



Prof. dr hab. med. Grzegorz Raba

Przemyśl 29.07.2025

Kierownik Klinicznego Oddziału Ginekologii i Położnictwa

z Pododdziałem Ginekologii Onkologicznej

Uniwersytet Rzeszowski

**Recenzja Rozprawy Doktorskiej mgr Honoraty Łukasiewicz  
zatytułowanej:**

**„Badanie polimorfizmów genu receptora estrogenowego  
alfa (ER $\alpha$ , ESR1) u kobiet chorych na raka jajnika”**

Nabłonkowy rak jajnika jest nowotworem złośliwym o złym rokowaniu występującym u kobiet głównie w wieku około i pomenopauzalnym. Zapadalność na raka jajnika wynosi 11,2/100 000. Rocznie w Polsce notuje się ponad 3000 nowych zachorowań. Według danych z 2011 rak jajnika zajmuje drugie miejsce co do częstości występowania wśród nowotworów narządu rodnego (po raku trzonu macicy). Zachorowalność rośnie gwałtownie w 5. dekadzie życia i sukcesywnie wzrasta do 8. dekady. Brak skринingu oraz początkowo bezobjawowy okres rozwoju choroby sprawia, że większość przypadków rozpoznawana jest w III lub nawet IV stopniu zaawansowania klinicznego, co jest główną przyczyną złego rokowania. Okres pięciu lat od rozpoznania raka jajnika przeżywa mniej niż połowa kobiet dotkniętych tą chorobą.

Powyższe dane wskazują jak poważnym problemem zarówno medycznym jak i społecznym jest rak jajnika, co w pełni uzasadnia tematykę rozprawy podjętą przez Doktorantkę.

Przedstawiony do recenzji manuskrypt w twardych oprawkach, składa się ze 105 stron estetycznie i starannie przygotowanego wydruku komputerowego z 28 tabelami, oraz 23 rycinami, podzielonego na rozdziały w sposób typowy dla prac naukowych. Pewnym elementem zaskoczenia jest przedstawienie „Wniosków” bezpośrednio po rozdziale: „Wyniki”, jeszcze przed „Dyskusją”. Może to sugerować czytelnikowi, że Autorka postawiła wnioski już w oparciu o opracowane statystycznie wyniki,

[www.wszp.pl](http://www.wszp.pl)

ul. Monte Cassino 18, 37-700 Przemyśl  
tel./centrala: (16) 677-50-00  
tel./sekretariat: (16) 677-50-01, (16) 677-50-02  
fax: (16) 677-50-03  
e-mail: [sekretariat@wszp.pl](mailto:sekretariat@wszp.pl)

NIP: 795-20-66-984  
REGON: 000314684, KRS: 0000057847  
R - ZOZ: 18 - 00233  
Nazwa Banku i nr konta:  
Podkarpacki Bank Spółdzielczy 07 8642 1155 2015 1500 5283 0001



bez ich omówienia i konfrontacji z piśmiennictwem. Dyskusja jest niezbędnym elementem pracy naukowej potrzebnym do prawidłowego interpretowania wyników i właściwego stawiania wniosków.

W skróconej formie, pozwolę sobie poniżej poddać analizie treść recenzowanej dysertacji doktorskiej. We wstępie dysertacji, Autorka szczegółowo omówiła epidemiologię oraz czynniki ryzyka wystąpienia raka jajnika, koncentrując się na charakterystyce uwarunkowań genetycznych. Drobną uwagę recenzenta do tej części pracy zwraca cytowana Tabela nr 1 „Zachorowalność na nowotwory w Polsce w porównaniu do Unii Europejskiej w 2020r”, w której to w pozycji: 4 widnieje: „rak macicy” - brak istotnej informacji czy chodzi tu o raka szyjki macicy, czy raka endometrium (są to dwa niezależne, odmienne nowotwory). W opinii recenzenta niepotrzebnie Autorka powtarza te same dane z Tabeli nr 1 poniżej na Rycinie nr 1.

Omawiając szczegółowo czynniki ryzyka wystąpienia raka jajnika Doktorantka kilkakrotnie cytuje, że ryzyko raka jajnika może zostać zmniejszone między innymi w wyniku przyjmowania: „doustnych hormonalnych środków antykoncepcyjnych”. Takie sformułowanie: (doustne hormonalne środki) jest prawdopodobnie skutkiem dosłownego cytowania w kolejnych pracach, dowodu naukowego uzyskanego jeszcze w latach kiedy antykoncepcja hormonalna występowała jedynie w formie tabletki doustnej. Współcześnie antykoncepcja hormonalna oprócz doustnej tabletki posiada postaci parenteralne, przezskórne, lub dopochwowe. Wszystkie te metody hormonalne (nie tylko tabletki doustne) mają takie samo działanie w profilaktyce raka jajnika, ponieważ wynika ono z zablokowania owulacji.

Na stronie nr 5 Doktorantka przedstawia powiązania pomiędzy endometriozą a rakiem jajnika, błędnie posługując się nieistniejącą w medycznym języku polskim nomenklaturą raka: cyt. „surowiczym niskiego stopnia” oraz „surowicznych wysokiego stopnia”. Chodzi tu o typy raka: „high- grade” oraz „low- grade”. Takie automatyczne tłumaczenie z języka angielskiego na język polski może wprowadzić czytelnika w błąd, że mowa jest o stopniach zaawansowania, a nie typie nowotworu.

W dalszej części manuskryptu Autorka bardzo kompetentnie i ze znanstwem omawia profilaktykę raka jajnika, oraz objawy. Pewnego doprecyzowania wymagają dane przedstawione w podrozdziale 1.5 Diagnostyka, gdzie jako jeden z elementów badania lekarskiego pomocnego w wykrywaniu raka jajnika podaje, cyt: „badanie wziernikiem dróg rodnych”. Badanie we wzierniku jest bardzo ważnym elementem badania ginekologicznego, ale nie w kontekście diagnostyki raka jajnika. W dalszej części manuskryptu Doktorantka bardzo dobrze, w przystępny sposób omówiła typy morfologiczne



oraz klasyfikację histopatologiczną raka jajnika, a także czynniki genetyczne - co w istotny sposób ułatwia czytelnikowi zrozumienie badań prezentowanych w dalszej części niniejszej dysertacji.

Podczas omawiania czynników genetycznych i roli mutacji w biologii raka jajnika kilkakrotnie powtarza się w pracy błąd słownikowy, gdzie zamiast sformułowania: „mutacja germinalna”, widnieje niefortunnie określenie: „mutacja terminalna”. Zmienia to istotnie sens i może wprowadzać w błąd czytelnika nieposiadającego wiedzy szczegółowej. Jest to jednak jedynie błąd edytorski, nie zmniejszający wartości naukowej pracy.

Pewnej korekty wymaga także stanowisko przedstawione w podrozdziale 1.8 Leczenie, gdzie Autorka stwierdza, cyt: *„Pierwotny zabieg operacyjny polega na całkowitym usunięciu macicy z przydatkami (jajniki i jajowody) oraz wycięciu węzłów chłonnych miednicznych i paraaortalnych”*.

Komentarz:

Wycięcie węzłów chłonnych miednicznych i paraaortalnych nie jest rekomendowanym standardem w przypadku chirurgicznego leczenia raka jajnika, natomiast standardem jest tu usunięcie sieci, co powinno zostać ujęte w tej części opisu.

W dalszej części pracy w sposób ekspercki Autorka omawia rolę receptorów estrogenowych w onkogenezie raka jajnika. Ten podrozdział wskazuje na niekwestionowaną wiedzę Doktorantki w tej dziedzinie. Wydaje się być na tyle obszerna, że Autorka umieszcza w tej części własne komentarze, np. str. 25 wiersz: 22 -26: *„zastosowanie hormonoterapii mogłoby być opcją terapeutyczną w przypadku tego guza. .... sugeruje się, że u dużej części pacjentek można by było w takim przypadku dodatkowo zastosować hormonoterapię”*.

Takie sugestie, będące niewątpliwie efektem dużej wiedzy Autorki, mogą zostać przedstawione w pracy naukowej w rozdziale: „Dyskusja”, ale nie w części teoretycznej, która powinna być ograniczona jedynie do wiedzy opartej na dowodach. Na zakończeniu części teoretycznej Dysertacji Doktorantka omawiając w przystępny sposób polimorfizmy receptora estrogenowego, bardzo dobrze wprowadza czytelnika w część badawczą, ułatwiając mu zrozumienie wysoko specjalistycznej dziedziny.

Cel pracy, przedstawiony w 4 punktach, został sformułowany precyzyjnie i jednoznacznie. Materiał stanowiły tkanki raków jajnika od 100 kobiet, stanowiący materiał archiwalny Zakładu Patomorfologii Klinicznej. Wyniki porównano z uzyskanymi z jajników od 100 kobiet operowanych z powodu chorób nienowotworowych – brak szczegółowej charakterystyki grupy i przyczyn operowania tych kobiet.

[www.wszp.pl](http://www.wszp.pl)

ul. Monte Cassino 18, 37-700 Przemyśl  
tel./centrala: (16) 677-50-00  
tel./sekretariat: (16) 677-50-01, (16) 677-50-02  
fax: (16) 677-50-03  
e-mail: [sekretariat@wszp.pl](mailto:sekretariat@wszp.pl)

NIP: 795-20-66-984  
REGON: 000314684, KRS: 0000057847  
R - ZOZ: 18 - 00233  
Nazwa Banku i nr konta:  
Podkarpacki Bank Spółdzielczy 07 8642 1155 2015 1500 5283 0001



Z uwagi na fakt, że były to kobiety chore ( istniał jakiś powód ich operowania), nie można uznać tej grupy za grupę kontrolną, lecz za grupę referencyjną. Nie posiadamy wiedzy, czy stwierdzone u nich w prezentowanym badaniu polimorfizmy są tożsame z istniejącymi w ogólnej populacji kobiet zdrowych (definicja zdrowia WHO: Brak jakichkolwiek chorób). Przedstawiona mi do recenzji Dysertacja jest wartościowa, lecz prezentowane wyniki należy interpretować jako różnice pomiędzy uzyskanymi w grupach chorych na raka jajnika a chorymi na schorzenia nienowotworowe, nie zaś zdrową populacją.

Metodologia badań laboratoryjnych została przedstawiona prawidłowo. Oznaczenia wykonano perfekcyjnie, w oparciu o nowoczesne techniki molekularne, co zapewnia wysoką jakość otrzymanych wyników. Analiza statystyczna wyników nie budzi zastrzeżeń, a sam sposób prezentacji wyników w manuskrypcie jest przejrzysty i zrozumiały dla czytelnika. Wiedza i doświadczenie zawodowe jakim Pani mgr Honorata Łukasiewicz wykazała się w trakcie realizacji prezentowanych badań laboratoryjnych są bezdyskusyjne i budzą szczerze uznanie recenzenta.

Głównym osiągnięciem badawczym Doktorantki w prezentowanej dysertacji jest przedstawienie dowodów na różnice w polimorfizmach receptora estrogenowego alfa w tkankach guza u kobiet chorych na raka jajnika oraz kobiet chorych na schorzenia nienowotworowe. Niewątpliwie stanowi to oryginalne rozwiązanie problemu badawczego, a także dowodzi posiadania przez Kandydatkę ogólnej wiedzy teoretycznej i umiejętności samodzielnego prowadzenia pracy naukowej. Doktorantka wykazała, że genotypy *genu ESRI* :

CC polimorfizmu rs 2234693

oraz

GG polimorfizmu rs 9340799

występują znamiennie częściej w tkankach chorych na raka jajnika. Natomiast genotyp:

-TT polimorfizmu rs 2234693

występuje częściej u chorujących na schorzenie nienowotworowe.

Oryginalnym odkryciem Doktorantki jest także dowiedzione w Jej badaniu istotnie częstsze występowanie halotypów TCAG (zwłaszcza CCGG) *genu ESRI* w odniesieniu do polimorfizmów rs 2234693 oraz rs 9340799 w tkankach raka jajnika.

Są to niewątpliwie doniesienia o istotnej wartości naukowej, które wskazują na możliwy potencjał diagnostyczny badanych wariantów genetycznych. Dlatego powinny być zbadane w badaniu populacyjnym na przykład w granulocytach kobiet, co pozwoliłoby na uzyskanie do porównania

[www.wszp.pl](http://www.wszp.pl)



wyników z grupy kontrolnej zdrowych kobiet (np. dawców krwi). Prezentowane w niniejszej Dysertacji wyniki pozwalają na stwierdzenie różnic w polimorfizmach pomiędzy badanymi grupami, co jeszcze raz podkreślam jest istotnym wkładem w naukę, lecz nie pozwalają na tą chwilę wnioskować, że zbadane polimorfizmy mogą powodować wzrost ryzyka raka jajnika (wniosek nr 1), lub, że polimorfizm TT polimorfizmu rs 2234693 powoduje obniżenie ryzyka zachorowania na raka jajnika (wniosek nr 2). Takie wnioskowanie wymagałoby prospektywnego badania populacyjnego, obejmującego pełną analizę badanej populacji (grupy wiekowe, choroby współistniejące, ekspozycja na czynniki ryzyka, środowisko ect.), a nie jedynie analizy materiału histopatologicznego bez powiązania w wymienionych uwarunkowaniach. Prezentowana forma badania nie pozwala określić, czy zbadane polimorfizmy modulują ryzyko, czy są jedynie koincydencją bez wpływu na proces nowotworzenia.

Nie mogę również zgodzić się z interpretacją we wniosku nr 4:

*„ W grupie pacjentek z rakiem jajnika wykazano korelację pomiędzy polimorfizmami rs 2234693 i rs 9340799 w tkankach raków jajnika o najniższym stopniu zaawansowania w porównaniu do raków jajnika bardziej zaawansowanych, co może świadczyć o związku tych czynników ze stopniem zaawansowania nowotworu”.*

Komentarz:

Taka interpretacja sugeruje, że stopień zaawansowania nowotworu nie jest funkcją czasu trwania choroby i dynamiki rozwoju, lecz *a priori* stopień zaawansowania jest determinowany polimorfizmem receptora.

Powyższe uwagi nie zmniejszają jednak wartości merytorycznej pracy, ponieważ istotną i wartościową jej część stanowi część badawcza. Wykazane błędy dotyczyły głównie tzw. części teoretycznej, wprowadzającej czytelnika w problematykę raka jajnika i można ją łatwo poprawić w oparciu o szeroko dostępne piśmiennictwo, lub całkowicie usunąć z Dysertacji, – co nie zmniejszy jej wartości naukowej.

Spis piśmiennictwa, znajdujący się na stronach: 82 – 96, zawiera 156 pozycji dobrze dobranych i przemyślanych cytowań, w większości prac z ostatnich lat.



Prezentowane w pracy badania są nowatorskie i wnoszą istotny wkład w poznanie biologii raka jajnika. Magister Honorata Łukasiewicz wykazała się umiejętnością zaplanowania, przeprowadzenia badań oraz dokonania syntezy uzyskanych wyników. Wykazała się ogólną wiedzą teoretyczną oraz umiejętnością samodzielnego prowadzenia pracy naukowej, co pozwoliło Jej na oryginalne rozwiązanie problemu naukowego.

Przedstawiona mi do recenzji Rozprawa Doktorska jest oryginalnym osiągnięciem Kandydatki i oceniam ją pozytywnie.

Praca mgr Honoraty Łukasiewicz zatytułowana: „**Badanie polimorfizmów genu receptora estrogenowego alfa (ER $\alpha$ , ESR1) u kobiet chorych na raka jajnika**” spełnia warunki określone w art. 187 ust. 1-4 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (tj. Dz.U. 2024 poz. 1571 z późn. zm.).

z wyrazami szacunku:

**KIEROWNIK**  
Klinicznego Oddziału Ginekologiczno-Położniczego  
z Pododdziałem Ginekologii Onkologicznej  
3174577  
prof. dr hab. n. med. Grzegorz Rabski

[www.wszp.pl](http://www.wszp.pl)