



Uniwersytecki Szpital Kliniczny  
im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie

**Uniwersytecki Szpital Kliniczny**  
**im. Fryderyka Chopina w Rzeszowie**  
**35-055 Rzeszów, ul. Szopena 2**  
**Klinika Ginekologii, Ginekologii Onkologicznej i Położnictwa**  
**Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kluz**  
Sekretariat: (17)8666351, Gabinet lekarski: (17)8666352  
email: [biuro.ginekologia@szpital.rzeszow.pl](mailto:biuro.ginekologia@szpital.rzeszow.pl)

---

## OCENA

### **rozprawy doktorskiej mgr Magdaleny Cechowskiej pt: „Dziedziczne aspekty raka jajnika”**

Rak jajnika stanowi poważne wyzwanie dla lekarzy różnych specjalności takich jak ginekologia (trudność w przeprowadzeniu skutecznych badań skryningowych, czyli rozpoznawanie na wczesnym etapie zaawansowania oraz zmniejszenie śmiertelności), radiologia (trudności w obrazowaniu guza jajnika oraz wszczepów komórkowych w ścianę miednicy i narządów jamy brzusznej), choroby wewnętrzne, urologia i inni specjaliści (leczenie powikłań związanych z przebiegiem samego raka jajnika oraz następstw stosowanej terapii systemowej) oraz onkologia (możliwość leczenia długoterminowego z zastosowaniem odpowiedniej sekwencji leczenia systemowego). W medycynie współczesnej jest stale obserwowany postęp w zakresie leczenia ściśle uzależniony od wyników obiektywnych badań patoklinicznych czy też podstawowych uwzględniających w pierwszej kolejności stosowanie metod biologii molekularnej.

Przedstawiona mi do oceny rozprawa na stopień doktora nauk medycznych mgr Magdaleny Cechowskiej dotyczy bardzo aktualnych dziedzicznych aspektów raka jajnika, a w szczególności związku wariantów założycielskich dla populacji polskiej w genach BRCA1, CHEK2, PALB2 oraz NBS1 oraz ryzykiem raka jajnika stąd tematyka rozprawy jest jak najbardziej uzasadniona.

Przedstawiona do oceny rozprawa liczy 142 strony i składa się z 13 rozdziałów: wstępu, dziedzicznych aspektów raka jajnika, celu pracy, materiału, metod, wyników, dyskusji, podsumowaniu wyników, wniosków, streszczenia w języku polskim, streszczenia w języku angielskim, spisu tabel, spisu rycin oraz

bibliografii. Doktorantka dokonała prawidłowego, czytelnego uporządkowania treści rozprawy. Wstęp został poprzedzony wykazem skrótów.

Praca doktorska ilustrowana jest 8 tabelami, 22 rycinami oraz zawiera 424 pozycje właściwie dobrane i aktualnego piśmiennictwa.

We wstępie, liczącym 30 stron, Doktorantka omówiła zachorowalność, epidemiologię, obraz kliniczny, klasyfikację histopatologiczną guzów jajnika oraz patogenezę. Interesująca jest część poświęcona omówieniu dziedzicznych aspektów raka jajnika.

W syntetyczny sposób mgr Magdalena Cechowska zawarła w swojej dysertacji aktualne dane w zakresie tematycznym rozprawy, co stanowi dobrą bazę dla dalszych części pracy.

Celem pracy była:

- Analiza częstości polskich mutacji założycielskich w genie BRCA1 u pacjentek z rakiem jajnika w województwie kujawsko-pomorskim.
- Analiza związku mutacji germinalnych w genach CHEK2, PALB2 oraz NBS1 z ryzykiem zachorowania na raka jajnika

Grupę badaną stanowiło 393 nieselekcjonowanych kobiet z regionu Kujawsko- Pomorskiego, chorych na raka jajnika, które w latach 2004-2019 zgłosiły się do Poradni Genetycznej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Pracowni Genetyki Nowotworów w Toruniu. Od wszystkich pacjentek zebrano dane rodowodo-kliniczne dotyczące histologicznego typu guza, innych przebytych nowotworów oraz zachorowań na raka wśród krewnych pierwszego i drugiego stopnia. Zgodę na udział w badaniu uzyskano od wszystkich włączonych do niego pacjentek. Badanie zostało zatwierdzone przez Komisję Bioetyczną Collegium Medicum Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu (KB611/2018). W celu określenia występowania w populacji ogólnej częstości wybranych zmian w genach BRCA1, CHEK2, NBS1, PALB2, w pracy użyto trzech grup kontrolnych składających się ze zdrowych osób z populacji polskiej. Pierwsza grupa liczyła 6233 osób (4359 dorosłych oraz 1874 noworodki) [237], druga i trzecia, odpowiednio 4702 [308] oraz 4000 [226].

Badania molekularne przeprowadzono w pracowni genetycznej Niepublicznego Zakładu Opieki Zdrowotnej Pracowni Genetyki Nowotworów w Toruniu. Materiał do badań stanowiła krew obwodowa pobrana od wszystkich kobiet biorących udział w badaniu. Z limfocytów krwi obwodowej wyizolowano genomowe DNA oraz przebadano w kierunku obecności najczęściej występujących w Polsce mutacji założycielskich genów BRCA1 (5382insC, 185delAG, C61G, 4153delA, 3819del5), CHEK2 (I157T, IVS2+1G>A; 1100delC, del5395), NBS1 (657del5) oraz PALB2 (172\_175delTTGT, 509\_510delGA).

W celu wykrycia wyżej wymienionych wariantów zastosowano warianty techniki PCR (polymerase chain reaction): RFLP-PCR (restriction fragment-length polymorphism PCR), AS-PCR (allele specific PCR). Produkty amplifikacji rozdzielano następnie elektroforetycznie w żelu agarozowym z użyciem barwnika kwasów nukleinowych oraz markera wielkości DNA. Po otrzymaniu wszystkich wyników przeprowadzono analizę statystyczną. W celu zbadania związku mutacji w genach *BRCA1*, *CHEK2*, *PALB2* i *NBS1* z rakiem jajnika oszacowano ilorazy szans. Porównano częstość mutacji w przypadku kobiet chorych na raka jajnika i zdrowych kontrolach. Ilorazy szans zastosowano do ustalenia ryzyka względnego. Ilorazy szans zostały wygenerowane z tabel „dwa na dwa”, a istotność statystyczną oceniono przy użyciu testu dokładnego Fischera.

Mutacje w genie *BRCA1* stwierdzono łącznie u 38 spośród 393 kobiet z rakiem jajnika (9,7%). Średni wiek zachorowania na raka jajnika wśród nosicielek mutacji *BRCA1* wynosił 51 lat, w porównaniu do 54 u pacjentek bez mutacji. Najmłodsza pacjentka, u której stwierdzono mutację miała 31 lat, natomiast najstarsza 73. W obu przypadkach był to wariant 5382insC. Wśród 393 kobiet z rakiem jajnika wykryto 17 mutacji w genie *CHEK2*. Średni wiek zachorowania na raka jajnika wśród nosicielek mutacji *CHEK2* wynosił 51 lat, w porównaniu do 54 u pacjentek bez mutacji. Najstarsza pacjentka miała 66 lat, najmłodsza 25. U żadnej z 393 pacjentek z rakiem jajnika nie wykryto badanych wariantów genu *PALB2*.

Na podstawie przeprowadzonych badań udowodniono że Gen *BRCA1* jest genem związanym z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka jajnika. W badanej populacji cztery mutacje genu *BRCA1* (5382insC, 4153delA, C61G, 185delAG) wystąpiły u 9,7% kobiet z rakiem jajnika. W związku z tym wszystkie chore z rakiem jajnika z województwa kujawsko-pomorskiego, również te bez obciążonego wywiadu rodzinnego w kierunku raka jajnika i/lub piersi, powinny zostać poddane badaniu na obecność czterech wariantów założycielskich w genie *BRCA1* (5382insC, C61G, 4153delA oraz 185delAG). W przypadku otrzymania ujemnego wyniku, najprawdopodobniej u kobiet tych należy przeprowadzić rozszerzoną diagnostykę w kierunku mutacji genu *BRCA1* przy użyciu techniki sekwencjonowania nowej generacji (NGS). W niniejszej pracy nie wykazano związku między polskimi mutacjami założycielskimi w genie *PALB2* a zwiększonym ryzykiem raka jajnika. W związku z innym przeprowadzonym badaniem zmiany te mogą odpowiadać za niewielki odsetek raków jajnika (0,6%) w populacji polskiej, dlatego by jednoznacznie ocenić udział genu *PALB2* w jego patogenezie konieczne są dalsze badania. Gen *CHEK2* nie jest genem związanym ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na raka jajnika. Gen *NBS1* nie stanowi istotnego ryzyka dla zachorowania na raka jajnika. Nie można wykluczyć go jednak jako modyfikatora, który w obecności innych wariantów genetycznych może mieć wpływ na ryzyko zachorowania.

Wyniki obserwacji własnej zostały poddane wnikliwej i rozszerzonej analizie statystycznej. Zwraca uwagę staranne obrazowanie wyników za pomocą licznych tabel i wykresów co dla czytającego dysertację jest jasne i przejrzyste.

W dyskusji mgr Magdalena Cechowska odwołuje się do wszystkich zagadnień podjętych w rozprawie trafnie interpretując uzyskane w badaniu własnym wyniki i zestawia je z właściwie dobranym piśmiennictwem. Rozdział dyskusja świadczy o zainteresowaniach badawczych Doktoranta oraz dużej wiedzy w zakresie podjętego tematu.

Przedstawione przez Doktorantkę wnioski są trafne, odpowiadają postawionym celom pracy i zostały poparte wynikami analizy statystycznej. Wysoko oceniam wykonaną przez Doktorantę pracę badawczą, która stanowi podstawę do kontynuacji dalszych badań w zakresie podjętego tematu.

Przedstawiona do oceny praca doktorska mgr Magdaleny Cechowskiej podejmuje aktualny i ważny badań genetycznych w diagnostyce i leczeniu raka jajnika. Podjęte badanie zostało właściwie zaplanowane i wykonane, w oparciu o słuszne założenia.

Rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 ustawy z dnia 14 marca 2003r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn. zm).

Wobec powyższego, przedstawiam Radzie Dyscypliny Nauki Biologiczne Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu wnioski o dopuszczenie mgr Magdaleny Cechowskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Rzeszów 11.06.2023.

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kluz

Prof. dr hab. n. med. Tomasz Kluz  
Specjalista ginekologii i położnictwa  
Specjalista ginekologii onkologicznej  
7731864  
tel. 609 546 450