

Poznań, 30.01.2024

Dr hab. n med. Lukasz Krokowicz

Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej

Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

**Ocena rozprawy doktorskiej lek med. Pawła Siwińskiego pt. „Wpływ przewlekłego zmęczenia oraz depresji na wczesne wyniki pooperacyjne u pacjentów z rakiem jelita grubego”.**

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Pawła Siwińskiego **„Wpływ przewlekłego zmęczenia oraz depresji na wczesne wyniki pooperacyjne u pacjentów z rakiem jelita grubego”** dotyczy niezwykle istotnego problemu jakim jest rak jelita grubego. To najczęstszy nowotwór złośliwy przewodu pokarmowego, zgodnie z przewidywaniami w 2035 roku zachoruje na niego 1,3 miliona mężczyzn i 1,08 miliona kobiet. W ostatnich latach podkreślana jest rola czynników psychicznych i społecznych w krótko- i długotrwałych wynikach leczenia chirurgicznego. Depresja jest najczęstszym zaburzeniem psychicznym obserwowanym u nawet 70% pacjentów z chorobą nowotworową. Występowanie depresji może wpływać na gorsze wyniki pooperacyjne, brak jednak obszernych dowodów na podobne zależności w przypadku pacjentów z rakiem jelita grubego. Drugim równie często zgłaszanym zespołem objawów przez pacjentów z nowotworem należy przewlekłe zmęczenie związane z rakiem (cancer related fatigue CRF). CRF może nie tylko istotnie wpływać na jakość życia chorych ale także negatywnie oddziaływać na całościowe wyniki leczenia. Ze względu na subiektywny charakter schorzenia, w celu poprawy jakości leczenia i indywidualizacji postępowania poszukuje się niezależnych czynników molekularnych pełniących potencjalną rolę diagnostyczną. Ich rolę mogą pełnić cytokiny prozapalne IL-1, IL-2, TNF. Występowanie CRF i zaburzeń depresyjnych może mieć



bezpośredni wpływ na występowanie powikłań okołoperacyjnych, szczególnie we wczesnym okresie po operacji.

Zaproponowany przez Doktoranta temat pracy uważam za bardzo dobrze dobrany i interesujący z klinicznego punktu widzenia. Przewlekłe zmęczenia oraz depresja często towarzyszą pacjentom z chorobą nowotworową a niestety są to sytuacje często zapominane przez lekarzy, dla których najważniejszy jest wynik chirurgicznego czy onkologicznego leczenia. Tym bardziej jest to istotne, ponieważ stan psychiczny pacjenta może mieć bezpośredni wpływ na występowanie wczesnych powikłań. Wczesna świadomość złego stanu psychicznego pacjentów i możliwość wdrożenia odpowiedniego postępowania u chorych operowanych z powodu raka jelita grubego może mieć bardzo duże znaczenie praktyczne i implikacje kliniczne. Uzasadnieniem wyboru tematu jest również fakt, iż lekarz medycyny Paweł Siwiński pracuje w Ośrodku o olbrzymim doświadczeniu w diagnostyce i leczeniu raka jelita grubego, tj. Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Rozprawa zawiera 129 stron wydruku komputerowego. Obejmuje ona 8 rozdziałów. Tekst pracy uzupełniony jest o 17 tabel, 15 wykresów i 2 grafiki.

Piśmiennictwo obejmuje 213 prawidłowo dobranych pozycji. Praca zredagowana jest w sposób typowy dla rozpraw doktorskich, z dbałością o przejrzysty układ pracy oraz właściwy dobór rycin i tabel, ułatwiających zapoznanie się z wynikami. Badania wykonano po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (Uchwała nr RNN/139/19KB) działającej przy Uniwersytecie Medycznym w Łodzi.

Badaniem o objęto 135 pacjentów hospitalizowanych i operowanych w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi z rozpoznaniem rakiem jelita grubego w latach 2019-2020. Grupę badaną stanowiło 63 kobiet i 72 mężczyzn w wieku od 36 do 89 lat. Występowania i charakterystykę powikłań przeprowadzono na podstawie oceny klinicznej. Stopień nasilenia i ciężar odnotowanych powikłań określono według klasyfikacji Clavien-Dindo. Do oceny występowania i stopnia nasilenia zaburzeń depresyjnych wykorzystano kwestionariusz Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), a w celu analizy występowania i nasilenia objawów



przewlekłego zmęczenia użyto kwestionariusza Brief Fatigue Inventory (BFI). Oba kwestionariusze uzupełniane były przez pacjentów w dzień poprzedzający zabieg operacyjny.

U pacjentów przed operacją pobierano krew celem oceny całkowitego stężenia IL-1b, IL-6 oraz TNF w surowicy krwi.

W celu weryfikacji postawionych hipotez wykonano analizę statystyczną przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 25, testu Kolmogorowa-Smirnowa i Shapiro-Wilka, testu *U* Manna-Whitney'a oraz korelacji rangowej  $\rho$  Spearmana.

W sposób jasny i czytelny przedstawiono kryteria włączenia i wyłączenia z badania w grupie badanej.

Metodologia przeprowadzonych badań jest przedstawiona w sposób, który nie budzi wątpliwości o dużej wiedzy doktoranta z zakresu omawianych zagadnień. Wyniki czytelnie przedstawiają efekty prowadzonych badań, jasno je prezentując i porównując je przy pomocy prawidłowo dobranych metod statystycznych.

Wyniki badania przeprowadzonego przez dr Siwińskiego przyczyniają się do wzrostu wiedzy na temat znaczenia depresji i CRF w procesie leczenia raka jelita grubego. Uzyskane wyniki pokazują, że występowanie zaburzeń depresyjnych u pacjentów może wpływać na zwiększone ryzyko powikłań we wczesnym okresie pooperacyjnym. Autor potwierdził, że obecność zaburzeń depresyjnych i CRF wiąże się z odpowiedzią układu immunologicznego w postaci nadekspresji cytokin prozapalnych. Pomimo tego, że nie udało się jednoznacznie udowodnić czy zwiększenie stężenia analizowanych cytokin związane z występowaniem tych zaburzeń bezpośrednio wpływa na wystąpienie powikłań w okresie pooperacyjnym to wydaje się, że przedoperacyjny poziom cytokin w surowicy krwi może być w przyszłości dobrym markerem molekularnym depresji i CRF u chorych na raka jelita grubego.

Co istotnie klinicznie na podstawie obserwacji poczynionych przez Doktoranta można stwierdzić, iż zaburzenia depresyjne oraz CRF istotnie oddziałują również na kliniczny obraz choroby oraz możliwości terapeutyczne. W przypadku występowania obu zaburzeń stwierdza się wyższy stopień zaawansowania choroby i jednocześnie notuje się istotnie niższy odsetek możliwości wykonania zabiegu radykalnego. Autor stwierdził także, że zaburzenia

depresyjne istotnie wpływają na wydłużenie czasu hospitalizacji chorych poddawanych operacji narażając pacjentów na inne potencjalne zdarzenie niepożądane związane z przedłużonym pobytom szpitalnym oraz opóźniając proces rehabilitacji w warunkach pozaszpitalnych.

Dyskusja jest dla mnie ważnym potwierdzeniem praktycznej znajomości badanej tematyki przez Doktoranta a także dużej znajomości aktualnego piśmiennictwa.

Wyciągnięte przez Doktoranta wnioski stanowią w pełni nawiązanie do kolejnych celów pracy, jednoznacznie odpowiadają na pytania stawiane w celach i mają ważne implikacje praktyczne.

Z obowiązku recenzenta muszę wspomnieć, że w pracy zdarzają się niewielkie błędy literowe i interpunkcyjne, nie mają one znaczenia przy ocenie pracy chociaż Autor ma chyba duże zamiłowanie do stawiania przecinków w nieoczekiwanych miejscach. Uważam także, że grafiki i tabele powinny znaleźć się w głównym tekście pracy, szukanie ich na końcu utrudnia zapoznanie się z rozprawą.

Podsumowując chciałbym pogratulować Doktorantowi bardzo ciekawego tematu rozprawy doktorskiej, osiągniętych wyników i formy ich przedstawienia. Analizowane zagadnienie jest bardzo istotne klinicznie w wybranej grupie pacjentów. Autor w sposób konsekwentny realizuje cele stawiane pracy, odpowiedni dobór metody pracy powoduje, iż wyniki są jednoznaczne i jasną odpowiedzią na stawiane pytania i pozwalają na wyciągnięcie ważnych klinicznie wniosków. Myślę, że pomimo coraz większej wiedzy na temat leczenia raka jelita grubego i sposobu przygotowania pacjentów do operacji zapominamy o ogromnym znaczeniu czynników psychologicznych na efekty leczenia chirurgicznego. Obserwacje poczynione przez Doktoranta mogą mieć istotne znaczenie w praktyce klinicznej, świadomość częstości występowania zaburzeń psychicznych w populacji pacjentów z rakiem jelita grubego powinna zmienić kwalifikację pacjentów do operacji. Rosnąca wiedza o prehabilitacji i przygotowaniu pacjentów do leczenia chirurgicznego powinna zmienić podejście do leczenia tych chorych, poczynając od wczesnej obserwacji i prostych kwestionariuszy psychologicznych wypełnianych podczas rutynowych wizyt poprzedzających hospitalizację, a także decyzji o ewentualnym leczeniu psychologicznym czy

psychiatrycznym jeśli ono będzie konieczne przed operacją. To najwyższa chyba forma oceny przydatności przeprowadzonych badań – przełożenie ich na możliwą wymierną korzyść dla pacjentów i efektów ich leczenia.

Uważam, iż przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadanej wiedzy w dyscyplinie chirurgii oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełniając w pełni formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. z 2017 r. poz.1789 ze zm.) w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz.U. z 2018 r. poz 1669 ze zm.).

Wobec powyższego wnioskuję do wysokiej Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o dopuszczenie lek. med. Pawła Siwińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Dr hab. n med. Łukasz Krokowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej  
Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

