015): Impact of Cancer and Its Treatments on Cognitive Function: Advances in Research From the Paris International Cognition and Cancer Task Force Symposium and Update Since 2012. *J Pain Symptom Manage* **50**(6): 830–841.

Kaasa S, Olsnes BT and Mastekaasa A (1988): Neuropsychological evaluation of patients with inoperable non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy or radiotherapy. *Acta Oncol* **27**(3): 241–246.

Kesler SR, Bennett FC, Mahaffey ML and Spiegel D (2009): Regional Brain Activation during Verbal Declarative Memory in Metastatic Breast Cancer. *Clinical Cancer Research* **15**(21): 6665–6673.

Kesler SR, Kent JS and O'Hara R (2011): Prefrontal cortex and executive function impairments in primary breast cancer. *Arch Neurol* **68**(11): 1447–1453.

Kim JJ and Haller J (2007): Glucocorticoid hyper- and hypofunction: stress effects on cognition and aggression. *Ann N Y Acad Sci* **1113**: 291–303.

Kitayama N, Vaccarino V, Kutner M, Weiss P and Bremner JD (2005): Magnetic resonance imaging (MRI) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *J Affect Disord* **88**(1): 79–86.

Komaki R, Meyers CA, Shin DM, Garden AS, Byrne K, Nickens JA and Cox JD (1995): Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **33**(1): 179–182.

Koso M and Hansen S (2006): Executive function and memory in posttraumatic stress disorder: a study of Bosnian war veterans. *Eur Psychiatry* **21**(3): 167–173.

Lange M, Giffard B, Noal S, Rigal O, Kurtz JE, Heutte N, Levy C, Allouache D, Rieux C, Le Fel J, Daireaux A, Clarisse B, Veyret C, Barthelemy P, Longato N, Eustache F and Joly F

(2014): Baseline cognitive functions among elderly patients with localised breast cancer. *Eur J Cancer* **50**(13): 2181–2189.

Lee GD, Longo DL, Wang Y, Rifkind JM, Abdul-Raman L, Mamczarz JA, Duffy KB, Spangler EL, Taub DD, Mattson MP and Ingram DK (2006): Transient improvement in cognitive function and synaptic plasticity in rats following cancer chemotherapy. *Clin Cancer Res* **12**(1): 198–205.

Lee PE, Tierney MC, Wu W, Pritchard KI and Rochon PA (2016): Endocrine treatment-associated cognitive impairment in breast cancer survivors: evidence from published studies. *Breast Cancer Res Treat* **158**(3): 407–420.

Lindner OC, Phillips B, McCabe MG, Mayes A, Wearden A, Varese F and Talmi D (2014): A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology* **28**(5): 726–740.

Long JM, Lee GD, Kelley-Bell B, Spangler EL, Perez EJ, Longo DL, de Cabo R, Zou S and Rapp PR (2011): Preserved learning and memory following 5-fluorouracil and cyclophosphamide treatment in rats. *Pharmacol Biochem Behav* **100**(1): 205–211.

Lopez Zunini RA, Scherling C, Wallis N, Collins B, MacKenzie J, Bielajew C and Smith AM (2013): Differences in verbal memory retrieval in breast cancer chemotherapy patients compared to healthy controls: a prospective fMRI study. *Brain Imaging Behav* **7**(4): 460–477.

Low CA, Kalinski P and Bovbjerg DH (2015): Neurocognitive Impairment as One Facet of Cancer-Related Sickness Behavior Symptoms *J Natl Cancer Inst* **107**(8): djv176.

Lyons L, ElBeltagy M, Bennett G and 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**(1): e30010.

McDonald BC, Conroy SK, Ahles TA, West JD and Saykin AJ (2012): Alterations in brain activation during working memory processing associated with breast cancer and treatment: a prospective functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Oncol* **30**(20): 2500–2508.

Mehlsen M, Pedersen AD, Jensen AB and Zachariae R (2009): No indications of cognitive side-effects in a prospective study of breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Psychooncology* **18**(3): 248–257.

Mehnert A and Koch U (2007): Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study. *Psychooncology* **16**(3): 181–188.

Mehnert A, Scherwath A, Schirmer L, Schleimer B, Petersen C, Schulz-Kindermann F, Zander AR and Koch U (2007): The association between neuropsychological impairment, self-perceived cognitive deficits, fatigue and health related quality of life in breast cancer survivors following standard adjuvant versus high-dose chemotherapy. *Patient Educ Couns* **66**(1): 108–118.

Mehnert A, Berg P, Henrich G and Herschbach P (2009): Fear of cancer progression and cancer-related intrusive cognitions in breast cancer survivors. *Psychooncology* **18**(12): 1273–1280.

O'Connor M, Christensen S, Jensen AB, Moller S and Zachariae R (2011): How traumatic is breast cancer? Post-traumatic stress symptoms (PTSS) and risk factors for severe PTSS at 3 and 15 months after surgery in a nationwide cohort of Danish women treated for primary breast cancer. *Br J Cancer* **104**(3): 419–426.

O'Farrell E, MacKenzie J and Collins B (2013): Clearing the air: a review of our current understanding of "chemo fog". *Curr Oncol Rep* **15**(3): 260–269.

O'Farrell E, Smith A and Collins B (2017): Objective-subjective disparity in cancer-related cognitive impairment: does the use of change measures help reconcile the difference? *Psychooncology* **26**(10): 1667–1674.

Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS, Green HJ, Chambers SK, Ownsworth T and Shum DH (2015): A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Front Oncol* **5**: 59.

Osborne JW and Overbay A (2008): Best Practices in Data Cleaning. How Outliers and "Fringeliers" Can Increase Error Rates and Decrease the Quality and Precision of Your Results. Best Practices in Quantitative Methods. Osborne JW. Thousand Oaks, California, Sage Publications, Inc.: 205–213.

Oxman TE and Silberfarb PM (1980): Serial cognitive testing in cancer patients receiving chemotherapy. *Am J Psychiatry* **137**(10): 1263–1265.

Paquet L, Verma S, Collins B, Chinneck A, Bedard M and Song X (2018): Testing a novel account of the dissociation between self-reported memory problems and memory performance in chemotherapy-treated breast cancer survivors. *Psychooncology* **27**(1): 171–177.

Patel SK, Wong AL, Wong FL, Breen EC, Hurria A, Smith M, Kinjo C, Paz IB, Kruper L, Somlo G, Mortimer JE, Palomares MR, Irwin MR and Bhatia S (2015): Inflammatory Biomarkers, Comorbidity, and Neurocognition in Women With Newly Diagnosed Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* **107**(8): djv131.

Phillips KA, Regan MM, Ribic K, Francis PA, Puglisi F, Bellet M, Spazzapan S, Karlsson P, Budman DR, Zaman K, Abdi EA, Domchek SM, Feng Y, Price KN, Coates AS, Gelber RD, Maruff P, Boyle F, Forbes JF, Ahles T, Fleming GF and Bernhard J (2016): Adjuvant ovarian function suppression and cognitive function in women with breast cancer. *Br J Cancer* **114**(9): 956–964.

Phillips KM, Jim HS, Small BJ, Laronga C, Andrykowski MA and Jacobsen PB (2012): Cognitive functioning after cancer treatment: A 3–year longitudinal comparison of breast cancer survivors treated with chemotherapy or radiation and noncancer controls. *Cancer* **118**(7): 1925–1932.

Pinsky PF, Miller A, Kramer BS, Church T, Reding D, Prorok P, Gelmann E, Schoen RE, Buys S, Hayes RB and Berg CD (2007): Evidence of a healthy volunteer effect in the prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial. *Am J Epidemiol* **165**(8): 874–881.

Pullens MJ, De Vries J and Roukema JA (2010): Subjective cognitive dysfunction in breast cancer patients: a systematic review. *Psychooncology* **19**(11): 1127–1138.

Rick O, Reuss–Borst M, Dauelsberg T, Hass H, Konig V, Caspari R, Gotz–Keil G, Pfitzner J, Kerschgens C, Fliessbach K and Hoppe C (2018 ahead of print): NeuroCog FX study: a multicenter cohort study on cognitive dysfunction in patients with early breast cancer. *Psychooncology*, doi: 10.1002/pon.4763.

Sato C, Sekiguchi A, Kawai M, Kotozaki Y, Nouchi R, Tada H, Takeuchi H, Ishida T, Taki Y, Kawashima R and Ohuchi N (2015): Postoperative Structural Brain Changes and Cognitive Dysfunction in Patients with Breast Cancer. *PLoS One* **10**(11): e0140655.

Schagen SB, van Dam FS, Muller MJ, Boogerd W, Lindeboom J and Bruning PF (1999): Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* **85**(3): 640–650.

Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, Mellenbergh GJ and van Dam FS (2006): Change in cognitive function after chemotherapy: a prospective longitudinal study in breast cancer patients. *J Natl Cancer Inst* **98**(23): 1742–1745.

Schagen SB and Vardy J (2007): Cognitive dysfunction in people with cancer. *Lancet Oncol* **8**(10): 852–853.

Schagen SB, Das E and Vermeulen I (2012): Information about chemotherapy-associated cognitive problems contributes to cognitive problems in cancer patients. *Psychooncology* **21**(10): 1132–1135.

Schagen SB and Wefel JS (2017): Post-traumatic Stress as the Primary Cause for Cognitive Decline–Not the Whole Story, and Perhaps No Story at All. *J Natl Cancer Inst* **109**(10): dx091.

Scheiner DL, Keilp J, Mindt MR, Burke AK, Oquendo MA and Mann JJ (2014): Verbal learning deficits in posttraumatic stress disorder and depression. *J Trauma Stress* **27**(3): 291–298.

Scherling C, Collins B, Mackenzie J, Bielajew C and Smith A (2012): Prechemotherapy differences in response inhibition in breast cancer patients compared to controls: a functional magnetic resonance imaging study. *J Clin Exp Neuropsychol* **34**(5): 543–560.

Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B, Schirmer L, Fehlaue F, Kreienberg R, Metzner B, Thiel E, Zander AR, Schulz–Kindermann F and Koch U (2006): Neuropsychological function in high-risk breast cancer survivors after stem-cell supported high-dose therapy versus standard-dose chemotherapy: evaluation of long-term treatment effects. *Ann Oncol* **17**(3): 415–423.

Scherwath A, Poppelreuter M, Weis J, Schulz–Kindermann F, Koch U and Mehnert A (2008): [Psychometric evaluation of a neuropsychological test battery measuring cognitive dysfunction in cancer patients--recommendations for a screening tool]. *Fortschr Neurol Psychiatr* **76**(10): 583–593.

Schilder CM, Seynaeve C, Beex LV, Boogerd W, Linn SC, Gundy CM, Huizenga HM, Nortier JW, de Velde CJV, van Dam FS and Schagen SB (2010): Effects of Tamoxifen and Exemestane on Cognitive Functioning of Postmenopausal Patients With Breast Cancer: Results From the Neuropsychological Side Study of the Tamoxifen and Exemestane Adjuvant Multinational Trial. *Journal of Clinical Oncology* **28**(8): 1294–1300.

Schilder CM, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Beex LV, Gundy CM, Nortier JW, van de Velde CJ, van Dam FS and Schagen SB (2010): Cognitive functioning of postmenopausal breast cancer patients before adjuvant systemic therapy, and its association with medical and psychological factors. *Crit Rev Oncol Hematol* **76**(2): 133–141.

Schilder CM, Seynaeve C, Linn SC, Boogerd W, Gundy CM, Beex LV, van Dam FS and Schagen SB (2010): The impact of different definitions and reference groups on the prevalence of cognitive impairment: a study in postmenopausal breast cancer patients before the start of adjuvant systemic therapy. *Psychooncology* **19**(4): 415–422.

Schmidt JE, Beckjord E, Bovbjerg DH, Low CA, Posluszny DM, Lowery AE, Dew MA, Nutt S, Arvey SR and Rechis R (2016): Prevalence of perceived cognitive dysfunction in survivors of a wide range of cancers: results from the 2010 LIVESTRONG survey. *J Cancer Surviv* **10**(2): 302–311.

Schuitevoerder S, Rosen JW, Twamley EW, Ayers CR, Sones H, Lohr JB, Goetter EM, Fonzo GA, Holloway KJ and Thorp SR (2013): A meta-analysis of cognitive functioning in older adults with PTSD. *J Anxiety Disord* **27**(6): 550–558.

Seigers R, Schagen SB, Van Tellingen O and Dietrich J (2013): Chemotherapy-related cognitive dysfunction: current animal studies and future directions. *Brain Imaging Behav* **7**(4): 453–459.

Shaw ME, Moores KA, Clark RC, McFarlane AC, Strother SC, Bryant RA, Brown GC and Taylor JD (2009): Functional connectivity reveals inefficient working memory systems in post-traumatic stress disorder. *Psychiatry Res* **172**(3): 235–241.

Shelby RA, Golden-Kreutz DM and Andersen BL (2008): PTSD diagnoses, subsyndromal symptoms, and comorbidities contribute to impairments for breast cancer survivors. *J Trauma Stress* **21**(2): 165–172.

Shilling V, Jenkins V, Morris R, Deutsch G and Bloomfield D (2005): The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer—preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast* **14**(2): 142–150.

Shilling V, Jenkins V and Trapala IS (2006): The (mis)classification of chemo-fog – methodological inconsistencies in the investigation of cognitive impairment after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* **95**(2): 125–129.

Shilling V and Jenkins V (2007): Self-reported cognitive problems in women receiving adjuvant therapy for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs* **11**(1): 6–15.

Shucard JL, Cox J, Shucard DW, Fetter H, Chung C, Ramasamy D and Violanti J (2012): Symptoms of posttraumatic stress disorder and exposure to traumatic stressors are related to brain structural volumes and behavioral measures of affective stimulus processing in police officers. *Psychiatry Res* **204**(1): 25–31.

Silberfarb PM, Philibert D and Levine PM (1980): Psychosocial aspects of neoplastic disease: II. Affective and cognitive effects of chemotherapy in cancer patients. *Am J Psychiatry* **137**(5): 597–601.

Silverman DH, Dy CJ, Castellon SA, Lai J, Pio BS, Abraham L, Waddell K, Petersen L, Phelps ME and Ganz PA (2007): Altered frontocortical, cerebellar, and basal ganglia activity in

adjuvant-treated breast cancer survivors 5–10 years after chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat* **103**(3): 303–311.

Tager FA, McKinley PS, Schnabel FR, El-Tamer M, Cheung YK, Fang Y, Golden CR, Frosch ME, Habif U, Mulligan MM, Chen IS and Hershman DL (2010): The cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients: a controlled longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* **123**(1): 25–34.

Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA and Van Dam FS (2004): Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* **22**(11): 2233–2239.

Tchen N, Juffs HG, Downie FP, Yi QL, Hu H, Chemerynsky I, Clemons M, Crump M, Goss PE, Warr D, Tweedale ME and Tannock IF (2003): Cognitive function, fatigue, and menopausal symptoms in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol* **21**(22): 4175–4183.

Untch M, Fasching PA, Konecny GE, von Koch F, Conrad U, Fett W, Kurzeder C, Luck HJ, Stickeler E, Urbaczyk H, Liedtke B, Salat C, Harbeck N, Muller V, Schmidt M, Hasmuller S, Lenhard M, Schuster T, Nekljudova V, Lebeau A, Loibl S, von Minckwitz G and Arbeitsgemeinschaft Gynakologische Onkologie Pi (2011): PREPARE trial: a randomized phase III trial comparing preoperative, dose-dense, dose-intensified chemotherapy with epirubicin, paclitaxel and CMF versus a standard-dosed epirubicin/cyclophosphamide followed by paclitaxel +/- darbepoetin alfa in primary breast cancer--results at the time of surgery. *Ann Oncol* **22**(9): 1988–1998.

van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ, Boogerd W, vd Wall E, Droogleever Fortuyn ME and Rodenhuis S (1998): Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* **90**(3): 210–218.

Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF and Schagen SB (2008): Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* **19**(4): 623–629.

Vardy J, Dhillon HM, Pond GR, Rourke SB, Xu W, Dodd A, Renton C, Park A, Bekele T, Ringash J, Zhang H, Burkes R, Clarke SJ and Tannock IF (2014): Cognitive function and fatigue after diagnosis of colorectal cancer. *Ann Oncol* **25**(12): 2404–2412.

Vardy JL, Dhillon HM, Pond GR, Rourke SB, Bekele T, Renton C, Dodd A, Zhang H, Beale P, Clarke S and Tannock IF (2015): Cognitive Function in Patients With Colorectal Cancer Who Do and Do Not Receive Chemotherapy: A Prospective, Longitudinal, Controlled Study. *J Clin Oncol* **33**(34): 4085–4092.

Vearncombe KJ, Rolfe M, Andrew B, Pachana NA, Wright M and Beadle G (2011): Cognitive effects of chemotherapy-induced menopause in breast cancer. *Clin Neuropsychol* **25**(8): 1295–1313.

Voigt V, Neufeld F, Kaste J, Buhner M, Sckopke P, Wuerstlein R, Hellerhoff K, Sztrokay-Gaul A, Braun M, von Koch FE, Silva-Zurcher E, Hasmuller S, Bauerfeind I, Debus G, Herschbach P, Mahner S, Harbeck N and Hermelink K (2017): Clinically assessed posttraumatic stress in patients with breast cancer during the first year after diagnosis in the prospective, longitudinal, controlled COGNICARES study. *Psychooncology* **26**(1): 74–80.

Von Ah D, Habermann B, Carpenter JS and Schneider BL (2013): Impact of perceived cognitive impairment in breast cancer survivors. *Eur J Oncol Nurs* **17**(2): 236–241.

Von Ah D and Tallman EF (2014): Perceived Cognitive Function in Breast Cancer Survivors: Evaluating Relationships With Objective Cognitive Performance and Other Symptoms Using The Functional Assessment of Cancer Therapy Cognitive Scale (FACT-Cog). *J Pain Symptom Manage* **49**(4): 697–706.

Wefel JS, Lenzi R, Theriault R, Buzdar AU, Cruickshank S and Meyers CA (2004): 'Chemobrain' in breast carcinoma?: a prologue. *Cancer* **101**(3): 466–475.

Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL, Davis RN and Meyers CA (2004): The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer* **100**(11): 2292–2299.

Wefel JS, Vidrine DJ, Veramonti TL, Meyers CA, Marani SK, Hoekstra HJ, Hoekstra-Weebers JE, Shahani L and Gritz ER (2010): Cognitive impairment in men with testicular cancer prior to adjuvant therapy. *Cancer* **117**(1): 190–196.

Wefel JS, Vardy J, Ahles T and Schagen SB (2011): International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* **12**(7): 703–708.

Wieneke MH and Dienst ER (1995): Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology* **4**: 61–66.

Winocur G, Wojtowicz JM, Merkley CM and Tannock IF (2016): Environmental enrichment protects against cognitive impairment following chemotherapy in an animal model. *Behav Neurosci* **130**(4): 428–436.

Wittchen H, Zaudig M and Fydrich T (1997): SKID. Strukturiertes Klinisches Interview für DSM-IV. Achse I und II. Handanweisung. Göttingen, Hogrefe.

Danksagung

Ich danke Prof. Dr. med. Sven Mahner dafür, dass er der Psychoonkologie an seiner Klinik große Bedeutung und einen festen Platz einräumt, psychoonkologische Forschung beständig fördert und sich sehr für meine Habilitation eingesetzt hat.

Ich danke Prof. Dr. med. Nadia Harbeck für ihre zuverlässige Unterstützung, für den Rückhalt und die Bestärkung, die ich bei ihr immer gefunden habe.

Ich danke Prof. Martha Merrow, PhD, für die Freundlichkeit und Großzügigkeit, mit der sie an meiner Habilitation mitgewirkt hat.

Ich danke Prof. Dr. Udo Jeschke für die Hilfsbereitschaft, mit der er mich in allen Fragen zur Habilitation beraten hat, und für die Möglichkeit, an seinen Forschungsprojekten mitzuarbeiten.

Ich danke den Ärzten der beteiligten Studienzentren und ganz besonders Dr. med. Rachel Würstlein für ihre große Hilfe bei der Rekrutierung von Patientinnen und der Bereitstellung medizinischer Daten.

Ich danke Prof. Dr. Karin Münzel für ihre unschätzbare wichtige Beratung in allen neuropsychologischen Fragen und weit darüber hinaus.

Ich danke Prof. Dr. Markus Bühner und Dr. Philipp Sckopke für die wunderbare Zusammenarbeit bei den statistischen Analysen zur Studie Cognicares.

Ich danke meinen Mitarbeiterinnen Dipl.-Psych. Franziska Neufeld, Dr. Judith Kaste, Dr. Varinka Voigt und Dipl.-Psych. Katja Kliche für all ihr Engagement, ihre Sorgfalt und Zuverlässigkeit, für ihre Ideen und für die Tatkraft, mit der sie alle Probleme angepackt haben. Ich danke ihnen für die schöne Zeit der gemeinsamen Arbeit an unseren Projekten.

Ich danke der Deutschen Krebshilfe für die Förderung der Studie Cognicares. Ich danke den anonymen Gutachtern der Deutschen Krebshilfe für ihren Einsatz und für ihr Vertrauen.

Ich danke den Teilnehmerinnen der Studien Cogito und Cognicares, die völlig uneigennützig wiederholt viel Zeit und Mühe aufgewendet haben, um bei der Beantwortung einer wissenschaftlichen Fragestellung zu helfen.