

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Anny Trojnar

„Odrębności przebiegu raka płuca u kobiet”.

Rak płuca, z uwagi na częstość występowania, związek z paleniem tytoniu oraz wysoce niekorzystne rokowanie, stanowi ciągle największe zagrożenie dla zdrowia i życia populacji polskiej i światowej ze wszystkich nowotworów złośliwych. Szacuje się, że dotyka on co roku 2,5 mln chorych, z których ok 1,8 mln umiera. Jest to poważny problem epidemiologiczny i społeczny, który mimo postępów różnych form terapii oraz coraz skuteczniejszych kampanii antynikotynowych pozostaje ciągle daleki od rozwiązania. Dodatkowo, co może zaobserwować każdy klinicysta stykający się na co dzień z tą chorobą, rak płuca przebiega inaczej u kobiet i u mężczyzn. Jest to jednak obserwacja subiektywna i empiryczna, którą należało podeprzeć solidnym podejściem naukowym. Doktorantka, w swojej pracy opartej na czterech doniesieniach w renomowanych czasopismach medycznych, podjęła ambitną próbę analizy odrębności przebiegu raka płuca u kobiet. Oceniam takie podejście do tego złożonego zagadnienia bardzo wysoko.

Przedstawiona do oceny rozprawa, oparta generalnie na retrospektywnej analizie ogromnego, liczącego ponad 17 tys. chorych i 11 tys. kobiet materiału z bazy danych Polskiej Grupy Raka Płuca, liczy 111 stron, 13 rozdziałów z podrozdziałami, zawiera 4 kopie omawianych prac oraz 79 pozycji piśmiennictwa. Praca jest napisana bardzo starannie, autorka zachowuje właściwe proporcje poszczególnych rozdziałów, posługuje się językiem zwięzłym, ale precyzyjnym, zdradzającym dobre opanowanie warsztatu naukowego, przeprowadza wywód logicznie, unikając ogólników i przypuszczeń, koncentrując się na analizie szerokiego, zróżnicowanego i niełatwego do przeanalizowania materiału, który rzeczowo odnosi do wyników innych autorów w leczeniu raka płuca, skupiając się przede wszystkim na odrębnościach przebiegu raka płuca u kobiet w stosunku do mężczyzn. Dobór metod statystycznych należy uznać za właściwy.

Celem pracy było:

1. Prezentacja obecnych danych na temat raka płuca u kobiet z uwzględnieniem aspektów: zapadalności, badań przesiewowych, czynników ryzyka: palenia tytoniu, wpływu estrogenów, predyspozycji genetycznych.
2. Charakterystyka kliniczno-patologiczna chorych operowanych z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca z oceną różnic między płciami oraz charakterystyka młodych kobiet operowanych z powodu raka płuca.
3. Ocena przeżycia kobiet chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca leczonych chirurgicznie w porównaniu do mężczyzn, z uwzględnieniem grupy młodych kobiet.
4. Analiza kliniczna, socjodemograficzna i psychologiczna kobiet chorych na raka płuca w porównaniu do mężczyzn.

Podstawą omówienia są cztery prace, opublikowane w renomowanych czasopismach medycznych o łącznym współczynniku oddziaływania IF 12,195. Co warto podkreślić, w trzech z nich doktorantka jest pierwszym autorem, stając na czele znakomitego, interdyscyplinarnego zespołu współautorów, którzy wszyscy, co oczywiste, wyrazili zgodę na wykorzystanie publikacji w pracy doktorskiej, ale podkreślali także dominujący udział doktorantki (zwykle 60% lub więcej) w przygotowaniu manuskryptów.

Są to następujące pozycje:

1. Domagała-Kulawik J, Trojnar A. Lung cancer in women in 21th century. J Thorac Dis. 2020 Aug;12(8):4398-4410. doi: 10.21037/jtd-20-287
2. Trojnar A, Domagała-Kulawik J, Sienkiewicz-Ulita A, Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Dziedzic M, Woźnica K, Orłowski TM, Dziedzic DA; Polish Lung Cancer Study Group (PLCSG). Sex differences in clinico-pathologic characteristics and long-term survival among 17,192 surgically treated NSCLC patients: Nationwide population-based propensity score-matching study. Surg Oncol. 2022 Dec;45:101873. doi: 10.1016/j.suronc.2022.101873
3. Trojnar A, Domagała-Kulawik J, Sienkiewicz-Ulita A, Zbytniewski M, Gryszko GM, Cackowski MM, Dziedzic M, Woźnica K, Orłowski TM, Dziedzic DA. The clinicopathological characteristics of surgically treated young women with NSCLC. Transl Lung Cancer Res. 2022 Dec;11(12):2382-2394.doi: 10.21037/tlcr-22-443
4. Trojnar A, Knetki-Wróblewska M, Sobieraj P, Domagała-Kulawik J. Lung Cancer in Women-Sociodemographic, Clinical and Psychological Characteristics with Comparison to Men. J Clin Med. 2024 Mar 2;13(5):1450. doi: 10.3390/jcm13051450

W podsumowaniu wyników oraz w dyskusjach zawartych w przedstawionych artykułach autorka posługuje się językiem precyzyjnym, obiektywnie i obszernie porównuje własne wyniki z doniesieniami z innych ośrodków na podstawie szeroko dobranego piśmiennictwa. Krytycznie odnosi się do własnych wyników, jak również wnikliwie analizuje doniesienia innych autorów.

Doktorantka niezwykle starannie analizuje wszystkie publikacje, z każdej z nich wysnuwając konkluzje, oparte na dużym materiale (z wyjątkiem pracy nr 4, gdzie materiał jest mały), starannie przeanalizowanym statystycznie, które finalnie składają się na dobrze udokumentowane w treści pracy cztery wnioski:

1. Rak płuca wśród kobiet stanowi ważny i aktualny problem. Zwraca uwagę częstsze występowanie raka płuca u kobiet niepalących oraz wpływ czynników genetycznych i hormonalnych na przebieg tego nowotworu u kobiet. Istnieje potrzeba pogłębiania badań w tym obszarze.
2. Wnioski dotyczące leczenia chirurgicznego NDRP:
  - a. Kobiety leczone chirurgicznie z powodu niedrobnokomórkowego raka płuca były młodsze, rzadziej paliły papierosy, a rak płuca był częściej rozpoznawany w niższym stadium zaawansowania w porównaniu z mężczyznami. Wśród kobiet rzadziej obserwowano istotne choroby współwystępujące.
  - b. Analiza PSM wykazała, że długoterminowe przeżycie kobiet było wyższe niż mężczyzn wśród chorych leczonych operacyjnie z powodu raka płuca, pomimo braku istotnej różnicy w stopniu zaawansowania raka w obu grupach.
  - c. Przeżycie młodszych kobiet ( $\leq 55$  roku życia) leczonych operacyjnie z powodu raka płuca było lepsze w porównaniu do grupy starszych kobiet, pomimo, że były one leczone w bardziej zaawansowanym stadium choroby.
  - d. Potwierdzono istotnie częstsze występowanie podtypu gruczołowego u kobiet w porównaniu do mężczyzn. Ten typ NDRP dominował też w grupie młodszych kobiet.

3. Niezbędna jest pomoc psychologiczna wśród chorych na raka płuca szczególnie wśród kobiet, które deklarują częściej niż mężczyźni potrzebę takich konsultacji.
4. Wyniki pracy stanowią przesłankę do wzmożonej czujności onkologicznej, włączania kobiet do badań przesiewowych i prób klinicznych z koniecznością modyfikacji kryterium narażenia na dym papierosowy.

Wnioski wywiedzione z pracy należy uznać za właściwe i logicznie wypływające z treści opracowania. Doktorantka formułuje je dość ostrożnie, jednocześnie obszernie przedstawiając własne badania w podsumowaniu wyników, co uznaję za dowód dojrzałości naukowej i krytycznego podejścia do otrzymanych rezultatów analiz statystycznych.

Piśmiennictwo jest dobrane starannie i obejmuje pełen zakres najważniejszych doniesień od czasów odleglejszych do współczesnych. Trochę szkoda, że doktorantce wśród innych cytowań na temat badań przesiewowych w raku płuca umknęło cytowanie pierwszego polskiego doniesienia na temat screeningu raka płuca, opublikowanego w *Pneumonologii i Alergologii Polskiej* w 2009 roku (2009:77;521-27).

Gwoli staranności recenzenta należy zwrócić uwagę na drobne błędy literowe w kilku miejscach (np. na str 16 powinno być piąta, a jest piata, na str 19 brak „u” przed słowem „kobiet”, na str 20 jest „ze” zamiast „z”)

Rozważyłbym także inny układ rozdziałów: Wstęp (z licznymi podrozdziałami), następnie Założenia i Cel Pracy, następnie Materiał i Metody, co w bardziej logiczny sposób oddaje bieg narracji.

Przedstawione wyżej uwagi krytyczne nie umniejszają w sposób istotny wartości poznawczej przedstawionej pracy ani jej praktycznego znaczenia. Pozwolę sobie stwierdzić, że w mojej ocenie jest to najbardziej kompleksowe opracowanie odrębności przebiegu, w tym leczenia raka płuca u kobiet, ujętych w wielu aspektach, od epidemiologicznych, poprzez chirurgiczne, molekularne,

hormonalne po psychosocjalne. Uważam, że ten doskonały doktorat jest wart chociażby niewielkiej, ale wartościowej monografii.

W konkluzji wnioskuję do Wysokiej Rady o dopuszczenie Pani dr Anny Trojnar do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

