

Chemobrain – zarys metodologii badań neuropsychologicznych nad dysfunkcjami poznawczymi po chemioterapii

Chemobrain – description of neuropsychological research methodology of cognitive dysfunctions after chemotherapy

Szymon Gołota, Alina Borkowska

Katedra i Zakład Neuropsychologii Klinicznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum w Bydgoszczy

Streszczenie

W artykule zaprezentowano problematykę zaburzeń poznawczych wywołanych chemioterapią u pacjentów onkologicznych (*chemotherapy induced cognitive impairment* – CICI), które nazywane są *chemobrain*. Omówiono elementy procesu badawczego: pytanie badawcze, zmienne, narzędzia pomiarowe, model badawczy, dobór próby z populacji, metody analizy statystycznej i interpretacji wyników. Artykuł stanowi ogólne wprowadzenie w problematykę CICI – definicję zjawiska i omówienie zagadnień metodologicznych.

Słowa kluczowe: *chemobrain*, chemioterapia, zaburzenia poznawcze, metodologia, neuropsychologia.

Abstract

In this paper the matter of chemotherapy induced cognitive impairment (CICI) in oncological patients so called “chemobrain” was described. The elements of research process was described: research questions, variables, measurement methods, research model, statistic methods and data interpretation. This paper obtain general introduction to the CICI problems – according to the methodological and definition of the problem.

Key words: chemobrain, chemotherapy, cognitive dysfunctions, methodology, neuropsychology.

Adres do korespondencji:

prof. Alina Borkowska, Katedra i Zakład Neuropsychologii Klinicznej, Uniwersytet Mikołaja Kopernika, Collegium Medicum w Bydgoszczy, ul. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, e-mail: alab@cm.umk.pl

WSTĘP

Chemobrain i *chemo-fog* to dwa najbardziej popularne określenia zjawiska osłabienia poznawczego spowodowanego chemioterapią w leczeniu nowotworów [1, 2]. W literaturze fachowej funkcjonuje kilka zbliżonych do siebie terminów odnoszących się do dysfunkcji poznawczych związanych z leczeniem cytostatykami. Mówi się o osłabieniu poznawczym wywołanym przez chemioterapię (*chemotherapy-induced cognitive impairment* – CICI) lub od niej zależnym (*chemotherapy-related cognitive impairment* – CRCI) [3, 4]. Niekiedy mówi się o zmianach w funkcjonowaniu poznawczym wywołanych przez chemioterapię (*chemotherapy-induced cognitive changes*

– CICC) [5]. Jest to najbardziej neutralne określenie, ponieważ nie zawiera sugestii, że obserwowane zmiany muszą iść koniecznie w kierunku pojawienia się dysfunkcji poznawczych. W niniejszym artykule przyjęto termin CICI.

Współcześnie nie maleje zainteresowanie świata nauki problematyką CICI, mimo że zagadnienie to jest badane od 20 lat [6]. W polskiej literaturze naukowej na uwagę zasługują pojawiające się ostatnio prace teoretyczne [7–9]. Niestety, poza dwoma wyjątkami trudno jest odszukać badania z zastosowaniem testów neuropsychologicznych oceniających funkcjonowanie poznawcze po chemioterapii w populacji polskiej [10, 11].

Natura CICI jest bardzo skomplikowana, dlatego badania neuropsychologiczne w tym obszarze są trudne, a uniknięcie błędów (uzyskanie nietrafnych wyników lub dokonanie błędnych interpretacji danych) możliwe jest tylko dzięki zastosowaniu właściwej metodologii. Niniejszy artykuł ma na celu ogólne zarysowanie problematyki CICI od strony przedmiotowej (tematyki badawczej) i formalnej (podstawowych problemów metodologii badań). Najpierw zaprezentowana zostanie tematyka związana z przeglądem literatury przedmiotu. Następnie omówione będą poszczególne elementy procesu badawczego w podziale zaproponowanym przez prof. Jerzego Brzezińskiego (formułowanie pytań badawczych, obraz przestrzeni zmiennych, dobór narzędzi pomiarowych, wybór modelu badawczego, dobór próby z populacji, metoda analizy statystycznej i interpretacji wyników) [12]. Artykuł ten pomyślany jest jako ogólne wprowadzenie w tematykę CICI mogące stanowić punkt wyjścia do dalszych, bardziej zaawansowanych poszukiwań metodologicznych i podejmowania neuropsychologicznych prac badawczych z zakresu CICI.

PRZEGLĄD BADAŃ

Podstawą każdej pracy naukowej jest zapoznanie się z aktualnym stanem wiedzy w danym obszarze zainteresowań. Podejmując problematykę CICI, warto kwerendę bibliograficzną rozpocząć od spisu artykułów naukowych przygotowanego przez *International Cognition and Cancer Task Force* (ICCTF) i udostępnionego na stronie internetowej tego zespołu badawczego [13]. Zawiera on noty bibliograficzne (bez możliwości bezpośredniego dostępu do pełnej treści artykułów) prac z różnych dziedzin związanych z tematyką CICI, głównie farmakologiczne, neurologiczne, neurobiologiczne, psychologiczne i neuropsychologiczne. Z przeglądu tej bazy bibliograficznej wynika, że w latach 1980–2014 opublikowano 488 artykułów naukowych na tematy związane z CICI. Wśród nich są 93 (19% ogółu) prace badawcze, poglądowe i metaanalizy danych podejmujące tę tematykę od strony neuropsychologicznej. Gwałtowny, stały wzrost zainteresowania neuropsychologią CICI nastąpił na początku XXI w. W latach 1980–1999 ogłoszono 6 prac z zakresu neuropsychologii CICI, a w latach 2000–2014 było już 87 nowych publikacji.

Kwerendę warto poszerzyć o bazy: Cambridge Scientific Abstracts, CINAHL, Google Scholar, ProQuest Psychology, PsycARTICLES, PsycInfo, PubMed, Scopus oraz Web of Science ISI. Ich dość ogólny przegląd pokazuje, że najwięcej prac badawczych nad CICI z zastosowaniem testów neuropsychologicznych (30 artykułów anglojęzycznych w latach

1995–2014) przeprowadzono wśród kobiet chorych na nowotwory piersi [14–43]. Można dotrzeć także do mniej licznych badań neuropsychologicznych nad CICI w innych grupach pacjentów, np. z nowotworem jądra [44–47] czy płuc [48–53]. Warto jednak zdawać sobie sprawę z tego, że główna dyskusja na temat neuropsychologii CICI i metodologii badań nad tym zjawiskiem toczy się wokół najliczniej przebadanej grupy kobiet z rakiem piersi [54–59].

Obecnie coraz większe zainteresowanie naukowe budzi problem oddziaływań mających na celu przywrócenie sprawności poznawczej u pacjentów z CICI. Ocena skuteczności różnych form rehabilitacji poznawczej może być dokonywana przy użyciu metod neuropsychologicznych. Należy się spodziewać, że w następnych latach wzrośnie liczba publikacji o tej tematyce [60, 61].

FORMUŁOWANIE PYTAŃ BADAWCZYCH

Zwieńczeniem przeglądu literatury bywa postawienie pytania badawczego. W tym twórczym procesie, oprócz zdobytej wiedzy, znaczną rolę odgrywa intuicja naukowa. Formalną konstrukcję pytania badawczego Jerzy Brzeziński oddał w następującej postaci: „Od jakiej zmiennej niezależnej X_i (zmiennych: $X_1 \dots X_n$) i jak zależy dana zmienna zależna Y ?” [12]. Niezbyt sensowne byłoby tworzenie w tym miejscu jakiegoś aktualnego zestawu pytań badawczych w zakresie CICI. Warto jednak zarysować na najogólniejszym poziomie potencjalne źródła i kierunki inspiracji w tym zakresie.

Pierwszym źródłem inspiracji są wcześniejsze badania. Co prawda, pokazują one, że na podstawowe pytanie – o istnienie zależności pomiędzy przyjmowaniem chemioterapii a powstawaniem zaburzeń poznawczych u pacjentów onkologicznych – zasadniczo można odpowiedzieć twierdząco, jednak pozostaje jeszcze wiele niejasności związanych z kwestiami szczegółowymi. Przykładowo, bardzo mało wiemy na temat tego, dlaczego u większości pacjentów po chemioterapii problemy kognitywne nie występują. Ciągłe jest wiele do ustalenia w sprawie powiązań pomiędzy rodzajami i dawkami cytostatyków a poszczególnymi obszarami funkcjonowania poznawczego oraz ich głębokością i trwałością. Trzeba sobie zdawać sprawę z tego, że tych (i wielu innych ważnych) zagadnień nie można pozostawić na poziomie tylko ogólnych odpowiedzi. Potrzebna jest jeszcze szczegółowa neuropsychologiczna analiza tej problematyki. Bez niej trudno sobie wyobrazić opracowanie trafnych kryteriów diagnostycznych i metod postępowania terapeutycznego w przypadku stwierdzenia CICI, a konieczność ich wdrażania do praktyki klinicznej jest obecnie wyraźnie artykułowana [62, 63].

Drugim źródłem inspiracji badawczej są prace z innych niż neuropsychologia dyscyplin zajmujących się CICI. Niezwykle ciekawe są studia nad szeroko pojętymi mechanizmami działania cytotatyków na organizm, w szczególności na układ nerwowy. Są to głównie badania z zakresu neurobiologii prowadzone najczęściej na modelu zwierzęcym [64]. Na ich podstawie tworzone są modele wyjaśniające mechanizmy powstawania zmian w układzie nerwowym człowieka powodujących dysfunkcje poznawcze [65]. U ludzi leczonych cytotatykami weryfikuje się także zmiany strukturalne i funkcjonalne w mózgu przy zastosowaniu różnych technik neuroobrazowania [66]. Wszystkie pozaneuropsychologiczne studia poszerzające zrozumienie mechanizmów CICI są nieocenionym źródłem inspiracji badawczej.

Za Brzezińskim należy zaznaczyć również rolę osobistych kontaktów z naukowcami zajmującymi się problematyką CICI w powstawaniu pomysłów na dalsze badania [12]. W tym miejscu warto przywołać wspomniany wcześniej zespół ICCTF zrzeszający naukowców pracujących nad różnymi obszarami CICI oraz pacjentów. Został on założony podczas drugiej międzynarodowej konferencji poświęconej tematyce CICI w 2006 r. w Wenecji (pierwsza odbyła się w Banff w Kanadzie dwa lata wcześniej) [67]. Jej zarząd tworzą obecnie czołowi badacze CICI, tacy jak: Tim Ashles, Sanne Schegan, Janette Vardy, Jeff Wefel, a w zespole doradczym znajdują się: Patricia Ganz, Jimmie Holland, Christina Meyers, Ian Tannock oraz Frits van Dam. Naukowcy zrzeszeni w ICCTF należą do pięciu grup roboczych zajmujących się od różnych stron problematyką CICI: 1) neuropsychologicznymi narzędziami pomiaru, 2) metodologią badań, 3) profilaktyką, administracją i interwencjami w dysfunkcjach poznawczych i behawioralnych, 4) epidemiologią kliniczną, 5) wynikami badań neuroobrazowych, 6) badaniami na modelu zwierzęcym. Ponadto ICCTF organizuje co dwa lata konferencje, które są okazją do wymiany doświadczeń badawczych i stwarzają możliwość nawiązania współpracy międzynarodowej [13]. Dla wielu badaczy kontakt ze środowiskiem ICCTF może więc stanowić źródło cennych inspiracji w stawianiu ciekawych i ważnych pytań badawczych.

OBRAZ PRZESTRZENI ZMIENNYCH

Naukowiec powinien dążyć do tego, by nakreślił przez niego obraz zmiennych niezależnych ($X_1 \dots X_n$) istotnych dla zmiennej zależnej (Y) uwzględnionych w badaniu był jak najbardziej zbliżony do rzeczywistości. Musi on – w kontekście postawionego pytania badawczego – dokonać: a) wyboru zmiennych, b) ustalić, które z nich są bardziej, a które

mniej istotne, c) określić, czy są one izolowane, czy też wchodzi z sobą w interakcje [12]. Uwzględnione zmienne zależą więc ściśle od konkretnego pytania badawczego. Warto jednak zarysować kontekst zjawiska CICI, którego świadomość jest niezbędna na tym etapie procesu badawczego.

Obserwacja pacjentów onkologicznych pozwoliła na wyłonienie czynników, które są związane z procesem leczenia, szczególnie z chemioterapią, a które mogą wywoływać efekt osłabienia poznawczego [68–70]. Potencjalne przyczyny CICI można pogrupować w trzy wymiary:

1) wymiar czynników: *fizjologicznych* (poziom inteligencji, wyposażenie genetyczne, wiek, anemia spowodowana chemioterapią, działanie cytokin prozapalnych, małe stężenie estradiolu w surowicy, małe stężenie testosteronu, choroby współwystępujące, np. nadciśnienie czy cukrzyca, terapie towarzyszące – znieczulająca, przeciwwymiotna, steroidowa, a także stężenie witaminy D), *psychologicznych* (poziom lęku i depresji w ocenie ogólnej stanu psychicznego i z uwzględnieniem reakcji na chorobę), *sytuacyjnych* (związane ze stylem życia – status zatrudnienia, rodzaj pracy, dieta, aktywność fizyczna, oraz związane z osobistymi doświadczeniami – stan cywilny, wsparcie społeczne, poziom edukacji);

2) wymiar objawów: osłabienie poznawcze, zmęczenie, lęk, depresja, ból;

3) wymiar manifestacji objawów: zmiany obserwowane w ogólnym funkcjonowaniu organizmu i funkcjonowaniu poznawczym [71].

Bardziej dynamiczne ujęcie czynników mogących wpływać na funkcjonowanie poznawcze po chemioterapii zaproponowali w 2007 r. Hess i Insel, w ramach teoretycznego modelu związanych z chemioterapią zmian w funkcjonowaniu poznawczym [72]. Model ten jest graficzną prezentacją możliwych relacji pomiędzy czynnikami fizjologicznymi i psychologicznymi związanymi z leczeniem i diagnozą nowotworu, które mogą mieć wpływ na CICI. Uwzględnia on możliwość zaistnienia związanych z leczeniem dysfunkcji na płaszczyźnie fizjologicznej (np. uszkodzenia naczyń krwionośnych czy zmiany w gospodarce hormonalnej organizmu) oraz inne czynniki moderujące wielkość efektu osłabienia poznawczego, np. wiek, wykształcenie czy współistniejące zaburzenia poznawcze. Mankamentem tego modelu jest to, że nie wyczerpuje całej zmienności czynników CICI identyfikowanych w badaniach. Ponadto ustalone relacje mają charakter jednokierunkowy.

Bardziej zaawansowanym modelem teoretycznym, opisującym zmiany w funkcjach poznawczych po chemioterapii, jest zaproponowana w 2009 r. przez Myers zrewidowana wersja teoretycznego modelu zawiązanych z chemioterapią zmian w funkcjonowaniu poznawczym. Uwzględnia ona

szeroko dane z badań na temat wkładu różnych czynników w CICI u pacjentów oraz interakcyjność pomiędzy nimi [71].

Zaprezentowane modele nie wyczerpują teoretycznych koncepcji opisujących czynniki związane z chemioterapią i potencjalnie wpływających na powstanie CICI. Stanowią jedynie przykład wieloaspektowości zagadnienia, którego nie można zignorować na tym etapie procesu badawczego, np. w trakcie ustalania zmiennych kontrolowanych.

DOBÓR NARZĘDZI POMIAROWYCH

Istnieje wiele różnorodnych metod testowania neuropsychologicznego. Jednak nie wszystkie z nich są odpowiednie do badania CICI. U pacjentów po chemioterapii występują łagodne zaburzenia poznawcze, dlatego nie powinno się stosować u nich testów przeznaczonych do diagnozowania np. demencji czy poważnych uszkodzeń mózgu [73].

Mimo podejmowanych prób nie opracowano zestawu testów, który można by przyjąć jako „złoty standard” diagnozowania CICI [74, 75]. Badacz stoi więc przed koniecznością samodzielnego doboru odpowiednich testów neuropsychologicznych w kontekście weryfikowanej hipotezy badawczej. Przydatna może się okazać w tym celu znajomość obszarów, w których weryfikowano do tej pory funkcjonowanie poznawcze oraz stosowanych metod testowych. Z przeprowadzonej przez Ono i wsp. metaanalizy 27 badań nad CICI u kobiet chorych na raka piersi wynika, że przedmiotem zainteresowania neuropsychologów było do tej pory 8 obszarów funkcjonowania poznawczego: uwaga, funkcje wykonawcze, językowe, wzrokowo-przestrzenne, pamięć długotrwała, pamięć krótkotrwała, szybkość przetwarzania informacji, szybkość motoryczna. W ramach badań używano aż 81 różnych testów neuropsychologicznych [59]. Świadczy to o szerokim przebadaniu różnych aspektów CICI w tej grupie pacjentów. Nie można jednak rekomendować jakiegось szczególnego obszaru funkcjonowania poznawczego, który byłby szczególnie istotny w dalszych badaniach. Należy raczej badać różne obszary możliwych dysfunkcji. Warto jednak zaznaczyć, że poleca się stosowanie testów neuropsychologicznych charakteryzujących się trafnością, rzetelnością, wygodnych do adaptacji kulturowej i mających formy alternatywne [76].

Badacz ma możliwość doboru testów w zależności od stawianych hipotez i wszystkich innych, szczegółowych warunków badania. Konstruując własną baterię testów, powinien mieć jednak na uwadze, że osoby będące w trakcie leczenia chemioterapeutycznego są narażone na szybsze wystąpienie zmęczenia. Z tego powodu czas wykonania

badania testowego nie powinien być zbyt długi. Mogłoby się bowiem okazać, że pogorszenie jakości wykonania testów nie jest związane z chemioterapią, ale wynika ze zmęczenia osoby badanej. Wydaje się, że optymalnie badanie powinno trwać ok. 30 minut. Dla skrócenia czasu badania, przy jednoczesnym zachowaniu możliwie szerokiego obszaru funkcji poznawczych, warto przemyśleć zastosowanie neuropsychologicznych narzędzi komputerowych [77].

WYBÓR MODELU BADAWCZEGO

Przegląd dotychczasowych badań pokazuje, że weryfikacja efektu CICI u pacjentów onkologicznych następuje w modelu badań obserwacyjnych. Jest to całkowicie zrozumiałe, gdyż ze względów etycznych trudno byłoby sobie wyobrazić badanie tego zjawiska u ludzi w modelu eksperymentalnym [12].

Badania obserwacyjne mogą mieć formę studiów przypadków lub studiów analitycznych [78]. Trzeba przyznać jednak, że przegląd literatury ujawnia nikłe zainteresowanie naukowców publikowaniem studiów przypadków CICI. Jednym z nielicznych wyjątków jest praca A. Pietrzyk. Analizowano w niej funkcjonowanie poznawcze przed chemioterapią i po chemioterapii dwóch osób w kontekście oddziaływań mających się przyczynić do przywrócenia sprawności poznawczej [10].

Mimo że studia przypadków bywają niezwykle inspirujące, to jednak zdecydowanie nie jest to metoda, która mogłaby dać odpowiedź na wiele ważnych pytań z zakresu epidemiologii, najczęstszego przebiegu czy rekomendowanych terapii CICI. Najczęściej prowadzone są badania analityczne. Wśród publikowanych prac tego typu pojawiają się zarówno badania przekrojowe (*cross-sectional study*), jak i kohortowe (*prospective study*).

Badanie przekrojowe nad CICI w najprostszym schemacie polega na jednorazowym pomiarze zmiennych przy zastosowaniu testów neuropsychologicznych w grupie pacjentów onkologicznych, u których zastosowano chemioterapię. Pierwszym badaniem tego typu nad CICI była praca M.H. Wienke i E.R. Dienst opublikowana w 1995 r. Autorzy zmierzili funkcje poznawcze u kobiet we wczesnym stadium raka piersi. Pacjentki przyjmowały chemioterapię uzupełniającą CAF (cyklofosfamid, doksorubicyna i 5-fluorouracyl) i/lub CMF (cyklofosfamid, metotreksat i 5-fluorouracyl). Około 40% pacjentek przyjmowało w czasie badania tamoksyfen. Pomiaru dokonano w okresie od 2 tygodni do 12 miesięcy po chemioterapii (średnio po 6 miesiącach) [14].

W celach porównawczych model poręczny pozwala na uwzględnienie dwóch grup osób badanych (np. chorzy przyjmujący chemioterapię, chorzy nieprzyjmujący chemioterapii) lub trzech (dodając

grupę osób zdrowych) [15, 16]. Zawsze jednak pomiar zmiennych jest jednokrotny. Badania takie obciążone są dużym ryzykiem błędu. Na ich podstawie trudno jest ostatecznie stwierdzić, że efekt osłabienia poznawczego należy przypisać chemioterapii, a nie innym czynnikom związanym z leczeniem nowotworu. Zdecydowanie bardziej wartościowe są badania prospektywne. Ich zaletą jest dokonywanie kilku pomiarów zmiennych z przesunięciem w czasie.

Pierwsze badanie prospektywne w celu weryfikacji CICI przeprowadzono w 2004 r. Wefel i wsp. przebadali kobiety przyjmujące 6 cykli FAC (5-fluorouracyl, adriamycyna, cyklofosfamid) i paklitaksel. Dokonano trzech pomiarów funkcjonowania poznawczego: przed chemioterapią, 3 tygodnie po chemioterapii oraz rok po chemioterapii. Porównanie wyników badań neuropsychologicznych w tych punktach czasowych pozwoliło m.in. na określenie odsetka pacjentek, które już przed podjęciem leczenia cytostatykami miały osłabione funkcje poznawcze [20].

Badania prospektywne również mogą się różnić stopniem złożoności. Wprowadzać można wielokrotny pomiar zmiennych z uwzględnieniem porównań między dwoma lub trzema grupami osób badanych [19]. Szczegółowe schematy badań prospektywnych są zależne od postawionego pytania badawczego. Nie da się więc podać jakiegoś najlepszego rodzaju projektu badawczego. Niemniej jednak należy pamiętać, że badania prospektywne (w porównaniu z badaniami poprzecznymi) pozwalają na zastosowanie procedur statystycznych o zdecydowanie większej mocy eksplanacyjnej i predyktywnej. Dlatego są one rekomendowane w badaniach nad CICI. Nie są one jednak pozbawione poważnego mankamentu. Trudno jest w takich badaniach wyeliminować efekt uczenia. W takim przypadku coraz lepsze osiągnięcia w testach nie muszą wcale oznaczać poprawy funkcji poznawczych. Sposobem na zminimalizowanie wystąpienia efektu uczenia się jest stosowanie alternatywnych form testów neuropsychologicznych [76].

DOBÓR PRÓBY Z POPULACJI

Badania nad CICI są prowadzone w bardzo szczególnej populacji. Tworzą ją pacjenci onkologiczni, u których zastosowano chemioterapię. Pytanie badawcze często zawęża tę populację do jeszcze bardziej specyficznej grupy chorych (np. otrzymujących jakiś konkretny zestaw cytostatyków lub ich określone dawki). Zainteresowania badawcze ściśle warunkują więc konstruowanie kryteriów włączenia do próby. Oprócz nich należy również sformułować kryteria, które uniemożliwiają wejście w skład grupy osób badanych. Poza oczywistymi sytuacja-

mi wyłączenia z próby, wynikającymi z przepisów prawnych (np. osoby niemogące wyrazić własnej woli), należy jeszcze uwzględnić czynniki kliniczne. Chodzi przede wszystkim o choroby neurologiczne i psychiatryczne oraz przebyte w przeszłości (niekoniecznie poddane szczegółowej diagnostyce) poważne urazy głowy, które z dużym prawdopodobieństwem mogą powodować zaburzenia poznawcze. Nie ma przeciwwskazań do włączania do próby osób z powszechnymi chorobami mogącymi współwystępować z nowotworami, takimi jak nadciśnienie czy cukrzyca.

Jeśli spojrzeć na kryteria wyłączenia z próby od strony farmakologicznej, to w badaniach nad CICI nie powinny brać udziału osoby przyjmujące leki zmieniające funkcjonowanie poznawcze (np. neuroleptyki). Można natomiast zarówno do grupy badanej, jak i kontrolnej włączyć osoby przyjmujące popularne leki. Powyższe wskazówki są zgodne z rekomendacjami ICCTF [76].

ANALIZA STATYSTYCZNA I INTERPRETACJA WYNIKÓW

Całokształt decyzji podjętych na wcześniejszych etapach projektowania badania jest ściśle sprzężony z wyborem adekwatnych metod analizy statystycznej. Warto przytoczyć tutaj słowa zaczerpnięte z poradnika analizy statystycznej pod redakcją S. Bedyńskiej i A. Brzezickiej: „Nawet wybitny statystyk i najlepszy program do obliczania danych nie pomogą, gdy badanie zostało źle zaprojektowane” [79]. Analiza statystyczna umożliwia weryfikację hipotez i estymację uzyskanych wyników na populację, z której pochodzi próba badawcza. Dlatego też jej efekty są podstawą dokonywania interpretacji, na którą składają się przede wszystkim szczegółowe wnioski i odpowiedź na postawione pytanie badawcze.

Istnieje wiele dróg analizy statystycznej, które są ściśle związane z konkretnym projektem badania. Czyni to niemożliwym podawanie całego zestawu szczegółowych wskazówek w tym zakresie. Z drugiej strony próba podania w kilku zdaniach ogólnych zaleceń statystycznych musi się skończyć popadnięciem w banał. Jest jednak jedno pytanie, któremu warto się bliżej przyjrzeć, ponieważ jest ono kluczowe zarówno dla zastosowanych metod obliczeniowych, jak i dla interpretacji wyników w badaniach nad CICI: jakie należy przyjąć statystyczne kryterium osłabienia poznawczego?

W sytuacji, w której przewidziano jeden pomiar zmiennych u chorych po chemioterapii bez wprowadzenia grupy kontrolnej, jedyną metodą statystyczną umożliwiającą oszacowanie wielkości potencjalnego osłabienia poznawczego jest odniesienie uzyskanych wyników do kryterium zewnętrznego.

Punktem odniesienia są tutaj publikowane normy. Ponieważ jednak poprzeczny plan badania bez grupy kontrolnej jest najmniej odpowiedni dla weryfikowania CICI, również szacowanie wielości dysfunkcji poznawczych na podstawie norm nie jest zalecaną procedurą statystyczną.

W badaniach prospektywnych oceniających metodami neuropsychologicznymi osłabienie poznawcze wśród pacjentów z HIV zaproponowano zastosowanie wskaźnika globalnego wyniku oceny deficytu (*Global Deficit Score* – GDS). Wskaźnik ten jest otrzymywany po serii przekształceń statystycznych wyników z poszczególnych testów (wynik surowy → wynik standaryzowany z → jednostka w skali T → wskaźnik deficytu). Wskaźnik GDS przybiera wartości od 0 (normalne funkcjonowanie poznawcze) do 5 (poważne deficyty poznawcze) [80]. Podjęto dyskusję nad możliwością zastosowania tej procedury statystycznej w badaniach nad CICI [67, 76]. Zaletą tej metody jest możliwość dokładnego oddania głębokości osłabienia poznawczego. Skala od 0 do 5 pozwala na szczegółową interpretację wyników poniżej średniej ($T \leq 40$). Niestety, wadą GDS z punktu widzenia badań nad CICI jest to, że wyniki średnie ($T = 50$) i wyższe od średniej ($T \geq 50$) określane są bardzo ogólnie jako normalne. W badaniach nad CICI ważna jest dokładna interpretacja wyników średnich i wyższych od średniej, ponieważ nie wszyscy pacjenci doświadczają osłabienia poznawczego po chemioterapii. Z tego powodu nie jest ona rekomendowana w badaniach nad CICI [76].

W celu wyłonienia w przebadanej próbie osób prezentujących osłabienie funkcjonowania poznawczego najbardziej zalecane jest stosowanie procedur opartych na ustaleniu punktu odcięcia. Proponowane jest następujące kryterium: o wystąpieniu osłabienia poznawczego u danej osoby badanej świadczy uzyskanie przez nią, w dwóch lub więcej spośród wszystkich wykonanych testów neuropsychologicznych, wyników znajdujących się poniżej $-1,5$ SD lub w jednym z tych testów wyników poniżej $-2,0$ SD. Punktem odniesienia jest średnia w grupie kontrolnej. Celem interpretacji rozkładu wyników w całej grupie należy je porównać z teoretycznymi rozkładami prawdopodobieństwa. Ponadto można również zastosować wzór, który pozwala na oszacowanie prawdopodobieństwa uzyskania nietypowych wyników w baterii niezależnych od siebie testów neuropsychologicznych zaproponowany przez L.J. Ingraham i C.B. Aiken [81]. Takie metody statystyczne są rekomendowane w badaniach nad CICI przez ICCTF [67, 76]. Pozwalają one na formułowanie trafnych interpretacji uzyskanych wyników.

PODSUMOWANIE

Część pacjentów onkologicznych po chemioterapii doświadcza osłabienia funkcji poznawczych. Mechanizmy powstawania tych dysfunkcji są przedmiotem rosnącego zainteresowania badaczy. Ważnym źródłem wiedzy pozwalającej na coraz lepsze zrozumienie zjawiska CICI są badania z zastosowaniem testowania neuropsychologicznego. Projektowanie takich badań jest procesem wymagającym zarówno znajomości ogólnej metodologii, jak i wiedzy na temat zagadnień specyficznie związanych z CICI. Specyfikę tę warto poznawać, przyglądając się badaniom przeprowadzonym do tej pory. Warto także prowadzić badania neuropsychologiczne nad CICI, ponieważ w rodzimej literaturze naukowej takich publikacji jest „jak na lekarstwo”.

Autorzy deklarują brak konfliktu interesów.

PIŚMIENICTWO

1. Raffa RB, Duong PV, Finney J i wsp. Is 'chemo-fog'/'chemo-brain' caused by cancer chemotherapy? *J Clin Pharm Ther* 2006; 31: 129-138.
2. Raffa RB. Is a picture worth a thousand (forgotten) words?: neuroimaging evidence for the cognitive deficits in 'chemo-fog'/'chemo-brain'. *J Clin Pharm Ther* 2010; 35: 1-9.
3. Seigers R, Fardell JE. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 729-741.
4. Myers JS. Chemotherapy-related cognitive impairment. *Clin J Oncol Nurs* 2009; 13: 413-421.
5. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 2007; 7: 192-201.
6. Lindner OC, Phillips B, McCabe MG i wsp. A meta-analysis of cognitive impairment following adult cancer chemotherapy. *Neuropsychology* 2014; 28: 726-740.
7. Szafryna-Kliwicka A, Litwiniuk M. Zaburzenia funkcji poznawczych indukowane chemioterapią przeciwnowotworową. *Onkol Pol* 2011; 14: 139-145.
8. Korzeniewska J. Interakcyjny model neuropsychologicznych konsekwencji choroby nowotworowej okresu dziecięcego. *Psychoonkologia* 2013; 3: 91-97.
9. Bury M. Uwarunkowania zaburzeń poznawczych powstających wskutek leczenia onkologicznego i wybrane sposoby terapii kognitywnej. *Psychiatr Psychol Klin* 2015; 15: 26-32.
10. Pietrzyk A. Poznawcze funkcjonowanie pacjenta onkologicznego przed chemioterapią i po chemioterapii. Kierunki pomocy medycznej i pozamedycznej w odzyskiwaniu sprawności umysłowej. Analizy przypadków dwójga studentów – kobiety i mężczyzny. *Psychoonkologia* 2010; 1: 29-35.
11. Bury M, Borkowska AR, Daniluk B. Impact of chemotherapy on memory, attention and executive functions depending on the stages of treatment and level of depression in female patients with cancer. *Acta Neuropsychologica* 2014; 12: 417-127.
12. Brzeziński J. Metodologia badań psychologicznych. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1996.
13. www.icctf.com.

14. Wieneke MH, Dienst ER. Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psycho-Oncology* 1995; 4: 61-66.
15. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ i wsp. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 210-218.
16. Schagen SB, Van Dam FS, Muller MJ i wsp. Cognitive deficits after postoperative adjuvant chemotherapy for breast carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 640-50.
17. Brezden CB, Phillips KA, Abdolell M i wsp. Cognitive function in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2695-2701.
18. Schagen SB, Hamburger HL, Muller MJ i wsp. Neurophysiological evaluation of late effects of adjuvant high-dose chemotherapy on cognitive function. *J Neurooncol* 2001; 51: 159-165.
19. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT i wsp. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002; 20: 485-493.
20. Wefel JS, Lenzi R, Theriault RL i wsp. The cognitive sequelae of standard-dose adjuvant chemotherapy in women with breast carcinoma: results of a prospective, randomized, longitudinal trial. *Cancer* 2004; 100: 2292-2299.
21. Castellon SA, Ganz PA, Bower JE i wsp. Neurocognitive performance in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy and tamoxifen. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 955-969.
22. Shilling V, Jenkins V, Morris R i wsp. The effects of adjuvant chemotherapy on cognition in women with breast cancer – preliminary results of an observational longitudinal study. *Breast* 2005; 14: 142-150.
23. Donovan KA, Small BJ, Andrykowski MA i wsp. Cognitive functioning after adjuvant chemotherapy and/or radiotherapy for early-stage breast carcinoma. *Cancer* 2005; 104: 2499-2507.
24. Scherwath A, Mehnert A, Schleimer B i wsp. 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* 2006; 17: 415-423.
25. Bender CM, Sereika SM, Berga SL i wsp. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-Oncology* 2006; 15: 422-430.
26. Jenkins V, Shilling V, Deutsch G i wsp. A 3-year prospective study of the effects of adjuvant treatments on cognition in women with early stage breast cancer. *Br J Cancer* 2006; 94: 828-834.
27. Hurria A, Goldfarb S, Rosen C i wsp. Effect of adjuvant breast cancer chemotherapy on cognitive function from the older patient's perspective. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98: 343-348.
28. Hermelink K, Untch M, Lux MP i wsp. Cognitive function during neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: results of a prospective, multicenter, longitudinal study. *Cancer* 2007; 109: 1905-1913.
29. Vearncombe KJ, Rolfe M, Wright M i wsp. Predictors of cognitive decline after chemotherapy in breast cancer patients. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 951-962.
30. Stewart A, Collins B, Mackenzie J i wsp. The cognitive effects of adjuvant chemotherapy in early stage breast cancer: a prospective study. *Psycho-Oncology* 2008; 17: 122-130.
31. Collins B, Mackenzie J, Stewart A i wsp. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment. *Psycho-Oncology* 2009; 18: 134-143.
32. Jim HS, Donovan KA, Small BJ i wsp. Cognitive functioning in breast cancer survivors: a controlled comparison. *Cancer* 2009; 115: 1776-1783.
33. Schilder CM, Eggens PC, Seynaeve C i wsp. Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: cross-sectional findings from the neuropsychological TE-AM-side study. *Acta Oncol* 2009; 48: 76-85.
34. Debess J, Riis JØ, Engebjerg MC, Ewertz M. Cognitive function after adjuvant treatment for early breast cancer: a population-based longitudinal study. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 121: 91-100.
35. Yamada TH, Denburg NL, Beglinger LJ, Schultz SK. Neuropsychological outcomes of older breast cancer survivors: cognitive features ten or more years after chemotherapy. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2010; 22: 48-54.
36. 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.
37. Ayala-Feliciano M, Pons-Valerio JJ, Pons-Madera J, Acevedo SF. The relationship between visuospatial memory and coping strategies in breast cancer survivors. *Breast Cancer (Auckl)* 2011; 5: 117-130.
38. de Ruiter MB, Reneman L, Boogerd W i wsp. Cerebral hyporesponsiveness and cognitive impairment 10 years after chemotherapy for breast cancer. *Hum Brain Mapp* 2011; 32: 1206-1219.
39. Deprez S, Amant F, Yigit R i wsp. Chemotherapy-induced structural changes in cerebral white matter and its correlation with impaired cognitive functioning in breast cancer patients. *Hum Brain Mapp* 2011; 32: 480-493.
40. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive changes in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1647-1656.
41. Koppelmans V, Breteler MM, Boogerd W i wsp. Neuropsychological performance in survivors of breast cancer more than 20 years after adjuvant chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1080-1086.
42. Collins B, MacKenzie J, Tasca GA i wsp. Cognitive effects of chemotherapy in breast cancer patients: a dose-response study. *Psycho-Oncology* 2013; 22: 1517-1527.
43. Nguyen CM, Yamada TH, Beglinger LJ i wsp. Cognitive features 10 or more years after successful breast cancer survival: comparisons across types of cancer interventions. *Psycho-Oncology* 2013; 22: 862-868.
44. Schagen SB, Boogerd W, Muller MJ i wsp. Cognitive complaints and cognitive impairment following BEP chemotherapy in patients with testicular cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 63-70.
45. Pedersen AD, Rossen P, Mehlsen MY i wsp. Long-term cognitive function following chemotherapy in patients with testicular cancer. *J Int Neuropsychol Soc* 2009; 15: 296-301.
46. Skaali T, Fosså SD, Andersson S i wsp. A prospective study of neuropsychological functioning in testicular cancer patients. *Ann Oncol* 2011; 22: 1062-1070.
47. Wefel JS, Vidrine DJ, Veramonti TL i wsp. Cognitive impairment in men with testicular cancer prior to adjuvant therapy. *Cancer* 2011; 117: 190-196.
48. Kaasa S, Olsnes BT, Thorud E, Høst H. Reduced short-term neuropsychological performance in patients with non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and etoposide. *Antibiot Chemother* 1987; 41: 226-231.
49. Kaasa S, Olsnes BT, Mastekaasa A. Neuropsychological evaluation of patients with inoperable non-small cell lung cancer treated with combination chemotherapy or radiotherapy. *Acta Oncol* 1988; 27: 241-246.
50. Komaki R, Meyers CA, Shin DM i wsp. Evaluation of cognitive function in patients with limited small cell lung cancer prior to and shortly following prophylactic cranial irradiation. *Int J Radiat Oncol* 1995; 33: 179-182.

51. Estes DD, Hanna NH. Is “chemobrain” a transient state? A prospective pilot study among persons with non-small cell lung cancer. *J Support Oncol* 2007; 6: 313-321.
52. Grosshans DR, Meyers CA, Allen PK i wsp. Neurocognitive function in patients with small cell lung cancer. *Cancer* 2008; 112: 589-595.
53. Simó M, Root JC, Vaquero L i wsp. Cognitive and brain structural changes in a lung cancer population. *J Thorac Oncol* 2015; 10: 38-45.
54. Falletti MG, Sanfilippo A, Maruff P i wsp. 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* 2005; 59: 60-70.
55. Jim HS, Phillips KM, Chait S i wsp. Meta-analysis of cognitive functioning in breast cancer survivors previously treated with standard-dose chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3578-3587.
56. Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M i wsp. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 2005; 104: 2222-2233.
57. Jansen CE, Miaskowski CA, Dodd MJ, Dowling GA. A meta-analysis of the sensitivity of various neuropsychological tests used to detect chemotherapy-induced cognitive impairment in patients with breast cancer. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34: 997-1005.
58. Stewart A, Bielajew C, Collins B i wsp. A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol* 2006; 20: 76-89.
59. Ono M, Ogilvie JM, Wilson JS i wsp. A meta-analysis of cognitive impairment and decline associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer. *Front Oncol* 2015; 5: 1-18.
60. Hines S, Pike S, Ramis MA i wsp. Effectiveness of psychosocial interventions for cognitive dysfunction in cancer patients who have received chemotherapy: a systematic review. *JBISRI* 2016; 9: 52-66.
61. Myers JS. Review complementary and integrative interventions for cancer-related cognitive changes. *Asia Pac J Oncol Nurs* 2015; 2: 215-226.
62. Ganz PA. Doctor, will the treatment you are recommending cause chemobrain? *J Clin Oncol* 2012; 30: 229-231.
63. Bender CM, Merriman JD. Cancer-and treatment-related cognitive changes: what can we do now? What lies ahead? *Oncology (Williston Park)* 2014; 28: 1-4.
64. Seigers R, Fardell JE. Neurobiological basis of chemotherapy-induced cognitive impairment: a review of rodent research. *Neurosci Biobehav Rev* 2011; 35: 729-741.
65. Weiss B. Chemobrain: A translational challenge for neurotoxicology. *Neurotoxicology* 2008; 29: 891-898.
66. Simó M, Rifà-Ros X, Rodriguez-Fornells A, Bruna J. Chemobrain: a systematic review of structural and functional neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2013; 37: 311-321.
67. Vardy J, Wefel JS, Ahles T i wsp. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 2008; 19: 623-629.
68. Meyers CA. Neurocognitive dysfunction in cancer patients. *Oncology* 2000; 14: 75-79.
69. Dodd MJ, Miaskowski C, Paul SM. Symptom clusters and their effect on the functional status of patients with cancer. *Oncol Nurs Forum* 2001; 28: 465-470.
70. Hart RP, Wade JB, Martelli ME. Cognitive impairment in patients with chronic pain: The significance of stress. *Curr Pain Headache R* 2003; 7: 116-126.
71. Myers JS. A comparison of the theory of unpleasant symptoms and the conceptual model of chemotherapy-related changes in cognitive function. *Oncol Nurs Forum* 2009; 36: E1-E10.
72. Hess LM, Insel KC. Chemotherapy-related change in cognitive function: A conceptual model. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34: 981-994.
73. Tannock IF, Ahles TA, Ganz PA, Van Dam FS. Cognitive impairment associated with chemotherapy for cancer: report of a workshop. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2233-2239.
74. White RE, James KE, Vasterling JJ i wsp. Neuropsychological screening for cognitive impairment using computer-assisted tasks. *Assessment* 2003; 10: 86-101.
75. Castellon SA, Silverman DH, Ganz PA. Breast cancer treatment and cognitive functioning: current status and future challenges in assessment. *Breast Cancer Res Tr* 2005; 92: 199-206.
76. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and Cancer Task Force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011; 12: 703-708.
77. Freeman JR, Broshek DK. Assessing cognitive dysfunction in breast cancer: what are the tools? *Clin Breast Cancer* 2002; 3: Suppl. 3: S91-S99.
78. Gajewski P, Jaeschke R, Brożek (red.). *Podstawy EBM czyli Medycyny opartej na danych naukowych: dla lekarzy i studentów medycyny*. Medycyna Praktyczna, Cholezryn 2008.
79. Bedyńska S, Brzezicka A. *Statystyczny drogowskaz. Praktyczny poradnik analizy danych w naukach społecznych na przykładach z psychologii*. Wydawnictwo SWPS Academica, Warszawa 2007.
80. Carey CL, Woods SP, Gonzalez R i wsp. Predictive validity of global deficit scores in detecting neuropsychological impairment in HIV infection. *J Clin Exp Neuropsychol* 2004; 26: 307-319.
81. Ingraham LJ, Aiken CB. An empirical approach to determining criteria for abnormality in test batteries with multiple measures. *Neuropsychology* 1996; 10: 120-124.