Gdańsk, 11.05.2023

Recenzja rozprawy na stopień doktora mgr Moniki Wardas pt. „Dynamika zmian nasilenia depresji i lęku podczas chemioterapii u pacjentów z rakiem jelita grubego i jej psychospołeczne i kliniczne uwarunkowanie”.

Promotorem pracy jest prof. dr hab. med. Krystyna de Walden-Gałuszko.

Nowotwory dolnego odcinka przewodu pokarmowego są na świecie trzecimi najczęściej występującymi nowotworami u mężczyzn i drugimi u kobiet. Ponad połowa przypadków występuje w krajach rozwiniętych. W polskiej populacji rak jelita grubego jest drugim co do częstości występowania nowotworem– rocznie notuje się około 900 zachorowań u mężczyzn i około 7000 u kobiet, co stanowi odpowiednio około 12% i 10% ogółu zachorowań na nowotwory. Zachorowalność na raka jelita grubego w ciągu ostatnich 3 dekad wzrasta u obu płci. Liczba zachorowań na te nowotwory dolnego odcinka przewodu pokarmowego wzrasta wraz z wiekiem. Ponad ¾ przypadków rozpoznawanych jest po 60. roku życia. Wyniki leczenia raka jelita grubego w Polsce są niezadawalające, na tle innych krajów europejskich jesteśmy krajem o wysokiej umieralności. Dotyczy to również przypadków tzw. wczesnych i miejscowo zaawansowanych kwalifikujących się do leczenia operacyjnego.

Chirurgia pozostaje podstawową metodą radykalnego leczenia raków jelita grubego we wczesnym stadium. Jest ona niekiedy obarczona koniecznością pozostawienia kolostomii trwałej lub czasowej. Istotną poprawę wyników leczenia miejscowego raka jelita uzyskuje się w wyniku skojarzenia chirurgii z leczeniem systemowym, w szczególności z chemioterapią opartą na fluoropirymidynie, typowo z użyciem schematów FOLFIRI (fluorouracyl z irynotekanem) oraz FOLFOX (z udziałem oksaliplatyny) (cykle podawane co 2 tygodnie), stosowanych również w analizowanej w pracy grupie chorych. Poza typową mielosupresją chemioterapii, poszczególne chemioterapeutyki cechuje specyficzna toksyczność narządowa, która w przypadku schematu FOLFIRI obejmuje częste, nierzadko istotne klinicznie, biegunki związane z irynotekanem.

Rozpoznanie nowotworu złośliwego nawet we wczesnym stadium, obawa przed leczeniem onkologicznym i jego potencjalnymi konsekwencjami, niesie ogromny negatywny bagaż

emocjonalny u chorego. W praktyce codziennej, w wielu przypadkach, uzasadniający potrzebę współpracy z psychoonkologiem klinicznym.

Przytoczone dane, w tym epidemiologiczne oraz udział chemioterapii w radykalnym leczeniu raka jelita grubego w pełni uzasadniają wybór tematu dysertacji Doktorantki.

Przedstawiona do oceny praca ma formę manuskryptu liczącego 130 stron, ma typowy układ i obejmuje 187 pozycji literatury, głównie publikowanych w ostatniej dekadzie. Ponadto 6 załączników zastosowanych w dysertacji standardowych kwestionariuszy skal ocen stanu psychicznego. Ponadto, 1 ankiety własnego autorstwa Doktorantki odnośnie danych socjo-demograficznych i klinicznych badanej grupy.

We 55 stronach wstępu Doktorantka szeroko omawia poruszane zagadnienia, prezentuje podstawowe definicje problemów badawczych, wprowadzając czytelnika w niuanse badanego zagadnienia. Nie będąc lekarzem swobodnie porusza się w zagadnieniach medycznych związanych z rakiem jelita grubego. Zarówno część typowo medyczna jak i dotycząca aspektów z zakresu onkopsychologicznych; depresji oraz lęku, akceptacji choroby u chorych na nowotwory oraz roli rodziny podczas leczenia onkologicznego dowodzi szerokiej wiedzy Doktorantki na temat podjęty w dysertacji.

Cel pracy – ocena dynamiki zmian nasilenia depresji i lęku u pacjentów z rakiem jelita grubego leczonych z udziałem chemioterapii, z uwzględnieniem szeregu czynników społeczno-demograficznych, psychologicznych i klinicznych, Doktorantka ujęła w 8 punktach opatrzonych hipotezą badawczą opracowaną na podstawie literatury przedmiotu i przeprowadzonych wcześniej badań przesiewowych. Pytanie 6. odnosiło się do wpływu rodzaju chemioterapii na nasilenie lęku i depresji.

Materiał badawczy obejmuje 80 obu płci (40 kobiet i 40 mężczyzn) dorosłych chorych na raka jelita grubego, uprzednio nie otrzymujących chemioterapii, leczonych z udziałem neoadjuwantowej chemioterapii (tj. przed planowanym leczeniem operacyjnym) z zastosowaniem schematu FOLFOX-4 (43 chorych; 22 kobiet i 21 mężczyzn) lub FOLFIRI (37 chorych; 18 kobiet i 19 mężczyzn), w okresie od 11. 2019 do 02.2021 roku w Beskidzkim Centrum Onkologii w Bielsku-Białej.

Na przeprowadzenie badania uzyskano zgodę Komisji Bioetycznej przy Beskidzkiej IL (nr 2019/11/7/1) i Dyrekcji szpitala.

Ocenę stanu psychicznego chorych Doktorantka dokonała w 3 punktach czasowych tj. przed chemioterapią, po upływie 15 tygodni trwania chemioterapii tj. przed podaniem 5. cyklu leczenia, oraz po upływie 3 miesięcy od zakończenia chemioterapii.

Narzędzia badawcze, opatrzone komentarzem Doktorantki na podstawie przywołanej literatury, obejmowały:

- Rotterdamska Lista Objawowa – *The Rotterdam Symptom Checklist* (RSCL) (w zakresie objawów fizycznych),

- Skala Przystosowania Psychicznego do Choroby Nowotworowej-Mini-MAC (*Scale of Mental Adjustment to Cancer*),

- Skala Akceptacji Choroby (AIS, *Acceptance of Illness*),

- Zmodyfikowana Szpitalna Skala Lęku i Depresji – *Hospital Anxiety and Deppression Scale – Modified* (HADS-M),

- Inwentarz Depresji Becka II – *Beck Depression Inventory* (BDI-II) (adaptacja polska),

- Ankieta własna odnośnie danych kliniczno-socjodemograficznych badanych chorych.

W pracy użyto standardowych metod statystycznych, przyjmując wartość $\alpha=0,05$ jako poziom znamienności statystycznej.

Wyniki pracy Doktorantka przedstawiła w formie opisowej, graficznej oraz tabelarycznej, krytycznie podchodząc do liczebności analizowanych grup chorych.

Odnośnie wpływu rodzaju chemioterapii, co dodatkowo zainteresowało recenzenta, nasilenie leku i depresji dotyczyło jedynie schematu FOLFIRI w grupie kobiet, natomiast schemat FOLFOX nie miał wpływu na ten aspekt stanu chorych. Natomiast, zbliżone wyniki zmian stanu psychicznego, niezależne od rodzaju chemioterapii, obserwowano w grupie mężczyzn.

Dyskusja w formie omówienia wyników, odnośnie analizowanych zagadnień jest rzeczowa merytorycznie, stanowi wartościowy komentarz poruszanych zagadnień i dysertacji.

Wnioski pracy, które Doktorantka ujęła w 9 punktach odpowiadają celom pracy. W skrócie - narastanie leku i depresji w związku z stosowaniem neodjuwantowej chemioterapii dotyczy bardziej kobiet, koreluje (korelacja dodatnia) z dolegliwościami fizycznymi dotykającymi chorych obu płci oraz stopniem akceptacji choroby, a także ze stylem radzenia sobie ze stresem: dodatnio w odniesieniu do stylu destrukcyjnego i ujemnie wobec stylu konstruktywnego. W

punkcie 9. Doktorantka podsumowuje swoje wyniki wnioskiem istotnym dla praktyki klinicznej - „Ustalone wyżej czynniki warunkujące nasilenie lęku i depresji u chorych w trakcie i po chemioterapii należy uwzględnić podczas planowania opieki psychonkologicznej dla tej grupy osób".

Pracę oceniam bardzo wysoko – jest wykonana bardzo rzetelnie, na względnie dużym materiale, narzędzia badawcze właściwie dobrane – wnioski i ich omówienie klarowne i odnoszące się do aktualnych cytowani. Praca jest bardzo staranna edytorsko i napisana poprawnym językiem polskim.

Z obowiązku recenzenta – lekarza onkologa pragnę zwrócić uwagę na:

- analizowany materiał chorych dotyczy niejednorodnej rokowniczo grupy, co powinno być uwypuklone. Proponowałabym uzupełnić Tabelę 2 „Charakterystyka kliniczna chorych" o dane odnośnie - liczy podanych cykli chemioterapii, odroczeń leczenia z powodu toksyczności chemioterapii, wykonania, rodzaju i daty wykonania (w stosunku do 3. punktu oceny psychologicznej) planowanego leczenia chirurgicznego - istotne dane mające ew. wpływ na ocenę stanu psychicznego chorych w 3. punkcie czasowym,

- niezrozumiały dla recenzenta jest podany fakt - czas trwania choroby od rozpoznania do 1. cyklu chemioterapii: aż 25 (62%) kobiet i 33 (83%) mężczyzn upływ czasu od rozpoznania zawierał się w przedziale od 4-12 miesięcy, u kilku % wynosił on powyżej 12 miesięcy,

- wyjaśnienie kryterium przyjęcia 2. i 3. punktu czasowego, tj. po upływie 15 tygodni trwania chemioterapii, przed podaniem 5. cyklu leczenia (czy u wszystkich chorych realizowano chemioterapię zgodnie z planem, co 2 tygodnie), oraz po upływie 3 miesięcy od zakończenia chemioterapii,

- z czego wynikał tak długi czas wypełniania ankiet; średnio 130 minut (na 14 stron narzędzi badawczych).

Niezrozumiałe jest stwierdzenie – str. 56 Cele badania „Każde pytanie opatrzono hipotezą badawczą, opracowaną na podstawie literatury przedmiotu i przeprowadzonych wcześniej badań przesiewowych". Czy był to Kwestionariusz Becka?

Przedstawione uwagi nie zmieniają mojej pozytywnej oceny pracy.

Przedkładam Radzie Naukowej Dyscypliny nauki Medyczne Uniwersytetu Warminsko-mazurskiemu wniosek o dopuszczenie mgr **Moniki Wardas** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Ponadto, proponuję wyróżnienie pracy ze względu na jej walory naukowe i przydatność praktyczną.

prof. dr hab. med. Krystyna Serkies