

Prof. dr hab. n. med. Lubomir Bodnar,

Siedlce 2025-11-16

Instytut Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu

Uniwersytet w Siedlcach

ul. Konarskiego 2

08-110 Siedlce

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

Szanowna Pani Profesor,

dr hab. Iwona Sadowska-Krawczenko, prof. UMK

Przewodnicząca Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu,

Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum

w Bydgoszczy

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

Rak jajnika, zwłaszcza jego agresywny podtyp surowiczy wysokiego stopnia złośliwości (*ang. high-grade serous carcinoma*, HGSC), stanowi poważne wyzwanie ginekologii onkologicznej ze względu na podstępny przebieg, brak wczesnych objawów i wysoką inwazyjność, prowadzącą do późnego rozpoznania u ponad 70% pacjentek w stadium zaawansowania według FIGO III–IV.

Na świecie rak jajnika odpowiada za ok. 320 tys. nowych zachorowań i ponad 200 tys. zgonów rocznie (dane IARC 2020), z najwyższą zapadalnością w Europie i Ameryce Płn. W Polsce w 2022 r. odnotowano ponad 3500 przypadków (KRN), co plasuje go na 8. miejscu pod względem zachorowalności i 5. wśród przyczyn zgonów nowotworowych u kobiet; mediana wieku zachorowania na ten nowotwór to 60–64 lata.

Standard leczenia postaci zaawansowanych obejmuje operację cytoredukcyjną i chemioterapię opartą na pochodnych platyny w połączeniu z nowymi lekami w tym leczeniem antyangiogennym (bewacyzumab), oraz inhibitorami PARP. Jednak 70–80% pacjentek doświadcza nawrotu w ciągu 24–36 mies., co podkreśla potrzebę personalizacji terapii.

Kluczowe dla tego nowoczesnego podejścia terapeutycznego jest zrozumienie zjawiska deficytu rekombinacji homologicznej (HRD), występującego u ok. 50% HGSC (związanego z mutacjami w genach BRCA1/2 lub innych należących do HRR, np. RAD51, PALB2). HRD powoduje ślady uszkodzeń genomowych *ang. genomic scars* (LOH, TAI, LST), wykrywane techniką nowoczesnego sekwencjonowania genomu (NGS). Status HRD ma znaczenie prognostyczne i predykcyjne dla terapii inhibitorami PARP (iPARP: olaparyb, niraparyb, rucaparib). Badania PAOLA-1, PRIMA, ATHENA MONO wykazały wydłużenie mediany PFS o 5–7 mies. u chorych HRD-dodatnich; wytyczne ESMO/NCCN zalecają testy BRCA/HRD u wszystkich pacjentek z zaawansowanym rakiem jajnika.

W Polsce, mimo refundacji terapii iPARP (wg. programu lekowego B.50), dostęp do diagnostyki (BRCA, MyChoice® CDx, TruSight™) nie jest pokrywany przez polskiego płatnika, NFZ, co powoduje regionalne zróżnicowanie oraz brak kompleksowych danych epidemiologicznych o HRD.

Z przyjemnością zatem przeczytałem przedstawioną mi do recenzji rozprawę doktorską mgr inż. Soni Koniecz, która zajęła się tymi kwestiami, w dysertacji pt. „Status deficytu rekombinacji homologicznej u pacjentek z nowo zdiagnozowanym rakiem jajnika w populacji polskiej.” przygotowaną pod opieką naukową prof. dr hab. n. med. Łukasza Szyłberga oraz promotor pomocniczej: dr n. med. i n. o zdr. Justyny Durślewicz.

Poniżej przedstawiam komentarze i wnioski wynikające z oceny formalnej i merytorycznej.

Przedstawiona do oceny rozprawa posiada typowy układ rozdziałów, zawiera ich łącznie dwanaście. Praca obejmuje wraz ze streszczeniami i tabelami 96 stron wydruku komputerowego. Rozprawa została zilustrowana 13 tabelami oraz 18 rycinami. Układ pracy jest poprawny.

Na początku rozprawy znajduje się wykaz skrótów, a po nim bezpośrednio spis treści. Pierwszy rozdział dysertacji stanowi przegląd aktualnego piśmiennictwa przedmiotu i zawiera syntetyczny, bardzo wyselekcjonowany pod względem zawartości merytorycznej wybór doniesień naukowych, w którym doktorantka opisuje aktualny stan wiedzy oraz istotę podjętego przez nią tematu pracy. Rozdział ten przedstawia aktualny stan wiedzy dotyczący epidemiologii raka jajnika, biologii molekularnej HRD, roli BRCA1/2, metod diagnostycznych i implikacji terapeutycznych. Autorka wykazała bardzo dobrą orientację w piśmiennictwie, w tym w aktualnych wytycznych międzynarodowych towarzystw onkologicznych. Jednak w podrozdziale 1.5 dotyczącym leczenia raka jajnika, w końcowej sekcji na str. 28, doszło do pomyłki w tłumaczeniu postaci LGSOC. Rak ten został błędnie określony jako *niskozróżnicowany*, podczas gdy prawidłowe określenie brzmi: *wysokozróżnicowany rak surowiczy jajnika niskiego stopnia złośliwości (LGSOC)*. W tej grupie pacjentek FDA dopuściła nowe skojarzenie leków avutemetinib + defactinib, stanowiące istotną opcję terapeutyczną w leczeniu LGSOC. Sekcje dotyczące technologii badań HRD (oceniające biomarkery niestabilności genomowej: LOH, TAI, LST) są opracowane w sposób dojrzały i syntetyczny stanowiące główny obszar zainteresowań pracy badawczej i największą wartość opracowanego wstępu.

Autorka opracowania wyznaczyła trzy szczegółowe cele badawcze oraz dwa dodatkowe, które zostały zdefiniowane w sposób precyzyjny i w mojej opinii dotyczą istotnych problemów klinicznych:

1. Ocena częstości identyfikacji pacjentek HRD-dodatnich z nowo rozpoznanym rakiem jajnika w zależności od zastosowanego testu/technologii.
2. Analiza częstości identyfikacji pacjentek HRD-dodatnich z nowo rozpoznanym rakiem jajnika w populacji polskiej.
3. Ocena wzajemnej korelacji pomiędzy odsetkiem identyfikacji wariantów patogennych bądź prawdopodobnie patogennych w genach BRCA1/2 a odsetkiem występowania deficytu rekombinacji homologicznej u pacjentek z rakiem jajnika w populacji polskiej, w zależności od regionu.

Cele dodatkowe:

- Analiza częstości wykonywania badań w kierunku identyfikacji mutacji w genach BRCA w odniesieniu do liczby zachorowań oraz liczby rozliczonych z NFZ świadczeń w poszczególnych województwach.
- Analiza wykonywania badania HRD u pacjentek z nowo zdiagnozowanym



nisko zróżnicowanym rakiem jajnika w poszczególnych województwach.

Materiał i metody stanowią kolejny rozdział pracy, szczegółowo opisujący przebieg badania. Materiał badawczy obejmuje dużą liczbę próbek z ośrodków z różnych regionów Polski. Zastosowano kilka metod oceny HRD oraz diagnostyki BRCA, co umożliwiło przeprowadzenie porównań technologii pomiędzy różnymi platformami. Kryteria włączenia i wyłączenia zostały jasno opisane. Następnie w rozdziale tym, Doktorantka opisała metody statystyczne użyte w pracy, które zostały prawidłowo dobrane i adekwatne do charakteru analiz. Metodologia pracy stoi na wysokim poziomie. Badanie uzyskało zgodę Lokalnej Komisji Bioetycznej przy Uniwersytecie Mikołaja Kopernika w Toruniu.

W kolejnym, czwartym rozdziale autorka zawarła szczegółową prezentację wyników przeprowadzonych analiz.

Do analizy włączono: 3125 badań BRCA wykonanych w 2023 r. w 14 laboratoriach genetycznych w Polsce; 1865 badań HRD wykonanych w latach 2022–2024 w czterech laboratoriach genetycznych; oraz w analizie regionalnej oceniono 1031 diagnostycznych badań HRD wykonanych w 2023 roku u pacjentek BRCAwt z nowo rozpoznanym HGSC w stadiach zaawansowania wg FIGO III–IV.

W całej badanej populacji status HRD stwierdzono u 44% pacjentek BRCAwt, przy czym odnotowano istotne różnice w zależności od zastosowanego testu: 48% dla AmoyDx®, 40% dla TruSight™ oraz 29% dla Oncomine™. Zaobserwowano również wyraźne różnice regionalne — odsetek pacjentek BRCAwt z HRD wahał się od 29% do 52% w zależności od województwa. Częstość występowania wariantów patogennych lub prawdopodobnie patogennych BRCA1/2 wyniosła ogółem 19%, przy zakresie od 14% do 34% w poszczególnych regionach. Analiza wdrożenia diagnostyki wykazała, że w 2023 roku badanie BRCA wykonano u około 88% pacjentek z rozpoznanym zaawansowanym rakiem jajnika, natomiast test HRD przeprowadzono u 58% chorych spełniających kryteria oceny.

W kolejnych podrozdziałach, pod tabelami i rycinami zamieszczono podsumowania uzyskanych wyników ilustrujące uzyskane zależności pomiędzy badanymi parametrami.

W rozdziale piątym pracy, w dyskusji jest umiejętnie napisana polemika z danymi z piśmiennictwa światowego a także odautorska interpretacja uzyskanych przez Doktorantkę wyników. Autorka w logiczny, przejrzysty i uporządkowany sposób przeprowadza omówienie kolejnych rezultatów pracy oraz prowadzi dyskusję w pełni udowadniając swoją dojrzałość naukową. Jednak zabrakło w całej dysertacji omówienia ograniczeń pracy, która zwykle jest integralną częścią dyskusji. Pomimo szerokiego zakresu analizy, niniejsza praca posiada jednak kilka ograniczeń, które należy uwzględnić przy interpretacji wyników. Po pierwsze, charakter

retrospektywny badania oraz oparcie się na danych pochodzących z jednego źródła komercyjnego ograniczają możliwość pełnego uogólnienia wyników na całą populację chorych w Polsce. Po drugie, choć w pracy wykazano znaczące różnice w liczbie wykonywanych badań BRCA i HRD między województwami, nie było możliwe jednoznaczne określenie, w jakim stopniu wynikają one z różnic epidemiologicznych, organizacyjnych, populacyjnych czy ekonomicznych. Brak pełnych danych o liczbie nowo zdiagnozowanych przypadków HGSC FIGO III–IV w poszczególnych regionach ogranicza interpretację różnic regionalnych. Istotnym ograniczeniem jest również brak standaryzacji między stosowanymi platformami diagnostycznymi HRD, które różnią się algorytmami, progami czułości oraz wymaganiami dotyczącymi jakości materiału, co może wpływać na zmienność uzyskanych wyników. Uwzględnienie w dyskusji wyodrębnionego podrozdziału dotyczącego ograniczeń badania zwiększyłoby przejrzystość metodologiczną i wartość merytoryczną pracy.

Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie łącznie 8 wniosków, które zostały przedstawione w rozdziale szóstym w sposób opisowy; wnioski 1–5 stanowią bezpośrednią i adekwatną odpowiedź na trzy postawione cele główne pracy, zaś 6–8 na cele dodatkowe.

Rozdział siódmy i ósmy zawierają standaryzowane streszczenia w języku polskim oraz poprawnym angielskim.

Rozdział dziewiąty zawiera obszerne piśmiennictwo obejmujące 121 pozycji. Jest dobrane właściwie odpowiednio zacytowane w pracy, w zdecydowanej większości anglojęzyczne i pochodzi z ostatnich 10 lat. Autorka skorzystała z jednolitego modelu cytowań, który jest zwykle stosowany w takich publikacjach.

Kolejne rozdziały — dziesiąty i jedenasty — zawierają odpowiednio spis rycin oraz spis tabel, zaś dwunasty zawiera kopię zgody lokalnej komisji bioetycznej.

#### Podsumowanie recenzji

Przedłożona do oceny rozprawa doktorska zawiera interesujący pomysł badawczy, zrealizowany zgodnie z zasadami retrospektywnych badań obserwacyjnych. Uzyskane wyniki Doktorantka umiejętnie zestawiała z aktualnymi danymi z piśmiennictwa światowego. Wnioski z przeprowadzonego badania mają wartość przede wszystkim poznawczą i stanowią wkład w polską onkologię, wypełniając lukę w danych o HRD i BRCA w ujęciu krajowym u chorych na zaawansowanego raka jajnika. Praca spełnia kryteria doktoratu: nowoczesność, rygor metodologiczny, implikacje kliniczne. Pokazuje heterogenność populacji polskiej i bariery

systemowe, co może mieć znaczenie dla polityki zdrowotnej w Polsce (np. refundacja badań HRD).

Zachęcam doktorantkę do opublikowania części wyników rozprawy w czasopiśmie z listy filadelfijskiej.

Podsumowując, pomimo drobnych niedociągnięć, przedstawiona do oceny rozprawa stanowi oryginalne rozwiązanie postawionego problemu naukowego, wykazuje samodzielność badawczą Doktorantki oraz ma istotną wartość dla ginekologii onkologicznej oraz organizacji diagnostyki molekularnej w Polsce. Oceniając całość rozprawy stwierdzam, że spełnia ona ustawowe wymogi stawiane rozprawom doktorskim i tym samym jest podstawą do ubiegania się o stopień naukowy doktora. Przedkładam zatem Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauki Medyczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu, Wydziału Lekarskiego Collegium Medicum w Bydgoszczy wniosek o dopuszczenie mgr inż. Soni Koniecz do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Elektronicznie podpisany przez  
Lubomir Bodnar, Uniwersytet w Siedlcach  
2025.11.16 15:27:41 +01:00