

Szczecin, 10 marzec 2023r.

prof. dr hab. Agnieszka Samochowiec
Katedra Psychologii Klinicznej i Psychoprofilaktyki
Instytut Psychologii, Uniwersytet Szczeciński
Krakowska 69, 71 - 017 Szczecin

Ocena rozprawy doktorskiej mgr **Katarzyny Gibek**
**„Porównanie objawów depresyjnych, lękowych i somatyzacyjnych u chorych
na przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne
leczonych interferonem alfa oraz inhibitorami kinaz tyrozynowych”**

“Comparison of depressive, anxiety and somatization symptoms in patients with chronic myeloproliferative neoplasms treated with interferon alpha and tyrosine kinase inhibitors”

Zgodnie z uchwałą Rady Dyscypliny Nauki Medycze Uniwersytetu Jagiellońskiego z dnia 13 grudnia 2022r. dotyczącą powołania mnie na recenzenta w przewodzie doktorskim pani **mgr Katarzyny Gibek**, przedstawiam ocenę rozprawy doktorskiej pt.: *„Porównanie objawów depresyjnych, lękowych i somatyzacyjnych u chorych na przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne leczonych interferonem alfa oraz inhibitorami kinaz tyrozynowych”*.

W literaturze światowej, a także polskiej, widoczne jest zainteresowanie tematem wzajemnego oddziaływania i wpływu choroby nowotworowej z współistniejącymi kontekstami jej leczenia na ujawnienie się lub występowanie zaburzeń psychicznych, szczególnie depresji, lęku oraz obniżenie jakości życia pacjentów z chorobą nowotworową. Wiele z badań dowodzi, że już w trakcie diagnozy choroby nowotworowej, a potem w trakcie jej leczenia, konieczne jest wsparcie psychologiczne i psychiatryczne ze względu na pogorszenie stanu psychicznego chorych. Z doniesień naukowych wynika, że około połowa z nich wymaga jednoczesnej diagnostyki psychiatrycznej oraz psychoterapii. Biorąc pod uwagę powyższe dane można założyć, że długotrwały stres związany z rozpoznaniem i leczeniem choroby nowotworowej, przewlekła hospitalizacja oraz skutki uboczne stosowanego leczenia, przyczyniają się do zwiększonego ryzyka występowania zaburzeń psychicznych, w szczególności do ujawnienia się lęku i depresji oraz do rozwoju klinicznie znaczących zaburzeń lękowych i depresyjnych, co zwrótnie wpływa na rokowanie i powodzenie leczenia choroby podstawowej.

Poszukując przyczyn najczęściej wyróżnia się czynniki dezadaptacyjne i sytuacyjne wraz z konstytucjonalnymi, rzadko zaś uwzględnia się wpływ skutków ubocznych leczenia na rozwój objawów depresyjnych oraz lękowych.

Jak wynika z zebranych przez Autorkę danych, do tej pory nie prowadzono badań, które określają ewentualną zależność pomiędzy poszczególnymi skutkami ubocznymi leczenia, wiekiem pacjenta, liczbą skutków ubocznych oraz czasem trwania leczenia a objawami depresyjnymi, lękowymi czy somatyzacyjnymi u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne (MPN) i przewlekłą białaczkę szpikową (PBSz).

Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz), czerwienica prawdziwa (PV), nadpłytkowość samoistna (ET) oraz samoistne włóknienie szpiku (PMF) to cztery najczęściej występujące typy nowotworów mieloproliferacyjnych. PBSz ze względu na obecność chromosomu Philadelphia i odmienne leczenie jest traktowana odrębnie.

W leczeniu farmakologicznym PV, ET oraz PMF często stosuje się interferon alfa (IFN-a), natomiast w leczeniu chorych na PBSz, inhibitory kinaz tyrozynowych (IKT).

Autorka wskazuje, że najczęściej występującymi objawami niepożądanymi leczenia interferonem alfa są: anemia, niedoczynność tarczycy, zmęczenie, utrata apetytu, nudności, biegunka, bóle mięśni, wysypka skórna, bóle głowy oraz nieprawidłowe stężenie trójglicerydów. Niektóre badania pokazują, że depresja jest jednym z współwystępujących skutków ubocznych leczenia interferonem alfa. W przypadku leczenia IKT wspólnymi, najczęściej występującymi skutkami ubocznymi są: neutropenia, małopłytkowość, niedokrwistość, obrzęki, skurcze mięśni, zmęczenie, nudności, zmiany skórne, utrata apetytu, krwawienia oraz biegunka.

Niezwykle istotne dla poprawy efektywności i skuteczności leczenia onkologicznego jest wskazanie powiązań i wzajemnych oddziaływań występowania w/w objawów z zaburzeniami psychicznymi.

Nowość teoretyczna i kliniczna projektu polega poszukiwaniu zależności pomiędzy poszczególnymi skutkami ubocznymi leczenia, wiekiem pacjenta, liczbą skutków ubocznych oraz czasem trwania leczenia a objawami depresyjnymi, lękowymi czy somatyzacyjnymi u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne i przewlekłą białaczkę szpikową.

W świetle powyższych refleksji podjęty obszar eksploracji badawczej przez Doktorantkę jest w pełni uzasadniony.

Recenzowaną pracę doktorską stanowi cykl publikacji, które zostały przedstawione i opisane zgodnie z przyjętymi wytycznymi, a całość zbioru zawarta jest na 82 stronach.

Przedstawiona do oceny praca ma układ standardowy, po stronie tytułowej dodano *Podziękowania*, dalej jest *Spis treści*, *Wykaz skrótów*, *Spis publikacji*, następują kolejno *Wstęp*, *Uzasadnienie i cele badania*, *Podsumowanie wyników badań*, *Wnioski*, *Ograniczenia badań*, *Cykl publikacji stanowiących podstawę rozprawy doktorskiej*, *Streszczenie w języku polskim i angielskim* oraz *Oświadczenia współautorów*.

W moim przekonaniu jako recenzenta, warto byłoby zamieścić jeszcze notę biograficzną oraz pozostały dorobek naukowy Autorki, wraz z wykazem wystąpień, ukazujące szerszy kontekst działań naukowych i poszukiwań badawczych, a także informacje o doświadczeniu klinicznym, które ze względu na charakter pracy, potwierdzają przygotowanie merytoryczne/kliniczne i rozumienie ważności relacyjnej w kontakcie z pacjentem z chorobą nowotworową.

Na koniec dysertacji przedstawiono *Piśmiennictwo* zawierające polskie i zagraniczne pozycje, które dobrane są prawidłowo, ze znajomością prezentowanego zagadnienia.

Jak wspomniano powyżej podstawą pracy doktorskiej był monotematyczny cykl trzech publikacji i co warto podkreślić są to prace oryginalne:

1. **Katarzyna Gibek, Tomasz Sacha.** *Assessment of factors affecting the mental condition of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors* (Psychiatria Polska). Celem tego artykułu było przedstawienie dokonanej ogólnej oceny zdrowia psychicznego, w tym: somatyzacji, depresyjności, lęku, zaburzeń funkcjonowania u chorych na przewlekłą białaczkę szpikową (PBSz), leczonych inhibitorami kinaz tyrozynowych (IKT) oraz ocena wpływu takich czynników jak: długość trwania choroby, skutki uboczne terapii, wiek i płeć na występowanie tych zaburzeń. Celem dodatkowym była identyfikacja pacjentów zagrożonych rozwojem zaburzeń psychicznych.

2. **Katarzyna Gibek, Tomasz Sacha, Katarzyna Cyranka.** *Skutki uboczne leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową a występowanie objawów lękowych* (Psychiatria Polska). Celem tej pracy było sprawdzenie, na ile poszczególne skutki uboczne leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych u pacjentów chorych na przewlekłą białaczkę szpikową mogą sprzyjać występowaniu objawów lękowych. Dodatkowo postanowiono sprawdzić, czy występują zależności między wiekiem, płcią oraz czasem trwania leczenia a nasileniem lęku w podziale na występowanie poszczególnych

skutków ubocznych, szczególnie skupiono się na sprawdzeniu możliwości rozwoju zaburzeń lękowych. Oceniano bieżący stan psychiczny pacjenta.

3. **Katarzyna Gibek**, Tomasz Sacha, Katarzyna Cyranka. *Comparison of depressive, anxiety, and somatic symptoms in patients with Philadelphia negative chronic myeloproliferative neoplasms treated with interferon alpha* (Acta Hematologica Polonica). Trzecia publikacja przedstawia analizę występowania depresji, lęku oraz objawów somatycznych u pacjentów z przewlekłymi nowotworami mieloproliferacyjnymi.

Wskazano znaczenie działań niepożądanych leczenia interferonem alfa, które mogą przyczynić się do wystąpienia depresji, lęku i objawów somatycznych. Ponadto sprawdzono, czy istnieją jakiegokolwiek powiązania wieku, płci, czasu trwania leczenia oraz nasilenia lęku i występowania poszczególnych działań niepożądanych. Dostępne dane dotyczące pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi, którzy cierpieli na zaburzenia psychiczne i fizyczne objawów choroby lub jej leczenia uzasadnia potrzebę objęcia troskliwą opieką psychologiczną, psychiatryczną i wychowawczą.

Dla przedstawionego cyklu publikacji łączna wartość punktów według wykazu czasopism naukowych Ministerstwa Edukacji i Nauki na rok 2022 wynosi 300 pkt., a sumaryczny wskaźnik wpływu Impact Factor, wedle mojej oceny, wynosi: 3,192.

Ze względu na charakter rozprawy obejmującej cykl publikacji został zamieszczony w podsumowujący badania naukowe *Wstęp* wraz z *Uzasadnieniem*, które stanowią cenne źródło informacji pozwalające na usystematyzowanie wiedzy i orientację w obszarze prowadzonych badań przedstawionych w niniejszym zbiorze.

Autorka ponadto w rozdziale *Uzasadnienie i cele badania* sformułowała cele ogólne prowadzonych badań naukowych:

1. Identyfikacja osób narażonych na rozwój zaburzeń psychicznych wśród chorych na MPN i PBSz.
2. Ocena nasilenia objawów depresyjnych, lękowych i somatyzacyjnych u chorych na MPN i PBSz.
3. Sprawdzenie zależności pomiędzy nasileniem objawów depresyjnych, lękowych i somatyzacyjnych a liczbą skutków ubocznych, wiekiem oraz czasem trwania leczenia.
4. Sprawdzenie predyktorów nasilenia objawów somatyzacyjnych, depresyjnych oraz lękowych z uwzględnieniem poszczególnych skutków ubocznych leczenia.

Warto uwyraźnić, że celem pracy było sprawdzenie ryzyka rozwoju zaburzeń depresyjnych lub lękowych podczas leczenia IFN alfa oraz IKT, nie zaś ich kliniczna diagnoza w badanych grupach.

Komisja Bioetyczna Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego wyraziła zgodę na przeprowadzenie badań (1072.6120.113.2020).

Badania zostały przeprowadzone w Poradni Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego w Krakowie oraz w Poradni Kliniki Hematologii Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu. Objęto nim 175 pacjentów chorych na nowotwory mieloproliferacyjne (91- PBSz, 84 – MPN). Do analizy występowania objawów lękowych, depresyjnych i somatyzacyjnych zastosowano ankietę własną, Kwestionariusz Davida Goldberga GHQ-28 oraz czterowymiarowy Kwestionariusz 4DSQ. Wspólną listę skutków ubocznych leczenia interferonem alfa oraz IKT stworzono na podstawie wyników badań nad ich działaniem oraz toksycznością.

Należy podkreślić, że w części *Podsumowanie wyników badań* z należytą starannością opisu i za pomocą ilustracji graficznych pokazano uzyskane dane z analiz statystycznych badań własnych.

Przeprowadzone badania wykazały, że co trzecia osoba chora na MPN i PBSz jest narażona na rozwój zaburzeń psychicznych. Dodatkowo wynik średnio i mocno podwyższony uzyskało w obu grupach: na skali objawów depresyjnych od 20% do niemal 40% badanych, na skali objawów lękowych od 20% do niespełna 50% chorych i na skali objawów somatyzacyjnych od ponad 35% do ponad 70% respondentów. Największy wpływ na występowanie zaburzeń sfery psychicznej miały w pierwszej kolejności objawy somatyzacyjne, następnie niepokój i bezsenność lub lęk. W obu grupach liczba odczuwanych skutków ubocznych oraz wiek wpływały istotnie na nasilenie objawów depresyjnych, lękowych i somatyzacyjnych. W wynikach przeprowadzonych badań stwierdzono, że predyktorami występowania objawów somatyzacyjnych oraz lękowych w grupie chorych na PBSz był wiek, liczba skutków ubocznych oraz płeć żeńska. W tej samej grupie czynnikami zwiększającymi ryzyko występowania objawów depresyjnych był wiek ($B=0,082$; $p=0,008$) oraz liczba skutków ubocznych ($B=0,726$; $p=0,000$). U chorych na MPN wspólnym predyktorem nasilenia objawów somatyzacyjnych ($B=0,760$; $p<0,001$), lękowych ($B=0,749$; $p<0,001$) oraz depresyjnych ($B=0,635$; $p<0,001$) była liczba skutków ubocznych.

Dodatkowo, w przypadku objawów lękowych istotnym czynnikiem prognostycznym był wiek ($B=-0,082$; $p=<0,046$), a objawów depresyjnych była płeć żeńska ($B=-1,377$; $p=<0,043$).

Wykazano, że liczne skutki uboczne leczenia IFN-a wpływają na podwyższony poziom objawów lękowych, somatyzacyjnych i depresyjnych u pacjentów chorych na MPN oraz objawów lękowych u pacjentów leczonych IKT.

Doktorantka po przeprowadzeniu analiz statystycznych zgromadzonych danych, wyodrębniła następujące *Wnioski*:

- Kobiety chore na PBSz miały większe nasilenie objawów depresyjnych, lękowych lub somatyzacyjnych od mężczyzn.
- W obu grupach liczba odczuwanych skutków ubocznych wpływała istotnie na nasilenie objawów somatyzacyjnych, lękowych i depresyjnych.
- W obu grupach wiek wpływał istotnie na nasilenie objawów somatyzacyjnych, lękowych i w przypadku chorych na PBSz, depresyjnych.
- Wspólnym predyktorem występowania objawów somatyzacyjnych w obu grupach była liczba skutków ubocznych, a w przypadku chorych na PBSz dodatkowo wiek i płeć żeńska.
- Wspólnym predyktorem występowania objawów lękowych w obu grupach była liczba skutków ubocznych oraz wiek, a w przypadku chorych na PBSz dodatkowo płeć żeńska.
- Niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla występowania objawów depresyjnych u chorych na MPN była płeć żeńska, a w przypadku pacjentów cierpiących na PBSz był wiek.
- Niektóre skutki uboczne leczenia IKT (męczliwość, nudności lub niestrawność, częste infekcje, ból kości i stawów, ból brzucha oraz utrata apetytu) zwiększają prawdopodobieństwo pojawienia się objawów lękowych chorych na PBSz.
- Niektóre skutki oboczne leczenia interferonem alfa (męczliwość, skurcze i bóle mięśni, nudności i niestrawność, utrata apetytu, bóle brzucha, wysypka skórna i świąd oraz anemia) zwiększają prawdopodobieństwo pojawienia się objawów somatyzacyjnych, lękowych i depresyjnych u chorych na MPN.
- Na uwagę zasługuje fakt, że długość trwania choroby nie miała znaczenia w nasileniu objawów depresyjnych, lękowych czy somatyzacyjnych.

W niniejszej rozprawie wykazano, że w grupie chorych na MPN oraz PBSz ponad 30% osób jest narażonych na rozwój zaburzeń psychicznych. Dodatkowo średnio i wysoko podwyższone nasilenie objawów depresyjnych, lękowych lub somatyzacyjnych uzyskało od 20% do ponad 70% badanych w zależności od badanej skali, a największy wpływ na występowanie zaburzeń sfery psychicznej miały w pierwszej kolejności objawy somatyzacyjne, następnie niepokój i bezsenność lub lęk.

Stwierdzenie powyższych powiązań wskazuje na duże znaczenie takich czynników jak płeć, wiek czy liczba występujących skutków ubocznych leczenia na nasilenie zaburzeń depresyjnych, lękowych czy somatyzacyjnych u chorych na nowotwory mieloproliferacyjne. Dodatkowo badania wskazują na istotne znaczenie występowania pojedynczych skutków ubocznych leczenia na pojawianie się poszczególnych objawów zaburzeń psychicznych.

Jak podnosi Autorka, przedstawiony cykl publikacji obejmuje pionierskie w skali kraju badania nad tą tematyką i mogą być wstępem do kolejnych badań nad stanem psychicznym chorych na nowotwory mieloproliferacyjne. Prawdopodobne zależności pomiędzy objawami somatyzacyjnymi i lękiem oraz pomiędzy lękiem i depresją wymagają szczegółowego zbadania. Zebrane dane o chorych, którzy są obciążeni psychicznymi oraz fizycznymi objawami choroby lub działaniami niepożądanym związanymi z jej leczeniem uzasadniają potrzebę troskliwej opieki psychologicznej, psychiatrycznej oraz edukacyjnej. Ważne jest też wskazanie na istotne zaangażowanie zespołów interdyscyplinarnych (lekarzy, psychologów oraz firm farmaceutycznych) nad złagodzeniem skutków ubocznych leczenia oraz wczesne edukowanie pacjentów, które może w przyszłości wpłynąć na lepszą jakość ich życia. Co więcej zalecane byłoby monitorowanie stanu psychicznego chorego na nowotworowe schorzenia układu krwiotwórczego poprzez badania „skriningowe” chorych nowo zdiagnozowanych. Kolejnym krokiem byłoby okresowe przeprowadzanie podobnych badań w trakcie procesu leczenia. W przypadku pojawienia się objawów depresyjnych, lękowych czy somatyzacyjnych, sugerowane byłoby zaproponowanie pacjentowi leczenia psychiatrycznego lub wsparcia psychologicznego.

Cenne w przedstawionej do recenzji pracy jest zwrócenie uwagi Autorki na ograniczenia wynikające z metodologii prowadzonych badań. Szczególnie na fakt, że otrzymane wyniki mają charakter eksploracyjny i wymagają dalszych badań.

Autorka dowodzi znajomości dostępnej w omawianym zakresie literatury i umiejętności jej krytycznej analizy w zestawieniu z wynikami własnymi. Jej rozważania są

wyczerpujące i dobrze wyrażone, opierają się na właściwie dobranych materiałach źródłowych. Doktorantka wykazała się umiejętnością sprawnego posługiwania się cytowanym piśmiennictwem uwzględniającym udział najnowszych obcojęzycznych pozycji związanych z tematem dysertacji.


Zaprezentowana praca pokazuje właściwy poziom przeprowadzonej analizy i syntezy zgromadzonych danych w badaniu własnym a sformułowane wnioski uważam za szczególnie znaczące z punktu widzenia praktyki klinicznej, uzupełniają one bowiem wiedzę odniesioną do populacji chorych.

Z pozycji recenzenta przeprowadzałam kwerendę i dodam, że Opiniowana jest autorem i współautorem publikacji oraz felietonów popularyzujących obszary psychologii i psychoonkologii, psychologii zdrowia i choroby. Warto też podkreślić, iż zaangażowanie w pracę naukową opiera na własnym doświadczeniu klinicznym, ukończyła z wyróżnieniem psychologię o specjalności kliniczno-sądowej, a obecnie jest w trakcie kursu psychoterapii systemowej (rodzinnej). Prowadzi szkolenia i warsztaty z zakresu redukcji stresu, wypalenia zawodowego oraz motywacji i zaangażowania. Posiada certyfikat mikroekspresji mowy ciała.

Podsumowując, zakres naukowych zainteresowań wybrany przez doktorantkę mgr *Katarzynę Gibek* jest jak najbardziej aktualnym problemem badawczym. Do przedstawionego cyklu publikacji oraz jego opisu nie mam zastrzeżeń merytorycznych. Mogę jedynie zachęcać do podejmowania dalszych wyzwań związanych z tym obszarem badań.

W końcowej ocenie stwierdzam, iż rozprawa doktorska mgr *Katarzyny Gibek*, pt.: *„Porównanie objawów depresyjnych, lękowych i somatyzacyjnych u chorych na przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne leczonych interferonem alfa oraz inhibitorami kinaz tyrozynowych”* („*Comparison of depressive, anxiety and somatization symptoms in patients with chronic myeloproliferative neoplasms treated with interferon alpha and tyrosine kinase inhibitors*”) spełnia warunki określone przepisami art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Wobec powyższego mam zaszczyt przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Jagiellońskiego wniosek o dopuszczenie Doktorantki mgr *Katarzyny Gibek* do dalszych etapów przewodu doktorskiego.


dr hab. Agnieszka Samochoń
specjalista psychologii klinicznej
certyfikowany psychoterapeuta PTP
nr cert. 211