

*Konkluzja recenzji
pozytywna*

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

Gdańsk, 12 listopada 2025 roku

Recenzja pracy doktorskiej mgr inż. Sonii Konicz zatytułowanej
„Status deficytu rekombinacji homologicznej u pacjentek z nowo zdiagnozowanym
rakiem jajnika w populacji polskiej”.

Rak jajnika niezmiennie pozostaje jednym z najpoważniejszych wyzwań współczesnej onkologii ginekologicznej. Ze względu na niespecyficzny obraz kliniczny, choroba ta w większości przypadków diagnozowana jest w stadium zaawansowanym, co historycznie wiązało się ze złym rokowaniem. Wprowadzenie do praktyki klinicznej terapii celowanych, a zwłaszcza inhibitorów PARP (PARPi), stanowiło przełom w leczeniu. Mechanizm działania tych cząsteczek, oparty na koncepcji syntetycznej letalności, warunkuje ich szczególną skuteczność w nowotworach wykazujących zaburzenia mechanizmów naprawy DNA, zwłaszcza deficyt rekombinacji homologicznej (ang. *Homologous Recombination Deficiency*, HRD). Początkowo, predyktorem odpowiedzi na leczenie PARPi była obecność wariantów patogennych w genach *BRCA1* i *BRCA2* (BRCAm). Jednak kluczowe badania kliniczne, udowodniły, że korzyść z terapii (np. olaparybem w skojarzeniu z bewacyzumabem) odnoszą również pacjentki bez mutacji w genach *BRCA1/2* (BRCAwt), u których stwierdza się fenotyp HRD. W konsekwencji, diagnostyka statusu HRD stała się obligatoryjnym elementem algorytmu diagnostyczno-terapeutycznego, decydującym o kwalifikacji do najskuteczniejszych form leczenia podtrzymującego. W tym kontekście, rozprawa doktorska mgr inż. Sonii Konicz jest niezmiennie istotna. Praca ta nie ogranicza się do prostej analizy epidemiologicznej występowania HRD u chorych na raka jajnika w Polsce. Przeprowadzona została analiza zgodności różnych komercyjnych platform diagnostycznych, faktycznego wdrożenia tej diagnostyki w kraju oraz barier systemowych i finansowych, które uniemożliwiają chorym dostęp do nowoczesnych terapii. Zasadność podjętego tematu jest zatem bezdyskusyjna i ma wysoki priorytet kliniczny i systemowy.

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska liczy 96 stron maszynopisu i charakteryzuje się klasyczną, logiczną strukturą. Składa się z wykazu skrótów, wyczerpującego wstępu, precyzyjnie sformułowanego celu pracy, rozdziału materiały i metody, prezentacji wyników, analitycznej dyskusji oraz syntetycznych wniosków. Pracę uzupełniają streszczenia w języku polskim i angielskim oraz spis piśmiennictwa. Wykaz piśmiennictwa obejmuje 121 pozycji, z czego zdecydowana większość to aktualne publikacje z renomowanych czasopism naukowych, w pełni adekwatne do podejmowanej tematyki. Rozprawa jest bogato ilustrowana 18 rycinami i 13 tabelami, które w sposób przejrzysty wizualizują uzyskane dane. Do rozprawy dołączono obligatoryjną zgodę Komisji Bioetycznej.

Wstęp rozprawy stanowi wyczerpujące kompendium wiedzy na temat raka jajnika. Doktorantka w sposób merytoryczny i uporządkowany omawia epidemiologię, klasyfikację histopatologiczną oraz podłoże genetyczne choroby. Kluczowe podrozdziały (1.6) poświęcone są biologii i diagnostyce HRD. W podrozdziale 1.6.4 mgr inż. Konicz dokonuje szczegółowego przeglądu dostępnych na rynku metod diagnostycznych omawiając ich podstawy metodologiczne i różnice w ocenianych parametrach (LOH, TAI, LST). Stanowi to dobre wprowadzenie merytoryczne do zaplanowanej części badawczej. Za unikatową część wstępu należy uznać rozdział 1.7, dotyczący finansowania badań molekularnych w Polsce. Doktorantka wykazała się głębokim zrozumieniem realiów systemowych, analizując zawitości rozliczeń z NFZ. Ta analiza dowodzi, że mgr inż. Konicz rozumie, iż wdrażanie nowoczesnej diagnostyki to nie tylko problem naukowy, ale również organizacyjny i ekonomiczny.

Cele pracy zostały sformułowane jasno i logicznie. Cele główne (1-3) koncentrują się na ocenie częstości HRD w zależności od zastosowanej technologii, analizie epidemiologii HRD w populacji BRCAwt oraz ocenie korelacji regionalnych między BRCAm a HRD. Szczególne uznanie budzą jednak cele dodatkowe (4-6). Analiza rzeczywistej częstości wykonywania badań BRCAm i HRD w Polsce oraz konfrontacja tych danych z liczbą zachorowań (KRN) i danymi płatnika (NFZ) to zadania badawcze o charakterze wdrożeniowym i wysokiej oryginalności.

Praca ma charakter badania retrospektywnego, opierającego się na analizie zanonimizowanych danych. Źródłem danych jest baza AstraZeneca Pharma Poland, gromadząca wyniki badań z „Programu wsparcia diagnostyki”. Doktorantka oparła swoje analizy na dwóch bardzo dużych, odrębnych kohortach:

1. Kohorta BRCA obejmująca 3125 pacjentek, u których wykonano badanie genów *BRCA1/2* metodą NGS w 2023 roku. Dane te pochodziły z czternastu polskich laboratoriów.
2. Kohorta HRD obejmująca 1865 pacjentek, badanych w okresie listopad 2022 – lipiec 2024 w czterech laboratoriach. Kluczowe dla interpretacji wyników są kryteria włączenia do badania HRD: były to pacjentki BRCAwt, nowo zdiagnozowane, z rakiem surowiczym high-grade w stopniu zaawansowania FIGO III-IV.

Metodyka badania HRD jest centralnym punktem pracy. W analizowanej kohorcie HRD (N=1865) wykorzystano trzy różne komercyjne testy oparte na technice NGS: AmoyDx HRD Focus Panel (N=1425); TruSight Oncology 500 HRD, Illumina (N=196) oraz Oncomine Comprehensive Assay Plus, Thermo Fisher Scientific (N=244). Należy zauważyć, że kohorta HRD jest niezbalansowana – wyniki testu AmoyDx stanowią 76.4% (1425/1865) całej próby, co w sposób nieunikniony musi wpływać na wartości średnie dla całej badanej grupy.

Wyniki zostały przedstawione w sposób logiczny i stanowią bezpośrednią odpowiedź na postawione cele badawcze.

1. Ocena technologii. Jest to jeden z najważniejszych i jednocześnie najbardziej niepokojących wyników pracy. Doktorantka wykazała duże i klinicznie istotne różnice w odsetku wykrywanych pacjentek HRD-dodatnich (w populacji BRCAwt) w zależności od zastosowanej platformy diagnostycznej:
 - AmoyDx® HRD Focus Panel: 48% HRD+ (640/1341 próbek diagnostycznych)
 - TruSight™ Oncology 500 HRD: 40% HRD+ (78/196)
 - Oncomine™ Comprehensive Assay Plus: 29% HRD+ (65/226)

Różnica między 48% a 29% oznacza, że w zależności od wybranego przez laboratorium testu, szansa pacjentki na kwalifikację do terapii celowanej może różnić się niemal dwukrotnie.

2. Epidemiologia i różnice regionalne:

- w kohorcie BRCA (N=3125), średnia częstość wariantów w genach *BRCA1/2* w Polsce wyniosła 19%, z istotnymi wahaniami regionalnymi (od 14% do 34%).
- w kohorcie N=1031 (dane z 2023 r.), średnia częstość HRD w populacji BRCAwt wyniosła 42%, również ze znacznym zróżnicowaniem regionalnym (od 29% do 52%).

3. Wdrożenie diagnostyki. Porównując dane KRN (liczba zachorowań) z danymi laboratoryjnymi (liczba wykonanych testów), Doktorantka wykazała, że diagnostyka genów *BRCA1/2* jest w Polsce realizowana na wysokim poziomie ilościowym – badanie wykonano u ok. 88% pacjentek z nowym rozpoznaniem w 2023 roku. Jednocześnie ta sama analiza wykazała istotne niedomagania systemowe dotyczące diagnostyki HRD. Badanie to wykonano jedynie u 58% pacjentek z docelowej grupy (BRCAwt, high-grade, FIGO III/IV). Oznacza to, że niemal 42% pacjentek, które potencjalnie mogłyby odnieść korzyść z terapii celowanej, nie przechodzi pełnej diagnostyki predykcyjnej.

4. Finansowanie. Analiza danych NFZ wykazała, że w ramach optymalnej ścieżki szpitalnej rozliczono zaledwie 65% wykonanych badań genów *BRCA1/2*. Potwierdza to tezę o barierach systemowych – 35% badań genów *BRCA1/2* jest finansowanych poza systemem szpitalnym (np. przez programy profilaktyczne, komercyjnie) lub ich koszt obciąża budżety szpitali, co utrudnia organizację diagnostyki.

W dyskusji Doktorantka poprawnie odnosi swoje wyniki do danych literaturowych. Słusznie zauważa, że uzyskany odsetek BRCAm (19%) jest wyższy niż historyczne polskie dane oparte wyłącznie na analizie mutacji założycielskich, co potwierdza konieczność stosowania techniki NGS. Prawidłowo wskazuje również, że zaobserwowany średni odsetek HRD_BRCAwt (42%) jest wyższy niż w wielu badaniach

międzynarodowych (25-30%). Doktorantka trafnie łączy wyniki wdrożeniowe (niski odsetek badań HRD – 58%) z ich najbardziej prawdopodobną przyczyną jaką jest brak refundacji badania HRD ze środków publicznych. Wnioski są sformułowane w sposób logiczny i znajdują pełne poparcie w zgromadzonym materiale badawczym. Reasumując, Doktorantka słusznie stwierdza, że istnieje zróżnicowanie między testami; częstość HRD w Polsce wydaje się wyższa niż w danych międzynarodowych; wdrożenie diagnostyki HRD jest ograniczone; oraz brak finansowania publicznego stanowi istotną barierę.

Przedstawiona rozprawa mgr inż. Sonii Koniecznej jest pracą o wysokim potencjale aplikacyjnym i aktualnej tematyce. Doktorantka wykazała się umiejętnością analizy dużych i złożonych danych oraz wyciągnięcia z nich istotnych klinicznie i systemowo wniosków. Uważam tę pracę za wartościową i oryginalną, szczególnie w kontekście polskiego systemu opieki zdrowotnej. Rolą recenzenta jest jednak również wskazanie słabości, ograniczeń i punktów, które w dyskusji mogły zostać omówione bardziej szczegółowo:

1. Błąd metodologiczny w szacowaniu całkowitej populacji HRD-dodatniej. W kluczowych miejscach rozprawy (Dyskusja 1, Streszczenie 1) Doktorantka stwierdza, że łączny odsetek pacjentek z HRD (kwalifikujących się do leczenia PARPi) wynosi w Polsce 61%. Wartość ta została uzyskana poprzez proste zsumowanie średniego odsetka BRCAm (19%) oraz średniego odsetka HRD_BRCAwt (42%). Jest to podstawowy błąd metodologiczny i matematyczny, polegający na dodaniu odsetków obliczonych z różnych mianowników. Odsetek 19% dotyczy całej populacji pacjentek (N=3125), natomiast odsetek 42% dotyczy wyłącznie podgrupy BRCAwt (N=1031). Poprawna kalkulacja całkowitego odsetka HRD-dodatniego w badanej populacji powinna wyglądać następująco:
 - odsetek BRCAm = 19%
 - odsetek BRCAwt = (100% - 19%) = 81%
 - odsetek HRD_BRCAwt (jako frakcja całej populacji) = 81% * 42% = 34.02%

- całkowita populacja HRD+ = 19% (BRCAm) + 34.02% (HRD_BRCAwt) = 53.02%.

Różnica między 61% (wskazanymi w pracy) a 53% (wynikającymi z poprawnej kalkulacji) jest znacząca z perspektywy epidemiologicznej i klinicznej. Ten błąd, powtórzony w kluczowych punktach podsumowujących pracę, stanowi najpoważniejsze uchybienie merytoryczne rozprawy.

2. Istotnym ustaleniem Doktorantki jest wykazanie znaczących rozbieżności w wynikach testów HRD (AmoyDx 48%, TruSight 40%, Oncomine 29%). W dyskusji Doktorantka przytacza dane literaturowe dotyczące ich zgodności. Niestety, nie dokonuje ona kluczowej syntezy tych danych. Dane literaturowe jednoznacznie wskazują, że test Illumina TruSight™ (TSO 500 HRD) wykazuje bardzo wysoką (93-98%) zgodność analityczną z testem Myriad myChoice® CDx, który stanowi "złoty standard" i był testem referencyjnym w badaniach klinicznych. Zatem, to wynik uzyskany zestawem TruSight (tj. 40% HRD+) należy uznać za najbardziej zbliżony do "prawdy" klinicznej i wartości referencyjnej. Z kolei dostępna literatura wskazuje, że test AmoyDx, choć wykazuje dobrą korelację, charakteryzuje się istotnie wyższym odsetkiem wyników fałszywie pozytywnych w porównaniu do Myriad (nawet 31.6% w niektórych badaniach). Doktorantka posiadała zatem dane, aby postawić tezę, że wniosek o wyższej częstości HRD w Polsce niż na świecie jest prawdopodobnie artefaktem metodologicznym, wynikającym z faktu, że analizowana kohorta HRD była w 76% oparta na teście AmoyDx (N=1425), który zawyża odsetek wyników dodatnich. Prawdziwa częstość HRD_BRCAwt w Polsce jest najprawdopodobniej bliższa 40% (jak wskazał test TruSight), co już nie odbiega tak znacząco od danych międzynarodowych (25-30%). Niestety, Doktorantka nie wyciągnęła tego krytycznego wniosku, ograniczając się w dyskusji i wnioskach do stwierdzenia o obserwowanych różnicach pomiędzy testami.
3. Za uchybienie należy również uznać pominięcie dyskusji nad kluczowym ograniczeniem badania, tj. błędem selekcji. Cały materiał do badania HRD (N=1865) pochodzi z „Programu wsparcia diagnostyki” finansowanego przez

firmę AstraZeneca Pharma Poland. Firma ta jest producentem Olaparybu, kluczowego inhibitora PARP, dla którego status HRD jest biomarkerem. Stanowi to oczywiste i poważne ryzyko błędu systematycznego. Nie mamy tu do czynienia z losową "populacją polską" (jak sugeruje tytuł), ale ze specyficzną, preselekcjonowaną kohortą pacjentek, które:

- znalazły się w ośrodkach onkologicznych aktywnie współpracujących z tym programem oraz
- dla których lekarz prowadzący aktywnie poszukiwał opcji terapeutycznej.

W żadnym miejscu rozprawy Doktorantka nie odnosi się do tego ograniczenia.

4. Doktorantka sama zauważa, że porównywanie danych KRN (miejsce zamieszkania) z danymi laboratoryjnymi (miejsce zlecenia) prowadzi do artefaktów (np. 141% w woj. mazowieckim), co wynika z naturalnej migracji pacjentek do wiodących ośrodków. Czyni to analizy regionalne (Ryc. 14-17) obciążonymi dużą niepewnością, co powinno zostać mocniej podkreślone w dyskusji.
5. Praca wykazała, że analiza genów *BRCA1/2* oparta na badaniach NGS wykazała 19% odsetek BRCaM. W dyskusji należało mocniej podkreślić, że ten wynik (w porównaniu do danych z literatury opartych na analizie mutacji założycielskich, np. 11-12.5%) stanowi ostateczny dowód na to, że diagnostyka raka jajnika w Polsce oparta wyłącznie na badaniu mutacji założycielskich jest przestarzała, niewystarczająca i nie powinna być stosowana.

Reasumując, rozprawę doktorską mgr inż. Sonii Konicz oceniam wysoko. Praca porusza niezwykle istotny i aktualny problem diagnostyki HRD w Polsce, a jej największą wartością jest identyfikacja realnych problemów klinicznych i systemowych na podstawie dużej, unikalnej kohorty. Zidentyfikowanie drastycznych rozbieżności między komercyjnymi testami HRD oraz wykazanie luki we wdrożeniu diagnostyki HRD (tylko 58% pacjentek z grupy docelowej) i powiązanie jej z brakiem refundacji to ustalenia o istotnym znaczeniu dla organizacji opieki zdrowotnej, płatnika (NFZ) i

klinicystów w Polsce. Wskazane przeze mnie uwagi krytyczne, w szczególności dotyczące błędu w szacowaniu całkowitej populacji HRD+ oraz niedostatecznej syntezy przyczyn rozbieżności między testami, świadczą o złożoności analizowanego materiału. Nie przekreślają one jednak wysokiej wartości merytorycznej rozprawy i samodzielności badawczej Doktorantki. Raz jeszcze należy zauważyć, że mgr inż. Sonia Konicz wykazała się biegłością w analizie dużych zbiorów danych i umiejętnością identyfikacji kluczowych problemów na styku medycyny, diagnostyki molekularnej i systemu ochrony zdrowia.

Praca spełnia wszystkie wymogi formalne i merytoryczne stawiane rozprawom doktorskim w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, zgodnie art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce. o stopniach naukowych i tytule naukowym. Niniejszym wnoszę do Wysockiej Rady Naukowej Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie mgr inż. Sonii Konicz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

