



## II KATEDRA I KLINIKA CHIRURGII OGÓLNEJ I CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

Kierownik: prof. dr hab. Wojciech Kielan

50-556 Wrocław, ul. Borowska 213

tel. (0-71) 734-35-00, fax. (0-71) 734-35-09, e-mail wojciech-kielan@wp.pl

Kliniką kierowali:

JAN  
MIKULICZ RADECKI  
(1890-1905)

KARL GARRÉ  
(1906-1907)

HERMANN KÜTTNER  
(1907-1932)

KARL HEINRICH BAUER  
(1933-1943)

HANS KILLIAN  
(1943-1945)

WIKTOR BROSS  
(1946-1973)

STEFAN KOCZOROWSKI  
(1973-1980)

BOGDAN ŁAZARKIEWICZ  
(1980-2000)

ZYGMUNT GRZEBIENIAK  
(2000-2015)

### RECENZJA

**pracy doktorskiej lek. med. Pawła Siwińskiego pt.**

*Wpływ przewlekłego zmęczenia oraz depresji na wczesne wyniki*

*pooperacyjne*

*u pacjentów z rakiem jelita grubego*

Rak jelita grubego to obecnie coraz powszechniejszy nowotwór u obu płci, występujący najczęściej u chorych powyżej 50 r.ż. i jest na czwartym miejscu wśród najczęściej rozpoznawanych nowotworów złośliwych na świecie. Według Światowej Organizacji Zdrowia, na świecie około 8% zgonów z powodu chorób nowotworowych spowodowane jest rakiem jelita grubego, co odpowiada czwartej najczęstszej przyczynie śmierci związanej z chorobami nowotworowymi i głównej przyczynie zgonów pacjentów z nowotworami przewodu pokarmowego. W Polsce nowotwory złośliwe jelita grubego są drugą najczęstszą przyczyną zgonów wśród wszystkich chorób rozrostowych.

Mimo większego dostępu do badań diagnostycznych (kolonoskopii, badań przesiewowych) w ostatnich kilkadziesiąt lat w Polsce odnotowano czterokrotny wzrost liczby zachorowań na raka jelita grubego u mężczyzn i trzykrotny u kobiet.

Na wyniki leczenia raka jelita grubego, ale i innych nowotworów złośliwych, duży wpływ mają również czynniki psychologiczne. Depresja jest najczęstszym objawem natury psychicznej związanym z chorobą nowotworową. Liczne badania naukowe podkreślają istotną rolę depresji oraz innych zaburzeń nie tylko w procesie leczenia i uzyskania dobrej jakości życia pacjenta, ale także w diagnostyce i profilaktyce nowotworów jelita grubego. Wczesne rozpoznanie i wdrożenie specjalistycznego leczenia zaburzeń psychicznych może przyczynić się do lepszej odpowiedzi pacjenta na leczenie i poprawę wyników stosowanych metod terapeutycznych.

Dlatego wybór tematu pracy doktorskiej lek. med. Pawła Siwińskiego uważam za niezwykle aktualny i ważny, a wyniki badań uzyskane przez doktoranta mogą się przyczynić do wzbogacenia rodzajów metod leczniczych.

Przedstawiona mi do oceny praca doktorska lek. med. Pawła Siwińskiego pt. *Wpływ przewlekłego zmęczenia oraz depresji na wczesne wyniki pooperacyjne u pacjentów z rakiem jelita grubego* jest zwartym, oprawionym, 129-stronicowym wydrukiem komputerowym. Wyniki badań ilustruje 15 wykresów i 17 tabel. Liczne piśmiennictwo liczy 213 pozycji z należyтым uwzględnieniem aktualnych publikacji krajowych i w większości światowych. Strona graficzna pracy jest bez zarzutu, a przejrzyste ryciny i tabele pozwalają na jej łatwiejsze zrozumienie.

W części pierwszej, teoretycznej, autor w sposób szczegółowy opisuje epidemiologię, etiologię, objawy oraz metody chirurgicznego leczenia raka jelita grubego. Opisuje również związane z tematem swojej dysertacji definicję, objawy kliniczne, epidemiologię i patofizjologię przewlekłego zmęczenia oraz zaburzeń depresyjnych.

Celem recenzowanej przeze Mnie rozprawy doktorskiej była analiza potencjalnego wpływu przewlekłego zmęczenia oraz zaburzeń depresyjnych na wczesne wyniki leczenia raka jelita grubego u pacjentów poddawanych zabiegom chirurgicznym oraz badanie szlaków zapalnych w poszukiwaniu nowych molekularnych celów umożliwiających poprawę wyników leczenia. W ramach rozprawy doktorskiej autor przyjął następujące cele:

- szczegółową analizę zdarzeń niepożądanych we wczesnym okresie pooperacyjnym i ich związek z występowaniem zaburzeń depresyjnych i przewlekłego zmęczenia związanego z rakiem,
- oznaczenie poziomu Il-1b, Il-6, TNF w surowicy pacjentów z rakiem jelita grubego zakwalifikowanych do leczenia operacyjnego w kontekście powiązania z występowaniem zaburzeń depresyjnych i ich wpływu na występowanie powikłań pooperacyjnych,
- ocenę występowania i charakterystyki zaburzeń depresyjnych i przewlekłego zmęczenia związanego z rakiem w kontekście wpływu na występowanie i intensywność powikłań pooperacyjnych oraz próby poznania zależności pomiędzy poziomem Il-1, Il-6, TNF, a zaburzeniami depresyjnymi i przewlekłym zmęczeniem związanym z rakiem.

Badaniem objęto grupę 135 pacjentów z rozpoznaniem raka jelita grubego operowanych w trybie planowym w Klinice Chirurgii Ogólnej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi w latach 2019-20. Za kryteria wyłączenia z badania przyjęto aktualne leczenie psychiatryczne, w tym leczenie przeciwdepresyjne, lub zaburzenia psychiczne w wywiadzie. Grupę badaną stanowiły 63 kobiety i 72 mężczyźni w wieku od 36 do 89 lat. W dniu poprzedzającym zabieg operacyjny pacjenci uzupełniali kwestionariusze dotyczące występowania i nasilenia zaburzeń depresyjnych: Szpitalnej Skali Lęku i Depresji (*Hospital Anxiety and Depression Scale HADS*) oraz *CRF Brief Fatigue Inventory* (BFI).



Występowanie i charakterystykę powikłań pooperacyjnych oceniano zgodnie z klasyfikacją Clavien-Dindo. Analizy statystyczne wykonano przy użyciu pakietu IBM SPSS Statistics 25.

Powikłania w okresie pooperacyjnym wystąpiły u 20% chorych. Zaburzenia depresyjne stwierdzono u 16,3% badanych. Nasilenie zaburzeń depresyjnych było dodatnio skorelowane z wystąpieniem powikłań pooperacyjnych. Nasilenie zaburzeń depresyjnych korelowało dodatnio z poziomem wszystkich trzech przebadanych cytokin: Il-1b, Il-6 oraz TNF. Przewlekłe zmęczenie związane z rakiem (CRF) odnotowano u 18,5% chorych. Osoby po przebytej terapii neoadjuwantowej cechowały się wyższym nasileniem CRF. Stwierdzono dodatnią korelację pomiędzy CRF i stopniem zaawansowania choroby.

W omówieniu wyników i dyskusji autor przedstawił uzyskane przez siebie wyniki badań oraz skonfrontował je z bogato zaprezentowanym piśmiennictwem zagranicznym i polskim.

Praca zakończona jest rozdziałem „Wnioski”, w którym doktorant odpowiada na założone przez siebie cele rozprawy. Stwierdza, że:

- występowanie zaburzeń depresyjnych u pacjentów może wpływać na zwiększone ryzyko powikłań pooperacyjnych,
- u pacjentów z objawami przewlekłego zmęczenia związanego z rakiem i depresji stwierdza się wyższy stopień zaawansowania choroby i jednocześnie notuje się istotnie niższy odsetek możliwości wykonania zabiegu radykalnego,
- doktorant potwierdził, że obecność zaburzeń depresyjnych i zmęczenia związanego z rakiem wiąże się z odpowiedzią układu immunologicznego w postaci nadekspresji cytokin prozapalnych,
- nie udało się jednoznacznie udowodnić, że zwiększenie stężenia analizowanych cytokin związane z występowaniem tych zaburzeń bezpośrednio wpływa na wystąpienie powikłań w okresie pooperacyjnym,
- przedoperacyjny poziom cytokin w surowicy krwi może być w przyszłości dobrym markerem molekularnym depresji i zmęczenia związanego z rakiem u chorych na raka jelita grubego,
- zaburzenia depresyjne wyraźnie wpływają na wydłużenie czasu hospitalizacji pacjentów.

Autor nie ustrzegł się drobnych błędów literowych, stylistycznych i interpunkcyjnych w tekście pracy.

Uważam, że wnioski powinny być przedstawione w formie punktów odpowiadającym założonym przez autora celom pracy, a nie tekstu ciągłego, jak to zostało ujęte w rozprawie.

W „Wykazie skrótów” nie znalazłem bardzo często występującego w pracy skrótu CRF – zmęczenie związane z rakiem (*cancer-related fatigue*).

Zauważyłem niekonsekwencję w numeracji tabel: tabela 1.1 znajduje się w Aneksie (rozdział 8), tabela 1.2 w rozdziale 3. Tabele od 2.1 do 2.15 znajdują się w rozdziale 4.

Te drobne niedociągnięcia przedstawiam bardziej z obowiązku recenzenta, gdyż w niczym nie umniejszają mojej pozytywnej oceny pracy.

Na podstawie analizy całej pracy doktorskiej stwierdzam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja stanowi oryginalne rozwiązanie problemu naukowego, dowodzi posiadania wiedzy teoretycznej w dyscyplinie chirurgii oraz umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, spełnia wszelkie formalne i merytoryczne warunki stawiane rozprawom doktorskim określonym w art. 13 ust. 1 ustawy z dnia 14 marca 2003 roku o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki w związku z art. 179 ust. 1 Ustawy z dnia 3 lipca 2018 roku Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce.

Wnioskuje do Rady Nauk Medycznych Uniwersytetu Medycznego w Łodzi o przyjęcie pracy doktorskiej i **dopuszczenie lek. med. Pawła Siwińskiego do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
II KATEDRA KLINIKA  
CHIRURGII OGÓLNEJ  
I CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ  
ul. Bolewiska 213, 50-430 Wrocław  
tel. 71 734 43 00, faks: 71 734 15 15

Uniwersytet Medyczny we Wrocławiu  
II KATEDRA KLINIKA  
CHIRURGII OGÓLNEJ  
I CHIRURGII ONKOLOGICZNEJ  
kierownik  
prof. dr hab. Wojciech Klatań