

Recenzja rozprawy doktorskiej

**mgr inż. Soni Konicz**

pt: „Status deficytu rekombinacji homologicznej u pacjentek z nowo zdiagnozowanym  
rakiem jajnika w populacji polskiej”

Konkluzja recenzji  
pozytywna, jasna  
i wyważona

Z-ca Przewodniczącej  
Rady Dyscypliny Nauki Medycznej  
prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

Recenzja wykonana na podstawie pisma (LALD.5201.1680.2025) z dnia 14 października 2025r. podpisanego przez Przewodniczącą Rady Dyscypliny Nauki Medycznej dr hab. Iwonę Sadowską-Krawczyńską, prof. UMK, informującego, o uchwale Rady Dyscypliny Nauki Medycznej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy z dnia 24 września 2025r. w przedmiotowej sprawie. Przy piśmie nadesłano egzemplarz rozprawy doktorskiej.

Rozprawę stanowi manuskrypt napisany i opracowany w układzie typowym dla rozpraw doktorskich, tj. obejmujący zasadnicze rozdziały w postaci: wstępu, celu pracy, materiałów i metod, wyników, dyskusji, wniosków, streszczenia w języku polskim i angielskim oraz piśmiennictwo. Promotorem przewodu jest prof. dr hab. Łukasz Szyłberg, a promotorem pomocniczym dr n. med. i n. o zdr. Justyna Durślewicz. Egzemplarz otrzymany do recenzji zawiera 96 ponumerowanych stron. Numeracja obejmuje także stronę zawierającą informację o opinii Komisji Bioetycznej na prowadzenie badań. W pracy zawarto 13 tabel i 18 rycin. Ryciny obejmują graficzne przedstawienie elementów związanych z analizowanym zagadnieniem. Piśmiennictwo obejmuje 121 pozycji, zarówno prac opublikowanych w czasopismach, jak i odniesienia do stron internetowych zawierających specjalistyczne bazy danych. Wśród piśmiennictwa znajdują się 62 prace opublikowane ponad 5 lat temu, w tym 32 opublikowane przed 10 laty. Najstarsza cytowana praca pochodzi z roku 1994 (poz. 44 w spisie). Zacytowano 2 publikacje, które ukazały się w bieżącym (2025) roku (patrz poz. 20 i 21 w spisie). W pracy znajdują cytowania 19 baz danych lub dokumentów dostępnych w internecie. Pozyskanie informacji z tych źródeł zostało wykonane w zasadzie w ostatnich miesiącach przed złożeniem dysertacji, z wyjątkiem pozycji 35 w spisie, dla której dostęp został oznaczony jako 12 sierpnia 2024r. Na podstawie sprawdzenia wrywkowo wybranych pozycji mogę przyjąć, że sposób przytaczania danych z pozycji spisu piśmiennictwa jest poprawny.

Przedstawiona do recenzji dysertacja jest napisana poprawną polszczyzną, a sposób formułowania myśli jest jasny i zrozumiały. Przechodząc do omówienia poszczególnych części pracy, pozwalam sobie przedstawić ogólnie ich treść oraz – jeśli wystąpiły – dostrzeżone nieścisłości lub uchybienia redakcyjne.

1/6 ✓

W przedstawionym na początku pracy wykazie skrótów w ich rozwinięciu zastosowano dla wszystkich pozycji w języku angielskim pisownię wg. zasad jak dla nazw własnych (tj. każde słowo rozpoczyna się wielką literą). Dla rozwinięć w języku polskim dla pozycji niebędących nazwami własnymi przyjęto pierwszą literę pisaną wielką literą. Zwyczajowo w rozwinięciu skrótów stosuje się w takich przypadkach małe litery. Opisaną zasadę rozpoczynania kolejnego wiersza lub nową informację od wielkiej litery zastosowano we wszystkich tabelach i rycinach zawartych w dysertacji.

W spisie treści pod numerem 12. zapisano „Zgoda Komisji Bioetycznej”. Jest to bardzo częsty błąd (uproszczenie), będący zapewne żargonem zawodowym. Natomiast Komisja Bioetyczna wydaje opinię (pozytywną lub negatywną) na podstawie złożonego wniosku zawierającego opis planowanego badania.

Wprowadzeniem do zasadniczej pracy jest część oznaczona jako **Wstęp**. Przedstawione są w niej szeroko opisane zagadnienia raka jajnika opracowane pod względem epidemiologicznym, etiologicznym, kliniczne. Obszerne opisy poświęcono zagadnieniom podłoża genetycznego rozwoju raka jajnika. A także, co jest zrozumiałe ze względu na tytuł pracy, szeroko opisano zjawisko występowania deficytu rekombinacji homologicznej (HRD, ang.). Przedstawiono zagadnienia opieki nad chorym, w tym elementy związane z algorytmem diagnostycznym, metodom diagnostycznym stosowanym do wykrycia zaburzenia molekularnego oraz wykorzystania HRD jako czynnika predykcyjnego. Zakończeniem tej części pracy jest opis zasad finansowania badań molekularnych w Polsce.

**Cele pracy** sformułowane są jasno i przejrzystie. We wprowadzeniu do wypunktowanych celów znajduje się stwierdzenie „...określenie skuteczności różnych metod identyfikacji pacjentek HRD-dodatnich...”. Jest to chyba uproszczenie żargonowe, gdyż w rzeczywistości – jak wynika z opisu w dziale materiał i metody – ocena występowania HRD była przeprowadzona w materiale raków jajnika, jajowodu lub otrzewnej. Stąd wydaje się, że odpowiedni zapis powinien brzmieć „...określenie skuteczności różnych metod identyfikacji występowania zaburzeń HRD w rakach jajnika, jajowodu lub otrzewnej u chorych objętych badaniem...”

W części omawiającej **Materiał i metody** przedstawiono charakterystykę badanych grup oraz niezwykle cenne pozyskane informacje z różnych baz danych, tj. z bazy AstraZeneca Pharm Poland Sp. z o.o. oraz (jak rozumiem ze stworzonych na potrzeby przeprowadzenia badania) jednolitych baz danych. Wspomniane jednolite bazy zawierały pochodzące z czternastu polskich laboratoriów

genetycznych uznanych za równorzędne niezależnie od formy funkcjonowania (badania w kierunku identyfikacji mutacji w genach *BRCA*) oraz czterech laboratoriów na terenie Polski wykonujących badania sygnatur genomowych HRD w ramach „Programu wsparcia diagnostyki” prowadzonego przez AstraZeneca Pharm Poland Sp. z o.o. Szczegółowo przedstawiono informację o sposobie pozyskania danych, anonimizacji danych oraz – co ważne – wskazano swobodę wykonania oznaczeń w jednym z objętych analizą ośrodków. Pozyskane dane skonfrontowano z danymi statystycznymi pochodzącymi z Krajowego Rejestru Nowotworów oraz raportów Narodowego Funduszu Zdrowia. Dla określenia obecności wariantów w genach *BRCA* wykonano badania u 3125 chorych, natomiast badania sygnatur genomowych HRD wykonano u 1865 chorych. W treści opisu metodyki badań wskazano, że w dysertacji oceniano badania wykonane jednokrotnie u danej chorej. To istotna informacja, ponieważ z jednej strony uniknięto analizy powtórnie wykonanych badań. Z drugiej zaś, warto zwrócić uwagę na rzeczywistą liczbę ocenionych badań, która na tle opracowań materiału własnego badacza w piśmiennictwie polskim jest imponująca. Świadczy to o dużej skuteczności Doktorantki oraz warsztacie pracy analitycznej Promotora. W opisie metody wykonania badań zarówno dla oceny genów *BRCA* jak i HRD wskazano, że wykorzystano materiał utrwalony w formalinie i zabezpieczony w parafinie. Oceny materiału oraz kwalifikacji do dalszych badań dokonywał patomorfolog. Ze względu na fakt, że analizie poddano występowanie wyników dodatnich (stwierdzenie zaburzeń), ujemnych (brak zaburzeń) oraz niediagnostycznych, istotne jest wskazanie czy do badania przekazano odpowiednio dużą ilość nowotworu. W przypadku kwalifikacji do badań oceny HRD jako minimalną zawartość komórek nowotworowych przyjęto 20%. W tekście nie znalazłem podobnego progu dla materiału przeznaczonego do oceny obecności mutacji *BRCA*. Poza wskazaniem odsetka komórek nowotworowych, ze względu na fakt, że jak podano w pracy do badania wykorzystano materiał z biopsji gruboigłowej jak i z materiału pooperacyjnego, zasadnym wydaje się wskazanie jaką powierzchnię (w domyśle objętość) na preparacie stanowił materiał nowotworowy, który uznano za właściwy dla wykonania badań. Poza przedstawionymi powyżej wątpliwościami recenzenta, kryteria włączenia do badań w pozostałych aspektach przedstawiono precyzyjnie.

**Wyniki** badań zostały przedstawione w tekście zaopatrzonym szczegółowymi tabelami oraz licznymi rycinami z odpowiednim komentarzem. Ciekawą przedstawioną informacją jest porównanie odsetka występowania HRD w zależności od zastosowanego testu. Warto nadmienić, że wszystkie testy (trzy różne), których wyniki analizowano zostały równorzędnie dopuszczone do stosowania.

Niezwykłe interesujące jest zestawienie odsetka chorych, u których zidentyfikowano warianty patogenne w genach *BRCA1* i *BRCA2* oraz odsetka zidentyfikowanych statusów deficytu rekombinacji homologicznej u chorych bez mutacji w genach *BRCA*. Zadziwiająco są znaczne różnice regionalne (w tabeli 10. podano podział na województwa), które w przypadku występowania zaburzeń patogennych i prawdopodobnie patogennych dla *BRCA1* i *BRCA2* wynoszą od 14% (województwa lubuskie oraz świętokrzyskie i zachodniopomorskie) do 34% (województwo podlaskie), przy średniej dla Polski wynoszącej 19%. Podobnie, odsetek HRD u pacjentek bez zaburzeń w genach *BRCA* różni się znacznie między województwami. Najniższa wartość wyniosła 29% (województwo lubelskie), a najwyższa 52% (województwa lubuskie oraz warmińsko-mazurskie) przy średniej dla Polski 42%. Kolejnym ciekawym wynikiem prowadzonych analiz jest wykazanie wyższego odsetka wykonanych badań oceny genów *BRCA* u chorych na raka jajnika niż liczba zachorowań (patrz tabela 11). Taka sytuacja została wykazana dla województw mazowieckiego (zachorowania w roku 2022 wyniosły 352 przypadki, a liczba wykonanych badań 496) oraz świętokrzyskiego (analogicznie 120 vs. 135) i lubelskiego (199 vs. 211). Jak wykazano w przedstawionym omówieniu, taka rozbieżność wynika z różnic w raportowaniu danych o zachorowaniu (tj. baza KRN wg miejsca zamieszkania) a wykonanym badaniem (z laboratoriów genetycznych, zgodnie z lokalizacją jednostki/szpitala zlecającego wykonanie badania). W dalszej analizie można chyba przyjąć, również pogląd, że świadczy to o migracji części pacjentek z jednostek na terenie województwa zamieszkania do ośrodków centralnych. Może to także wynikać z algorytmów kooperacji pomiędzy różnymi ośrodkami oraz dostępnością do odpowiedniej kadry specjalistycznych zajmującej się diagnostyką i leczeniem. Innym wariantem ewentualnej przyszłej oceny takiego zjawiska byłaby analiza czy wykonanie badania było związane z „umiejętnością” rozliczenia badania w ramach dostępnych produktów NFZ. Opracowanie analizy wskazanych powyżej zagadnień, byłoby zapewne kolejnym doskonałym źródłem informacji o funkcjonowaniu ochrony zdrowia w Polsce. Oczywiście przekraczają one zakres recenzowanej dysertacji.

**Dyskusja** zawiera właściwe proporcje omówienia wyników własnych oraz analizy piśmiennictwa, w tym co istotnie istotne algorytmów wykonywania badań w kontekście włączenia leczenia zgodnie z analizami prowadzonych na świecie badań klinicznych. Autorka rozprawy umiejętnie odnosi uzyskane analizy statystyczne opracowanych wyników do wyników opublikowanych przez innych badaczy oraz zalecenia kliniczne. Przedstawiono krytyczną ocenę uzyskiwania wyników stwierdzenia występowania HRD w zależności od wykorzystywanego testu

1/4  
h

laboratoryjnego. To cenne omówienie, gdyż, w przypadku upublicznienia, pozwoli na planowanie wyboru metody badawczej oraz może stanowić podstawę analizy uzyskiwanych wyników, jeśli będą inne niż wykonane w innym ośrodku przy wykorzystywaniu innego testu. Zakończeniem tej części pracy jest interesująca analiza możliwości wykonania badań z zakresu biologii molekularnej w aspekcie zaleceń klinicznych i przy obecnych aspektach organizacyjnych oraz możliwościach systemowych w Polsce. Odbieram to jako dojrzałą i krytyczną analizę własnych wyników, która stanowi istotny głos w dyskusjach systemowych. Być może wskazane rozwiązania stanowią będą dalszy etap racjonalizacji systemu finansowania procedur diagnostycznych w Polsce:

**Wnioski** odnoszą bezpośrednio do przyjętych celów pracy i znajdują uzasadnienie w przedstawionych przez Autorkę wynikach. Wnioski mają w zasadzie charakter wynikowy. Wyjątek stanowią wnioski oznaczone jako VII i VIII, będące odpowiedzią na cele dodatkowe. Mają one charakter praktyczny, proponując konkretne rozwiązania systemowe.

### **Wniosek końcowy**

W podsumowaniu należy podkreślić, iż magister inżynier Sonia Konicz przedstawiła rozprawę doktorską na wysokim poziomie merytorycznym. Praca dotyczy istotnego zagadnienia diagnostycznego mającego wpływ na możliwość zastosowania leczenia personalizowanego. Sposób prowadzenia dyskusji spostrzeżeń własnych i opracowań innych autorów, świadczy, iż Doktorantka jest doskonale zorientowana w przedmiocie objętym dystertacją. Przedstawione przeze mnie w treści recenzji uwagi nie umniejszają zasadniczych walorów pracy i stanowią raczej element do dyskusji oraz rozważań przed publikacją zaprezentowanych w tej postaci wyników w liczących się czasopismach naukowych.

Na podstawie dokonanej oceny stwierdzam, iż rozprawa doktorska zatytułowana „Status deficytu rekombinacji homologicznej u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika w populacji polskiej” w pełni odpowiada ustawowym warunkom stawianym rozprawom na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu. **Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. Art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz. U. 2018 poz. 1668 z późn. zm.).** W związku z tym mam zaszczyt i przyjemność przedstawić Wysokiej Radzie Dyscypliny Medyczne Collegium Medium w Bydgoszczy wniosek o dopuszczenie mgr inż. Soni Konicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

176  
M

Ze względu na szeroki zakres prowadzonych analiz danych pozyskanych z różnych baz i wyprowadzenie wniosków, które mogą przyczynić się do poprawy jakości opieki nad chorymi z rakiem jajnika w Polsce, uważam, że praca zasługuje na wyróżnienie – zgodnie z zasadami przyjętymi w Collegium Medicum w Bydgoszczy.



prof. zw. dr hab. n. med. Andrzej Marszałek

Swarzędz, dnia 26 października 2025r.