

Porównanie objawów depresyjnych między chorymi na nowotwory mieloproliferacyjne bez chromosomu Philadelphia leczonymi interferonem alfa a chorymi na PBSz leczonymi inhibitorami kinazy tyrozynowej

Comparison of depressive symptoms between patients with myeloproliferative neoplasms without the Philadelphia chromosome treated with interferon alpha and patients with chronic myelogenous leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors

Katarzyna Gibek¹, Tomasz Sacha²

¹ Uniwersytet Andrzeja Frycza Modrzewskiego w Krakowie

² Katedra i Klinika Hematologii CMUJ w Krakowie

Summary

Aim. The aim of the study was to compare the occurrence of depressive symptoms between a group of patients with myeloproliferative neoplasms (MPN) – essential thrombocythemia, polycythemia vera, and primary myelofibrosis – treated with interferon alpha, and patients with chronic myelogenous leukemia (CML) treated with tyrosine kinase inhibitors (TKI) and to check whether individual side effects may contribute to the occurrence of depressive symptoms.

Material and methods. The study involved 175 adult patients with MPN ($n = 84$) and CML ($n = 91$) who had been treated with interferon alpha or TKI for a minimum of 3 months. The study used the David Goldberg Questionnaire (GHQ-28), the Four-Dimensional Questionnaire (4DSQ), and our own survey.

Results. Approximately 40% of patients with MPN and almost 20% of patients with CML obtained moderately to strongly elevated scores on the depression scale. The analysis revealed no statistically significant differences between women and men. Bone and joint pain, nausea and indigestion, fatigue, cramps and muscle aches, and diarrhea were side effects that affected the possibility of developing depressive symptoms in both groups. Common predictors of depressive symptoms were the number of side effects, type of illness, and age. The older the person was, the greater the severity of depressive symptoms.

Conclusions. There are significant differences in the prevalence of depression between patients with CML and MPN. Specific side effects of interferon alpha and TKI treatments influence the occurrence of depressive symptoms. No association between interferon treatment and the development of depression was confirmed.

Słowa kluczowe: rak, białaczka, zaburzenia psychiczne, depresja

Key words: depressive disorders, myeloproliferative neoplasms, interferon alpha

Wstęp

Nowotwory mieloproliferacyjne (MPN) stanowią grupę chorób hematologicznych, do której zalicza się przewlekłą białaczkę szpikową – z typowym chromosomem Philadelphia i genem *BCR::ABL1* oraz choroby z ujemnym chromosomem Philadelphia, takie jak czerwieńca prawdziwa PV, nadpłytkowość samoistna i pierwotna mielofibroza [1, 2]. Ze względu na obecność chromosomu Philadelphia przewlekłą białaczkę szpikową traktuje się oddzielnie [3]. Pacjenci chorzy na MPN i PBSz mogą odczuwać różne objawy ogólnoustrojowe, takie jak: świąd, nocne poty, gorączka, zmęczenie, siniaki, powiększenie śledziony (splenomegalia) [4]. Leczenie chorych zależy głównie od rodzaju choroby, jej fazy, wieku danej osoby i chorób współistniejących [5]. U chorych na MPN najczęściej stosuje się interferon alfa – IFN α [6, 7], a u chorych na PBSz głównie inhibitory kinaz tyrozynowych – IKT (imatinib, dasatinib, nilotinib, bosutinib i ponatinib) [8, 9]. U pozostałych chorych stosuje się inne leczenie farmaceutyczne (hydroksykarbamid, inhibitory JAK, aspiryna), upuszczenie krwi (jako leczenie pierwszego rzutu w PV), chemioterapię, radioterapię czy przeszczepienie komórek macierzystych [10, 11].

Warto zaznaczyć, że nie tylko sama choroba, ale też wdrożone leczenie może powodować występowanie uciążliwych skutków ubocznych. I tak w wypadku leczenia IFN α obok skutków hematologicznych, neurologicznych i reumatologicznych najczęściej są to: zmęczenie, utrata apetytu, nudności, biegunka, bóle mięśni, wysypka skórna, bóle głowy [12, 13], a przy IKT najczęściej wymienia się: zwiększone ryzyko infekcji, zmiany skórne, zmęczenie, siniaki, biegunkę, utratę apetytu, zatrzymanie wody w organizmie [14, 15]. Obecność uciążliwych działań niepożądanych w trakcie przyjmowania IKT lub IFN α może się przyczynić do przerwania leczenia [7, 16].

W literaturze przedmiotu szeroko opisuje się występowanie zaburzeń depresyjnych u pacjentów hematologicznych [17, 18]. Zaburzenia depresyjne stanowią istotny problem kliniczny w populacji pacjentów z nowotworami hematologicznymi, niezależnie od stadium choroby, rodzaju leczenia oraz jego fazy [19, 20]. Zarówno sam nowotwór (wraz z towarzyszącymi mu współistniejącymi zaburzeniami psychicznymi i somatycznymi) [21], jak i działania niepożądane terapii mogą się przyczyniać do rozwoju objawów depresyjnych i lękowych. [22, 23]. Dodatkowo w niektórych badaniach zaznacza się, że skutki uboczne leczenia interferonem alfa, w szczególności pegylowanym, mogą mieć udział w powstawaniu zaburzeń depresyjnych [24].

Komisja Bioetyczna przy Uniwersytecie Jagiellońskim w Krakowie wydała zgodę na przeprowadzenie opisywanego tutaj badania (nr 1072.6120.113.2020). Każdy uczestnik uzyskał informację o badaniu i wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu.

Cel

Celem pracy było porównanie występowania objawów depresyjnych między grupą chorych na MPN (nadpłytkowość samoistną, czerwienicę prawdziwą oraz samoistne włóknienie szpiku) leczonych interferonem alfa a pacjentami chorymi na przewlekłą białaczkę szpikową (PBSz) leczonymi inhibitorami kinazy tyrozynowej oraz sprawdzenie, czy poszczególne skutki uboczne leczenia mogą sprzyjać występowaniu objawów depresyjnych. Dodatkowo postanowiono sprawdzić, czy występują różnice w grupach między wiekiem, płcią, liczbą skutków ubocznych oraz długością trwania leczenia a nasileniem objawów depresyjnych w podziale na występowanie poszczególnych skutków ubocznych. Celem pracy nie było diagnozowanie zaburzeń depresyjnych, lecz sprawdzenie możliwości ich rozwoju podczas leczenia IFN alfa oraz IKT.

Material i metody

Badanie przeprowadzono w Poradni Kliniki Hematologii Szpitala Uniwersyteckiego (SU) w Krakowie oraz w Poradni Kliniki Hematologii Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku we Wrocławiu. W badaniu wzięło udział 175 dorosłych pacjentów chorych na MPN lub PBSz pozostających w trakcie leczenia interferonem alfa lub IKT przez okres minimum 3 miesiące. U chorych zdiagnozowano nadpłytkowość samoistną, czerwienicę prawdziwą, samoistne włóknienie szpiku lub przewlekłą białaczkę szpikową. Dobór pacjentów był dobozem celowym, chorych poddano badaniu jednokrotnie. Ustalono, że kryteria wyłączenia z badania to: leczenie psychiatryczne lub psychologiczne (psychoterapeutyczne) w okresie badania lub 3 miesiące przed jego rozpoczęciem, przerwanie leczenia interferonem alfa/IKT lub zmiana leczenia na inny lek, rozpoczęcie leczenia interferonem alfa/IKT w trakcie trwania badania lub do 3 miesięcy przed jego rozpoczęciem, odczuwanie minimum miesiąc przed rozpoczęciem leczenia interferonem alfa/IKT podobnych objawów jak te wymienione w ankiecie. Średni wiek w grupie badanej wynosił 49 lat ($SD = 14,507$ lat). Szczegółową charakterystykę badanej grupy przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Opis badanej grupy

Zmienna	Me SD	(min-max)
Wiek (lata)	49,00 ± 14,507	(20–82)
Czas leczenia (lata)	10,00 ± 5,8199	(2–26)
Liczba odczuwanych skutków ubocznych	4,00 ± 2,564	(0–11)
Rodzaj choroby	n	%
Przewlekła białaczka szpikowa (PBSz)	91	51,4
Przewlekłe nowotwory mieloproliferacyjne (MPN)	84	48,6

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Cecha		n	%
Płeć	Kobieta	118	67,4
	Mężczyzna	57	32,6

Me – mediana; *SD* – odchylenie standardowe; *n* – liczebność

Narzędzia badawcze

Kwestionariusz socjodemograficzny, w którym umieszczono pytania dotyczące: wieku, płci, miejsca zamieszkania, stanu cywilnego, wykształcenia, typu choroby, czasu trwania choroby, skutków ubocznych leczenia z podziałem na okresy i czas ich trwania. Listę skutków ubocznych leczenia interferonem alfa i IKT stworzono na podstawie wyników badań nad ich działaniem oraz toksycznością. [12, 15, 25–27].

Kwestionariusz Davida Goldberga (GHQ-28), który służy do oceny zdrowia psychicznego u osób dorosłych i analizy czterech symptomów zaburzeń sfery psychicznej: depresyjnych, lękowych, somatycznych oraz wycofania społecznego. Każda ze skal zawiera 7 pytań, a maksymalnie można uzyskać 21 punktów. Rzetelność polskiej adaptacji testu GHQ-28, oceniana za pomocą wskaźnika α Cronbacha, mieści się w przedziale od 0,91 do 0,93; trafność kryterialna – od 0,59 do 0,61 [28, 29]. W niniejszym badaniu analizowano jeden wymiar zdrowia psychicznego: objawy depresyjne. Zastosowano w tym celu zmodyfikowaną skalę Likerta (od 0 do 3 pkt).

Czterowymiarowy kwestionariusz 4DSQ, mierzący nasilenie bieżących objawów depresyjnych, lękowych, somatycznych oraz dystresu. Wskaźnik rzetelności testu (α Cronbacha) mieści się w przedziale od 0,82 do 0,88 [30]. W niniejszym badaniu skoncentrowano się na analizie jednego spośród czterech wymiarów: objawów depresyjnych, gdzie maksymalna liczba punktów, jaką można uzyskać, wynosi 12.

Nazewnictwo skali w obu kwestionariuszach: „depresja”, należy traktować odpowiednio jako objawy depresyjne. Powyższe testy są testami przesiewowymi i nie diagnozują zaburzeń.

Statystyka

W badaniu zastosowano test *U* Manna-Whitneya i test χ^2 . Współczynnik *V* Craméra został użyty do określenia siły związku między mierzalnymi cechami. Współczynnik *d* Cohena posłużył do ustalenia wielkości efektu między zmiennymi. Wartość $p = 0,05$ uznano za istotną. Wielokrotna analiza regresji liniowej została wykorzystana do oceny wpływu każdej zmiennej na wyniki depresji.

Wyniki

Zbadano 175 pacjentów chorych na MPN ($n = 84$) oraz na PBSz ($n = 91$). W tabeli 2 przedstawiono nasilenie objawów depresyjnych mierzonych testem 4DSQ w obu grupach.

Tabela 2. Nasilenie objawów depresyjnych u pacjentów chorych na MPN i PBSz mierzonych testem 4DSQ

	Depresja			
	MPN ($n = 84$)		PBSz ($n = 91$)	
	<i>n</i>	% <i>n</i> %		
Nie występuje	50	61,9	75	82,4
Średnio podwyższony	24	28,6	9	9,9
Mocno podwyższony	8	9,5	7	7,7
Razem	84	100	91	100

n – liczebność

Analiza występowania objawów depresyjnych u chorych na PBSz i MPN wykazała, że wynik średnio i mocno podwyższony na skali depresji uzyskało w wypadku chorych na MPN prawie 40% badanych, a wśród chorych na PBSz niemal 20% pacjentów (tab. 2).

W tabeli 3 przedstawiono wyniki testu *U* Manna-Whitneya mierzącego różnice w nasileniu objawów depresyjnych u pacjentów chorych na MPN i PBSz.

Tabela 3. Różnice między chorymi na MPN i PBSz w nasileniu objawów depresyjnych mierzonych testami 4DSQ oraz GHQ-28

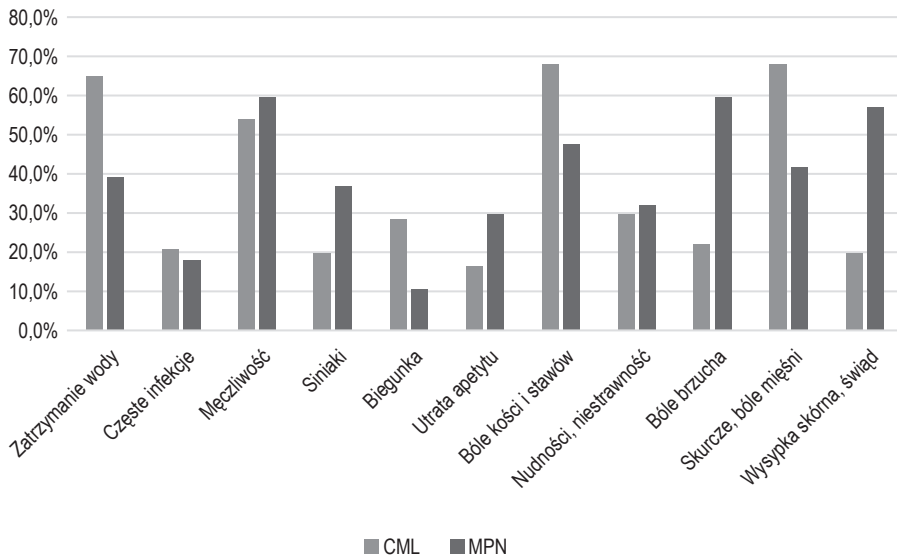
Stan psychiczny	PBSz ($n = 91$)	MPN ($n = 84$)	<i>p</i>	<i>U</i>	<i>Z</i>
	<i>Me</i> (Q1–Q3)	<i>Me</i> (Q1–Q3)			
Kwestionariusz GHQ-28					
Symptomy depresji	4,0 (2,0–8,0)	2,0 (0,0–5,0)	<0,001	2340,00	–4,457
Kwestionariusz 4DSQ					
Depresja	0,0 (0,0–1,0)	0,5 (0,0–3,75)	0,003	4687,50	2,950

Me – mediana; Q1 – kwartył dolny; Q3 – kwartył górny; *p* – istotność statystyczna; *U* – statystyka Manna-Whitneya; *Z* – wartość statystyki *Z* w teście Manna-Whitneya

Pacjenci chorzy na MPN różnią się od pacjentów chorych na PBSz pod względem nasilenia objawów depresyjnych. W przypadku skali Symptomy depresji z testu GHQ-28 pacjenci chorzy na MPN uzyskali niższe wyniki niż pacjenci z drugiej grupy. Natomiast w przypadku skali Depresja z kwestionariusza 4DSQ niższe wyniki odnotowano u pacjentów z PBSz w porównaniu z osobami chorującymi na MPN.

W kolejnej analizie zbadano różnice między kobietami i mężczyznami w nasileniu objawów depresyjnych i lękowych mierzonych testami 4DSQ oraz GHQ-28. Analiza nie wykazała istotnych statystycznie różnic.

Następnie sprawdzono występowanie oraz zależności w występowaniu poszczególnych skutków ubocznych leczenia IKT oraz IFN α między pacjentami chorymi na MPN i PBSz (rys., tab. 4).



Rysunek. Występowanie skutków ubocznych leczenia IKT oraz IFN α wśród pacjentów chorych na MPN i PBSz

Tabela 4. Zależności w występowaniu poszczególnych skutków ubocznych leczenia IKT oraz IFN α między pacjentami chorymi na MPN i PBSz

Choroba/skutek uboczny	χ^2	df	p	V Craméra
Zatrzymanie wody	11,436	1	<0,001	0,256
Częste infekcje	0,255	1	0,614	0,038
Męczliwość	0,573	1	0,449	0,057
Siniaki	6,354	1	0,012	0,191
Biegunka	8,705	1	0,003	0,223
Utrata apetytu	4,368	1	0,037	0,158
Bóle kości i stawów	7,559	1	0,006	0,208
Nudności, niestrawność	0,125	1	0,724	0,027
Bóle brzucha	25,656	1	<0,001	0,383

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Skurcze, bóle mięśni	12,383	1	<0,001	0,266
Wysypka skórna, świąd	25,958	1	<0,001	0,385

χ^2 – test chi-kwadrat; df – ilość stopni swobody; p – istotność statystyczna; V – test V Craméra

Występowanie skutków ubocznych leczenia IKT oraz IFN α w postaci: zatrzymania wody, siniaków, biegunki, utraty apetytu, bólu kości i stawów, bólu brzucha, skurczy i bólu mięśni oraz wysypki skórnej i świądu jest zależne od rodzaju choroby. U pacjentów chorych na PBSz częściej niż u pacjentów cierpiących na MPN występują: zatrzymanie wody, biegunka, bóle kości i stawów, skurcze i ból mięśni. Natomiast siniaki, utrata apetytu, bóle brzucha oraz wysypka skórna i świąd częściej występowały u pacjentów chorych na MPN.

W dalszej kolejności zbadano wpływ występowania skutków ubocznych leczenia IKT oraz IFN α u chorych na MPN i PBSz na nasilenie objawów depresyjnych mierzonych kwestionariuszem GHQ (tab. 5).

Tabela 5. Standaryzowane i niestandaryzowane współczynniki modelu regresji liniowej dla przewidywania wpływu występowania skutków ubocznych u pacjentów chorych na MPN i PBSz na nasilenie objawów depresyjnych mierzonych kwestionariuszem GHQ-28

	Wyszczególnienie	B	SE	β	t	p
1	Stała	2,641	0,409		6,465	<0,001
	Skurcze i bóle mięśni	2,905	0,549	0,373	5,295	<0,001
2	Stała	2,223	0,414		5,374	<0,001
	Skurcze i bóle mięśni	2,525	0,543	0,325	4,651	<0,001
	Nudności, niestrawność	2,037	0,584	0,243	3,486	<0,001
3	Stała	1,679	0,465		3,607	<0,001
	Skurcze i bóle mięśni	2,292	0,544	0,295	4,213	<0,001
	Nudności, niestrawność	1,787	0,585	0,213	3,053	0,003
	Męczliwość	1,328	0,547	0,170	2,430	0,016
4	Stała	1,356	0,488		2,776	0,006
	Skurcze i bóle mięśni	1,749	0,603	0,225	2,902	0,004
	Nudności, niestrawność	1,791	0,580	0,214	3,087	0,002
	Męczliwość	1,181	0,547	0,151	2,160	0,032
	Bóle kości i stawów	1,210	0,602	0,154	2,010	0,046

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

5	Stała	1,314	0,485		2,710	0,007
	Skurcze i bóle mięśni	1,524	0,609	0,196	2,504	0,013
	Nudności, niestrawność	1,603	0,583	0,191	2,750	0,007
	Męczliwość	1,064	0,545	0,136	1,951	0,053
	Bóle kości i stawów	1,251	0,597	0,159	2,095	0,038
	Biegunka	1,338	0,676	0,138	1,978	0,050

B – współczynnik niestandardyzowany; SE – błąd standardowy; β – współczynnik standaryzowany; t – wynik testu t-Studenta; p – istotność statystyczna

W analizie wpływu poszczególnych skutków ubocznych leczenia IKT oraz IFNa na nasilenie objawów depresyjnych mierzonych kwestionariuszem GHQ-28 algorytm regresji osiągnął ostateczne rozwiązanie w 5. kroku. Model był dobrze dopasowany do danych ($F(5,169) = 11,77; p < 0,001$) oraz pozwolił wyjaśnić 24% wariancji zmiennej objaśnianej ($R^2_{adj} = 0,236$). Na podstawie współczynników regresji zaprezentowanych w tabeli 5 stwierdzono, że skurcze i bóle mięśni ($\beta = 0,196; p = 0,013$), nudności i niestrawność ($\beta = 0,191; p = 0,007$), męczliwość ($\beta = 0,136; p = 0,053$), bóle kości i stawów ($\beta = 0,159; p = 0,038$) oraz biegunka ($\beta = 0,138; p = 0,050$) były skutkami ubocznymi, które wpływały na możliwość rozwoju objawów depresyjnych w obu grupach. Predyktory były dodatnio związane ze zmienną objaśnianą.

Następnie zbadano nasilenie objawów depresyjnych w obu grupach mierzone kwestionariuszami GHQ-28 oraz 4DSQ, w podziale na występowanie skutków ubocznych leczenia interferonem alfa i IKT (tab. 6).

Tabela 6. Nasilenie objawów depresyjnych u pacjentów MPN i PBSz w podziale na występowanie skutków ubocznych leczenia interferonem alfa i IKT

Skutki uboczne	Test	Symptomy depresji/depresja						U	Z	p	d
		PBSz (n = 91)			MPN (n = 84)						
		M	SD	Me	M	SD	Me				
Zatrzymanie wody	GHQ	5,98	4,27	5	3,24	3,55	2	577,00	-3,245	0,001	0,68
	4DSQ	1,08	2,13	0	1,85	2,69	1	1173,50	1,829	0,067	-0,33
Częste infekcje	GHQ	7,05	5,32	6	4,53	3,38	6	102,50	-1,396	0,167	0,55
	4DSQ	1,63	2,81	0	2,87	2,97	3	188,50	1,677	0,111	-0,43
Męczliwość	GHQ	6,80	4,36	7	3,62	3,24	3	688,00	-3,774	<0,001	0,83
	4DSQ	1,10	2,17	0	1,80	2,30	1	1508,00	2,183	0,029	-0,31
Siniaki	GHQ	6,44	5,44	4,5	3,19	3,99	0	165,00	-2,428	0,015	0,71
	4DSQ	1,39	2,25	0	2,32	2,88	1	329,50	1,110	0,267	-0,35

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Biegunka	GHQ	7,27	4,89	7	3,67	3,81	3	65,50	-1,955	0,051	0,78
	4DSQ	1,54	2,75	0	1,67	2,00	0	124,00	0,305	0,810	-0,05
Utrata apetytu	GHQ	8,07	5,30	8	5,08	3,10	5	124,00	-1,784	0,078	0,73
	4DSQ	1,73	3,10	0	2,36	3,10	1	221,00	0,995	0,361	-0,21
Bóle kości i stawów	GHQ	6,24	4,14	6	3,83	3,47	3	806,00	-2,988	0,003	0,62
	4DSQ	0,94	2,05	0	2,08	2,56	1	1647,00	3,153	0,002	-0,50
Nudności, niestrawność	GHQ	7,67	4,88	7	4,41	3,43	3	221,00	-2,493	0,013	0,77
	4DSQ	1,56	2,64	0	1,85	4,71	1	409,00	0,834	0,404	-0,11
Bóle brzucha	GHQ	7,05	4,95	5,5	4,14	3,88	3	320,50	-2,351	0,019	0,75
	4DSQ	2,00	2,92	0	1,92	2,47	1	532,00	0,438	0,662	0,03
Skurcze, bóle mięśni	GHQ	6,13	4,32	6	4,51	3,51	3	860,00	-1,697	0,090	0,40
	4DSQ	0,94	2,05	0	2,34	2,66	1	1484,50	3,391	<0,001	-0,62
Wysypka skórna, świąd	GHQ	5,39	3,17	5	3,54	3,55	2	282,50	-2,173	0,030	0,54
	4DSQ	0,33	0,77	0	2,04	2,77	0	577,00	2,348	0,019	-0,71

Me – mediana; *M* – średnia; *SD* – odchylenie standardowe; *p* – istotność statystyczna; *U* – statystyka Manna-Whitneya; *Z* – wartość statystyki *Z* Manna-Whitneya; *d* – wielkość efektu Cohena

Analiza nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów MPN i PBSz w podziale na występowanie skutków ubocznych leczenia interferonem alfa i IKT wykazała, że zatrzymanie wody, męczliwość, siniaki, ból kości i stawów, nudności i niestrawność, ból brzucha, skurcze i ból mięśni oraz wysypka skórna i świąd różnicują grupy w nasileniu objawów depresyjnych.

Wyniki analizy zależności między nasileniem objawów depresyjnych a wiekiem, płcią, typem choroby, liczbą skutków ubocznych oraz czasem trwania leczenia zostały przedstawione w tabeli 7.

Tabela 7. Wielowymiarowe powiązania między nasileniem objawów lękowych i depresyjnych mierzonych kwestionariuszami 4DSQ i GHQ-28 a wiekiem, płcią, typem choroby, liczbą skutków ubocznych oraz czasem trwania leczenia wśród pacjentów chorych na MPN i PBSz

Zmienne zewnętrzne	<i>B</i> *	<i>p</i>
Objawy depresyjne GHQ-28		
Długość trwania choroby	-0,009	0,840
Wiek	0,055	0,012
Liczba skutków ubocznych	0,694	<0,001
Płeć (mężczyzna vs. kobieta)	-0,501	0,343
Choroba (PBSz vs. MNP)	-1,849	0,003

dalszy ciąg tabeli na następnej stronie

Skorygowane $R^2 = 0,343$ ($F = 19,143$)		
Objawy depresyjne 4DSQ		
Długość trwania choroby	-0,016	0,588
Wiek	0,022	0,130
Liczba skutków ubocznych	0,215	0,001
Płeć (mężczyzna vs. kobieta)	-0,026	0,943
Choroba (PBSz vs. MNP)	1,205	0,005
Skorygowane $R^2 = 0,089$ ($F = 4,412$)		

* surowe współczynniki regresji

W przeprowadzonych analizach zależności między nasileniem objawów depresyjnych mierzonych kwestionariuszami GHQ-28 oraz 4DSQ a wiekiem, płcią, typem choroby, liczbą skutków ubocznych oraz czasem trwania leczenia w obu grupach modele regresji pozwoliły wyjaśnić 34% oraz 9% wariancji. Na podstawie wyników zaprezentowanych w tabeli 7 stwierdzono, że u pacjentów chorych na MPN i PBSz wspólnym predyktorem występowania objawów depresyjnych mierzonych obu kwestionariuszami była liczba skutków ubocznych (GHQ-28: $B = 0,694$; $p \leq 0,00$; 4DSQ: $B = 0,215$; $p = 0,001$). Im więcej pacjent ich odczuwał, tym większe było nasilenie wszystkich symptomów zaburzeń psychicznych.

Istotnym predyktorem nasilenia objawów depresyjnych okazał się również rodzaj choroby (GHQ-28: $B = 1,849$; $p = 0,003$; 4DSQ: $B = 1,205$; $p = 0,005$). Wyniki różniły się w zależności od użytego narzędzia badawczego. Analiza wykazała ponadto, że niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla występowania objawów depresyjnych był wiek ($B = 0,055$; $p = 0,012$). Im badana osoba była starsza, tym większe było u niej nasilenie symptomów depresyjnych.

Dyskusja

Wyniki wielu badań wskazują, że zaburzenia depresyjne występują często u pacjentów chorych na PBSz i MPN [18]. Analiza porównawcza występowania objawów depresyjnych między grupą chorych na MPN ($n = 34$; 38,1%) a pacjentami chorymi na PBSz ($n = 16$; 17,6%) ujawniła, że pacjenci różnią się między sobą pod względem nasilenia zaburzeń psychicznych (tab. 2 i 3). Do tej pory nie porównywano tych grup ze sobą, ale literatura przedmiotu dowodzi, że zarówno wśród pacjentów chorych na MPN [31, 32], jak i wśród chorych na PBSz [18, 33] zaburzenia depresyjne występują w większym nasileniu niż w zdrowej populacji, a dodatkowo często współwystępują z zaburzeniami lękowymi. W badaniu Shi i wsp. [18] oraz Phillips i wsp. [34] stwierdzono, że około 37% chorych na PBSz leczonych IKT doświadcza depresji. Natomiast w badaniu Xu i wsp. [35] rozpowszechnienie depresji w tej grupie było mniejsze i wyniosło 13,2%. W badaniu Brintzenhofe-Szoc i wsp. [36] nad mieszanymi

mi objawami lęku/depresji w dużej grupie chorych na raka zauważono, że pacjenci chorzy hematologicznie wykazują wyższe natężenie lęku i depresji niż chorzy na inne typy raka.

Różnice między grupami mogą być spowodowane głównie innymi metodami leczenia tych chorób oraz różnymi prognozami przeżycia. W wypadku pacjentów chorych na PBSz wprowadzenie do leczenia IKT spowodowało, że obecnie przeżycie tych pacjentów jest porównywalne z osobami zdrowymi [37], a leczenie IKT nie jest tak toksyczne i uciążliwe jak w wypadku leczenia w MPN [38]. W zależności od użytego kwestionariusza wyniki wskazują, że zarówno grupa chorych na MPN, jak i grupa chorych na PBSz zmagają się z objawami depresyjnymi, zatem nie można jednoznacznie potwierdzić, że leczenie interferonem alfa sprzyja pojawieniu się depresji. Warto nadmienić, że w badaniach własnych i wymienionych powyżej stosowano różne narzędzia do mierzenia depresji. Dodatkowo różnice w naszych wynikach między kwestionariuszami świadczą o tym, że wykorzystywanie różnych narzędzi może przynosić odmienne wyniki, dlatego zaleca się, aby w badaniach używać przynajmniej dwóch narzędzi badawczych [39].

Analiza badań własnych wykazała, że kobiety nie różnią się od mężczyzn pod względem nasilenia objawów depresyjnych. W niektórych badaniach również nie wykazuje się takich zależności [31, 40], jednak większość badaczy wskazuje na istotne różnice w tym zakresie między płciami, które mogą wynikać z takich czynników, jak: długość leczenia, wiek czy ilość i jakość wsparcia społecznego. Kobiety i mężczyźni pełnią odmienne role społeczne, inaczej funkcjonują w społeczeństwie, mają inną wrażliwość emocjonalną [41]. Zazwyczaj to kobiety wykazują większe nasilenie objawów depresyjnych zarówno w grupie chorych na MPN [32], jak i grupie chorych na PBSz [18, 42]. Dodatkowo różnice mogą być spowodowane stosowaniem różnych narzędzi badawczych do mierzenia depresji. W wypadku badania Padmos i wsp. [40] był to *Patient Health Questionnaire-2* (PHQ-2) [40], u McFarlanda i wsp. [31] oraz Brochmann i wsp. [32] *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS), w badaniu Shi i wsp. [18] – *Self-Rating Depression Scale* (SDS), a w pracy Efficacego i wsp. [43] – *Psychological General Well-Being Index* (PGWB-S).

Wyniki badań dowiodły, że występowanie skutków ubocznych leczenia IKT oraz IFNa w postaci częstych infekcji, męczliwości, nudności i niestrawności nie jest zależne od rodzaju choroby (tab. 5). Zarówno u pacjentów chorych na PBSz, jak i na MPN te trzy skutki uboczne występowały w obu grupach na podobnym poziomie. Badania własne potwierdziły wyniki badań prezentowanych w literaturze przedmiotu, gdzie szeroko opisuje się, że wśród pacjentów chorych na MPN i PBSz występują częste infekcje oraz/i zmęczenie [17, 44], które są związane z pogorszeniem odporności wskutek choroby oraz przyjmowanego leczenia.

Analiza nasilenia objawów depresyjnych u pacjentów MPN i PBSz w podziale na występowanie skutków ubocznych leczenia interferonem alfa i IKT wykazała, że zatrzymanie wody, męczliwość, siniaki, ból kości i stawów, nudności i niestrawność, ból brzucha, skurcze i ból mięśni oraz wysypka skórna i świąd różnicują grupy w nasileniu objawów depresyjnych (tab. 6). Wyniki te są spójne z badaniami McFarlanda i wsp. [45], Phillips i wsp. [34] oraz Padmos i wsp. [40], gdzie opisuje się wpływ objawów

choroby oraz jej leczenia na możliwość pojawienia się depresji. Szczególną uwagę zwraca się na zmęczenie, które jest bardzo często występującym skutkiem ubocznym zarówno choroby, jak i leczenia IKT czy interferonem alfa [46].

Na podstawie wyników zaprezentowanych w tabeli 7 stwierdzono, że u pacjentów chorych na MPN i PBSz wspólnym predyktorem występowania objawów depresyjnych mierzonych obu kwestionariuszami była liczba skutków ubocznych leczenia. Im więcej pacjent ich odczuwał, tym większe było nasilenie wszystkich symptomów zaburzeń psychicznych. Istotnym predyktorem nasilenia objawów depresyjnych okazał się również rodzaj choroby, ale wyniki różniły się w zależności od użytego narzędzia badawczego. Badania własne potwierdzają dane z literatury przedmiotu, w których zwraca się uwagę na to, że występowanie skutków ubocznych wpływa na jakość życia pacjentów i ewentualny rozwój zaburzeń psychicznych [47]. W badaniu McFarlanda i wsp. [45] nad związkami fizycznego i psychicznego obciążenia objawami u pacjentów z nowotworami mieloproliferacyjnymi z ujemnym chromosomem Philadelphia podkreśla się, że obciążenie objawami fizycznymi u pacjentów z MPN jest wyraźnie związane z objawami psychicznymi, natomiast występowanie depresji jest powiązane z ogólnym obciążeniem objawami fizycznymi.

Analiza wykazała także, że niekorzystnym czynnikiem prognostycznym dla występowania objawów depresyjnych w obu grupach był wiek. Im dana osoba była starsza, tym większe było u niej nasilenie symptomów depresyjnych. W badaniach Constanzo i wsp. [48] opisuje się różnice w odbieraniu i przeżywaniu choroby nowotworowej, z których wynika, że pacjenci starsi uzyskiwali znacznie gorsze wyniki od młodszych w różnych aspektach zdrowia psychicznego oraz jakości życia. W badaniu Gibek i Sachy [42] wykazano, że starsi pacjenci chorzy na PBSz mają większe nasilenie objawów depresyjnych od młodszych, natomiast w badaniu Efficacego i wsp. [43] nie odnotowano związku między wiekiem a nasileniem objawów depresyjnych. Gibek i wsp. [17], Brochmann i wsp. [32] oraz Padrnos i wsp. [40] dowodzą, że u pacjentów chorych na MPN w starszym wieku występuje mniejsze ryzyko zachorowania na depresję w porównaniu z młodszymi pacjentami. Różnice w wynikach mogą być spowodowane innym typem choroby i przyjmowanego leczenia.

Przeprowadzone badania mają pewne ograniczenia. Zastosowane testy przesiewowe GHQ-28 oraz 4DSQ nie diagnozują depresji, służą jedynie do oceny pacjentów pod kątem objawów depresyjnych. W celu diagnozy depresji należy wykorzystać kryteria diagnostyczne ICD-11 lub DSM-5. Dlatego otrzymane wyniki mają charakter eksploracyjny i wymagają dalszych badań. Innym ograniczeniem jest jednokrotne badanie pacjentów, które jest związane z typem badania. W przyszłości należałoby poddawać podobnym badaniom pacjentów wielokrotnie, żeby sprawdzić, w jakim stopniu wprowadzenie ewentualnej interwencji psychologicznej czy psychiatrycznej oraz czas trwania leczenia/zmiana leczenia wpływają na stan pacjenta. Kolejnym ograniczeniem było użycie niewalidowanego narzędzia do pomiaru obciążenia objawami (ankieta własna). Uzasadnieniem było wykorzystanie tej ankiety w dwóch rodzajach grup pacjentów.

Wnioski

Objawy depresyjne występują często u pacjentów chorych na PBSz i MPN, dodatkowo poszczególne skutki uboczne leczenia interferonem alfa oraz IKT mają wpływ na występowanie objawów depresyjnych. Grupy te, w zależności od zastosowanego narzędzia, różnią się od siebie pod względem nasilenia objawów depresyjnych. Charakterystyczne dla obu grup jest występowanie podobnych skutków ubocznych w postaci zmęczenia i częstych infekcji. Istotnymi predyktorami możliwości rozwoju depresji były: liczba skutków ubocznych, wiek (osoba starsza) oraz choroba (w zależności od użytego narzędzia były to PBSz lub MPN). Nie potwierdzono zależności między leczeniem interferonem a rozwojem depresji.

Na podstawie przedstawionych wyników można zaobserwować podwyższone ryzyko wystąpienia klinicznej depresji w badanych grupach chorych. Badania przesiewowe w kierunku depresji powinny być rutynowe w tej populacji pacjentów. Wiedza o możliwych zaburzeniach, poprawa stanu psychicznego i jakości życia pacjentów hematologicznych na różnych etapach leczenia mogą mieć bardzo istotne znaczenie w opiece nad pacjentem. Dobór odpowiedniego wsparcia psychologicznego, psychiatrycznego czy psychoterapeutycznego może się przyczynić do zmiany w występowaniu lub nasileniu objawów depresyjnych, poprawy jakości życia w badanych grupach pacjentów, zmniejszenia odsetka pacjentów rezygnujących z leczenia z powodu działań niepożądanych lub zwiększenia odsetka pacjentów powracających do leczenia pomimo wystąpienia uciążliwych działań niepożądanych terapii.

W przyszłości powyższa wiedza może pomóc w wyborze odpowiednich metod opieki psychoedukacyjnej. Może również stać się argumentem za wprowadzeniem nowego, innowacyjnego podejścia medycznego i psychoedukacyjnego oraz zaspokojeniem potrzeb psychoonkologicznych pacjentów z wymienionych grup.

Piśmiennictwo

1. Spivak JL. *Myeloproliferative neoplasms*. N. Engl. J. Med. 2017; 376(22): 2168–2181. Doi: 10.1056/NEJMra1406186.
2. Nangalia J, Green AR. *Myeloproliferative neoplasms: From origins to outcomes*. Blood 2017; 130(23): 2475–2483. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-782037>.
3. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. *The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: Order out of chaos*. Cancer 2009; 115(17): 3842–3847. <https://doi.org/10.1007/s11899-019-00508-w>.
4. Mendez Luque LF, Blackmon AL, Ramanathan G, Fleischman AG. *Key role of inflammation in myeloproliferative neoplasms: Instigator of disease initiation, progression, and symptoms*. Curr. Hematol. Malig. Rep. 2019; 14(3): 145–153. [10.1007/s11899-019-00508-w](https://doi.org/10.1007/s11899-019-00508-w).
5. Tefferi A. *Myeloproliferative neoplasms: A decade of discoveries and treatment advances*. Am. J. Hematol. 2016; 91(1): 50–58. [10.1002/ajh.24221](https://doi.org/10.1002/ajh.24221).
6. Huang CE, Wu YY, Hsu CC, Chen YJ, Tsou HY, Li CP i wsp. *Real-world experience with Ropoginterferon-alpha 2b (Besremi) in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms*. J. Formos. Med. Assoc 2021; 120(2): 863–873. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2020.08.021>.

7. Forsyth CJ, Chan W, Grigg AP, Cook NC, Lane SW, Burbury KL i wsp. *Recommendations for the use of pegylated interferon- α in the treatment of classical myeloproliferative neoplasms*. *Inter. Med. J.* 2019; 49(8): 948–954. <https://doi.org/10.1111/inmj.14154>.
8. Keskin D, Sadri S, Eskazan AE. *Dasatinib for the treatment of chronic myeloid leukemia: Patient selection and special considerations*. *Drug Des. Devel. Ther.* 2016; 10: 3355–3361. <https://doi.org/10.2147/dddt.s85050>.
9. Sacha T, Saglio G. *Nilotinib in the treatment of chronic myeloid leukemia*. *Future Oncol.* 2019; 15(9): 953–965. <https://doi.org/10.2217/fon-2018-0468>.
10. Grabek J, Straube J, Bywater M, Lane SW. *MPN: The molecular drivers of disease initiation, progression and transformation and their effect on treatment*. *Cells* 2020; 9(8): 1901. <https://doi.org/10.3390/cells9081901>.
11. Benevolo G, Vassallo F, Urbino I, Giai V. *Polycythemia vera (Pv): Update on emerging treatment options*. *Ther. Clin. Risk Manag.* 2021; 17: 209–221. <https://doi.org/10.2147%2FTCRM.S213020>.
12. Kirkwood JM, Bender C, Agarwala S, Tarhini A, Shipe-Spotloe J, Smelko B i wsp. *Mechanisms and management of toxicities associated with high-dose interferon alfa-2b therapy*. *J. Clin. Oncol.* 2002; 20(17): 3703–3718. <https://doi.org/10.1200/jco.2002.03.052>.
13. Mondello P, Di Mirto C, Cuzzocrea S, Arrigo C, Mian M, Pitini V. *Interferon alpha has a strong anti-tumor effect in Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms*. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.* 2019; 19(8): e489–495. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2019.03.027>.
14. Gambacorti-Passerini C, Coutre P Le, Piazza R. *The role of bosutinib in the treatment of chronic myeloid leukemia*. *Future Oncol.* 2019; 16(2): 4395–4408. <https://doi.org/10.2217/fon-2019-0555>.
15. Caldemeyer L, Dugan M, Edwards J, Akard L. *Long-term side effects of tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia*. *Curr. Hematol. Malig. Rep/* 2016; 11(2): 71–79. <https://doi.org/10.1007/s11899-016-0309-2>.
16. Sacha T. *Imatinib in chronic myeloid leukemia: An overview*. *Mediterr. J. Hematol. Infect. Dis.* 2014; 6(1): e2014007. <https://doi.org/10.4084%2FMJHID.2014.007>.
17. Gibek K, Sacha T, Cyranka K. *Comparison of depressive, anxiety, and somatic symptoms in patients with essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis treated with interferon alpha*. *Acta Haematol. Pol.* 2022; 54(1): 18–30. 10.5603/AHP.a2022.0058.
18. Shi D, Li Z, Li Y, Jiang Q. *Variables associated with self-reported anxiety and depression symptoms in patients with chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy*. *Leuk. Lymphoma* 2021; 62(3): 640–648. <https://doi.org/10.1080/10428194.2020.1842397>.
19. Sasaki T, Akaho R, Sakamaki H, Akiyama H, Yoshino M, Hagiya K i wsp. *Mental disturbances during isolation in bone marrow transplant patients with leukemia*. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25(3): 315–318. <https://doi.org/10.1038/sj.bmt.1702117>.
20. Seo HJ, Baek YG, Cho BS, Kim TS, Um YH, Chae JH. *Anxiety and depression of the patients with hematological malignancies during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation*. *Psychiatry Investig.* 2019; 16(10): 751–758. <https://doi.org/10.30773/pi.2019.07.12>.
21. Fitzgerald P, Lo C, Li M, Gagliese L, Zimmermann C, Rodin G. *The relationship between depression and physical symptom burden in advanced cancer*. *BMJ Support. Palliat. Care* 2015; 5(4): 381–388. <https://doi.org/10.1136/bmjspcare-2012-000380>.
22. Cella D, Nowinski CJ, Frankfurt O. *The impact of symptom burden on patient quality of life in chronic myeloid leukemia*. *Oncology* 2014; 87(3): 133–147. <https://doi.org/10.1159/000362816>.

23. Gibek K, Sacha T, Cyranka K. *Side effects of treatment with tyrosine kinase inhibitors in patients with chronic myeloid leukemia and the occurrence of anxiety symptoms*. Psychiatr. Pol. 2022; 58(1): 25–38. <https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/152782>.
24. Kim SR, Charos A, Damsky W, Heald P, Girardi M, King BA. *Treatment of generalized deep morphea and eosinophilic fasciitis with the Janus kinase inhibitor tofacitinib*. JAAD Case Rep. 2018; 4(5): 443–345. <https://doi.org/10.1016%2Fj.jdc.2017.12.003>.
25. Yacoub A, Mascarenhas J, Kosiorek H, Prchal JT, Berenson D, Baer MR i wsp. *Pegylated interferon alfa-2a for polycythemia vera or essential thrombocythemia resistant or intolerant to hydroxyurea*. Blood 2019; 134(18): 1498–1509. <https://doi.org/10.1182/blood.2019000428>.
26. Chan O, Talati C, Isenalumhe L, Shams S, Nodzon L, Fradley M i wsp. *Side-effects profile and outcomes of ponatinib in the treatment of chronic myeloid leukemia*. Blood Adv. 2020; 4(3): 530–538. <https://doi.org/10.1182%2Fbloodadvances.2019000268>.
27. Pophali PA, Patnaik MM. *The role of new tyrosine kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia*. Cancer J. 2016; 22(1): 40–50. <https://doi.org/10.1097%2FJPO.000000000000165>.
28. Makowska Z, Merecz D. *Polska adaptacja kwestionariuszy ogólnego stanu zdrowia Davida Goldberga: GHQ-12 i GHQ-28*. Łódź: Oficyna Wydawnicza Instytutu Medycyny Pracy; 2001.
29. Makowska Z, Merecz D, Mościcka A, Kolasa W. *The validity of General Health Questionnaires, GHQ-12 and GHQ-28, in mental health studies of working people*. Int. J. Occup. Med. Environ. Health 2002; 15(4): 353–362.
30. Czachowski S, Izdebski A, Terluin B, Izdebski P. *Walidacja kwestionariusza 4DSQ mierzącego dystres, depresję, lęki i somatyzację w Polsce*. Problemy Medycyny Rodzinnej 2013; 14(4(40)): 14–20.
31. McFarland DC, Polizzi H, Mascarenhas J, Kremyanskaya M, Holland J, Hoffman R. *Psychological symptoms among patients with BCR-ABL-negative myeloproliferative neoplasms*. J. Natl. Compr. Cancer Netw. 2016; 14(12): 1563–1570. <https://doi.org/10.6004/jncn.2016.0168>.
32. Brochmann N, Flachs EM, Christensen AI, Bak M, Andersen CL, Juel K i wsp. *Anxiety and depression in patients with Philadelphia-negative myeloproliferative neoplasms: A nationwide population-based survey in Denmark*. Clin. Epidemiol. 2019; 11: 23–33. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S162688>.
33. Yu L, Huang X, Gale RP, Wang H, Jiang Q. *Variables associated with patient-reported symptoms in persons with chronic phase chronic myeloid leukemia receiving tyrosine kinase inhibitor therapy*. Medicine (Baltimore) 2019; 98(48): e18079. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000018079>.
34. Phillips KM, Pinilla-Ibarz J, Sotomayor E, Lee MR, Jim HSL, Small BJ i wsp. *Quality of life outcomes in patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors: A controlled comparison*. Support. Care Cancer 2013; 21(4): 1097–1103. <https://doi.org/10.1007/s00520-012-1630-5>.
35. Xu X, Shen B, Zhang A, Liu J, Da Z, Liu H i wsp. *Anxiety and depression correlate with disease and quality-of-life parameters in Chinese patients with ankylosing spondylitis*. Patient Prefer. Adherence 2016; 10: 879–885. <https://doi.org/10.2147/ppa.s86612>.
36. Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR. *Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: Prevalence by cancer type*. Psychosomatics 2009; 50(4): 383–391. <https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.4.383>.
37. Cifticiler R, Haznedaroglu IC. *Tailored tyrosine kinase inhibitor (TKI) treatment of chronic myeloid leukemia (CML) based on current evidence*. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci. 2021; 25(24): 7787–7798. https://doi.org/10.26355/eurrev_202112_27625.

38. Bower H, Björkholm M, Dickman PW, Höglund M, Lambert PC, Andersson TML. *Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population*. J. Clin. Oncol. 2016; 34(24): 2851–2857. <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.66.2866>.
39. Fried EI. *The 52 symptoms of major depression: Lack of content overlap among seven common depression scales*. J. Affect. Disord. 2017; 208: 191–197. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.10.019>.
40. Padrnos L, Scherber R, Geyer H, Langlais BT, Dueck AC, Kosiorek HE i wsp. *Depressive symptoms and myeloproliferative neoplasms: Understanding the confounding factor in a complex condition*. Cancer Med. 2020; 9(22): 8301–8309. <https://doi.org/10.1002/cam4.3380>.
41. Baider L, Bengel J. *Cancer and the spouse: Gender-related differences in dealing with health care and illness*. Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2001; 40(2): 115–123. [https://doi.org/10.1016/S1040-8428\(01\)00137-8](https://doi.org/10.1016/S1040-8428(01)00137-8).
42. Gibek K, Sacha T. *Assessment of factors affecting the mental condition of patients with chronic myeloid leukemia treated with tyrosine kinase inhibitors*. Psychiatr. Pol. 2023; 57(4): 775–789. <https://doi.org/10.12740/pp/onlinefirst/130264>.
43. Efficace F, Breccia M, Cottone F, Okumura I, Doro M, Riccardi F i wsp. *Psychological well-being and social support in chronic myeloid leukemia patients receiving lifelong targeted therapies*. Support. Care Cancer 2016; 24(12): 4887–4894. <https://doi.org/10.1007/s00520-016-3344-6>.
44. Janssen L, Blijlevens NMA, Drissen MMCM, Bakker EA, Nuijten MAH, Janssen JJWM i wsp. *Fatigue in chronic myeloid leukemia patients on tyrosine kinase inhibitor therapy: Predictors and the relationship with physical activity*. Haematologica 2021; 106(7): 1876–1882. <https://doi.org/10.3324/haematol.2020.247767>.
45. McFarland DC, Shaffer KM, Polizzi H, Mascarenhas J, Kremyanskaya M, Holland J i wsp. *Associations of physical and psychologic symptom burden in patients with Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms*. Psychosomatics 2018; 59(5): 472–480. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2018.01.006>.
46. Trask PC, Paterson AG, Esper P, Pau J, Redman B. *Longitudinal course of depression, fatigue, and quality of life in patients with high risk melanoma receiving adjuvant interferon*. Psychooncology 2004; 13(8): 526–536. <https://doi.org/10.1002/pon.770>.
47. Brandberg Y, Aamdal S, Bastholt L, Hernberg M, Stierner U, Von Der Maase H i wsp. *Health-related quality of life in patients with high-risk melanoma randomised in the Nordic phase 3 trial with adjuvant intermediate-dose interferon alfa-2b*. Eur. J. Cancer 2012; 48(13): 2012–2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2011.11.019>.
48. Costanzo ES, Ryff CD, Singer BH. *Psychosocial adjustment among cancer survivors: Findings from a national survey of health and well-being*. Health Psychol. 2009; 28(2): 147–156. <https://doi.org/10.1037/a0013221>.

Autor do korespondencji: Katarzyna Gibek
e-mail: k.gibek@alumni.uj.edu.pl