



Prof. hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz
Kierownik Kliniki Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej
Dorosłych i Dziewcząt USK 2 PUM
Ul. Powstańców Wlkp. 72
70-111 Szczecin

Szczecin, dnia 01.09.2025

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Melanii Jankowskiej-Lombarskiej pt.
„Zaawansowane techniki obrazowania w diagnostyce wznowy raka jajnika: rola rezonansu
magnetycznego w ocenie wszczepów otrzewnowych i przetoki nowotworowej”.

Rak jajnika mimo postępów związanych z leczeniem operacyjnym, systemowym oraz nowoczesnym leczeniem podtrzymującym ukierunkowanym molekularnie, w dalszym ciągu stanowi wyzwanie dla ginekologów onkologów z powodu słabych odległych wyników leczenia, dużej śmiertelności wynikającej między innymi z bardzo dużego odsetka obserwowanych wznów. W zaawansowanych przypadkach częstość wznów sięga nawet 70-80% i jest to moment, kiedy uznajemy raka jajnika za chorobę nieuleczalną, która charakteryzować się będzie w dalszym przebiegu kolejnymi okresami remisji i nawrotów, przy czym czas remisji będzie sukcesywnie ulegał skróceniu.

Część przypadków wznowy raka jajnika może być leczonych operacyjnie, co zostało udowodnione kilkoma randomizowanymi dużymi badaniami klinicznymi, a prawidłowa kwalifikacja do leczenia operacyjnego stanowi o sukcesie takiego postępowania.

Odpowiednia diagnostyka obrazowa ma kluczowe znaczenie w kwalifikacji pacjentek do postępowania zabiegowego a rezonans magnetyczny wydaje się wspaniałym narzędziem do precyzyjnej diagnostyki obrazowej w raku jajnika. W przypadku pacjentek z rakiem jajnika zarówno w momencie rozpoznania, jak i podczas wznowy choroby, często obserwuje się rozsiałą formę nowotworu, objawiającą się rozsiewem wewnątrztrzewnowym. Wiele badań koncentruje się na ocenie obrazu pierwotnych guzów jajnika w rezonansie magnetycznym, ze szczególnym uwzględnieniem ich morfologii. Dzięki zastosowaniu szerokiego wachlarza sekwencji obrazowania w rezonansie magnetycznym, możliwe jest uzyskanie istotnych informacji na temat charakterystyki nowotworu. Parametry perfuzyjne pozwalają na ocenę unaczynienia a przez to pośrednio oceny angiogenezy guza, natomiast wartości ADC, uzyskane

z obrazowania dyfuzyjnego, są odwrotnie skorelowane z komórkowością nowotworu. Jednym z objawów nawrotu choroby mogą być przetoki o różnych lokalizacjach. Obrazowanie radiologiczne za pomocą rezonansu magnetycznego, odgrywa kluczową rolę w diagnozowaniu oraz dalszym leczeniu przetok w obrębie miednicy, ze względu na najlepszą rozdzielczość tkanek miękkich. Protokół badania powinien obejmować sekwencje T1 i T2 w różnych orientacjach, również z supresją tkanki tłuszczowej, sekwencje po podaniu środka kontrastowego oraz sekwencje dyfuzyjne. W zależności od charakterystyki przetoki obraz może przybierać różne formy. Badanie rezonansu magnetycznego pozwala również na precyzyjne określenie lokalizacji przetoki, obejmowanych narządów oraz stopnia zaawansowania nawrotowego guza.

Rak jajnika stanowi jednak wielką różnorodność postaci wynikającą z różnych typów histopatologicznych, stopnia zróżnicowania komórkowego czy też uwarunkowań molekularnych, co powoduje, że przebieg kliniczny jest bardzo różny, a wznowa nowotworowa może mieć bardzo zróżnicowany obraz kliniczny.

Lekarz Melania Jankowska-Lombarska jako cele swojej dysertacji zaproponowała:

1. Ocenę wartości technik obrazowania: tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, w diagnostyce rzadkiej postaci wznowy raka jajnika – przetoki nowotworowo – jelitowej.
2. Ocenę porównawczą wybranych parametrów sekwencji DWI i DCE w badaniach rezonansu magnetycznego u pacjentek z nawrotem otrzewnowym raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości w grupach z mutacją BRCA i bez mutacji BRCA.

Wspólnym celem obu prac jest optymalizacja procesu diagnostycznego i ocena, jak różne techniki obrazowania mogą wpłynąć na dokładność wykrywania wznowy raka jajnika. W kontekście rozwoju terapii i dostosowania leczenia do specyfiki pacjentki, wnioski płynące z tych badań stanowią istotny krok ku lepszemu zrozumieniu obrazu choroby oraz mogą stanowić podstawę do dalszych badań i usprawnienia diagnostyki w praktyce klinicznej.

Cele zostały zrealizowane na podstawie przeprowadzonych badań, które Doktorantka przedstawiła w 2 publikacjach, w których jest pierwszym autorem.

W pierwszej publikacji pt. „*Tumor-Bowel fistula as a Rare Form of Recurrent Ovarian Cancer – Imaging and Treatment : Preliminary Report*” przeprowadzono analizę u 8 pacjentek z rakiem jajnika po pierwotnej operacji cytoredukcyjnej, które zakończyły I linię tradycyjnego leczenia systemowego opartego na analogach platyny i paklitakselu uzyskując całkowitą remisję kliniczną, która utrzymywała się przez minimum 6 miesięcy.

Podejrzenie wznowy wysunięto na podstawie obrazu klinicznego (objawów niedrożności przewodu pokarmowego, krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego oraz dolegliwościach bólowych w jamie brzusznej), co najmniej dwukrotnym w stosunku do najniższej wartości wzroście stężenia CA-125 oraz nieprawidłowego wyniku przezpochwowego badania ultrasonograficznego (USG). U wszystkich badanych wykonano tomografię komputerową (TK) przed i po podaniu środka kontrastowego oraz rezonans magnetyczny (MR) również przed i po podaniu środka kontrastowego. Badania oceniało niezależnie dwóch radiologów. U wszystkich pacjentek wykazano cechy przetoki między guzem a jelitem grubym. W tomografii komputerowej obserwowano jedynie pośrednie cechy przetoki pod postacią nacieku jelita przez guz (zatarcia tkanki tłuszczowej między guzem a ścianą jelita, przerwanie ciągłości ściany jelita lub obecność gazu w obrębie guza). W badaniu MR uwidoczniono bezpośrednio przetoki. Wszystkie pacjentki zakwalifikowano do wtórnej operacji cytoredukcyjnej. Śródoperacyjnie potwierdzono obecność przetok oraz wznowy raka. U 7 pacjentek po zabiegu nie pozostawiono makroskopowych ognisk choroby (operacja R0), u jednej pacjentki pozostawione resztki w postaci wszczepów w krezce jelita krętego miały średnicę 1-2 mm. Wykonano w sumie 7 zespołów jelitowych i jedną kolostomię. U jednej pacjentki dodatkowo resekowano fragment pęcherza moczowego oraz moczowodu z naciekającym je guzem. Przebieg pooperacyjny u wszystkich pacjentek był niepowikłany. Do kolejnego nawrotu choroby doszło u 6 pacjentek. U dwóch przez 36 i 28 miesięcy obserwacji nie odnotowano wznowy, jedna pacjentka zmarła. Mediana PFS po zakończeniu II linii leczenia wyniosła 13,4 miesiąca (8,4-22,6). Na podstawie analizowanych badań uznano, że tomografia komputerowa nie jest wystarczającą metodą, aby jednoznacznie potwierdzić obecność przetoki nowotworowej. Rezonans magnetyczny dobrze uwidacznia przetokę oraz pozwala na dokładne określenie jej lokalizacji. Resekcja jelita z jednoczasowym wykonaniem zespolenia okazała się dobrą i bezpieczną metodą leczenia w tej grupie pacjentek.

Na podstawie publikacji Doktoranta sformułowała wniosek :

„U pacjentek z podejrzeniem nawrotu EOC oraz klinicznym podejrzeniem przetoki, badanie TK nie jest wystarczające do postawienia rozpoznania, ponieważ w tomografii komputerowej obecność przetoki może być podejrzewana na podstawie pośrednich objawów takich jak: gaz w guzie, zatarcie tkanki tłuszczowej między guzem a jelitem. Rezonans magnetyczny jako metoda o znacznie wyższej rozdzielczości tkanek miękkich, pozwala na potwierdzenie diagnozy. Dodatkowo MRI umożliwia identyfikację miejsca połączenia guza z jelitem. Ma to szczególne znaczenie w przypadku dużych nacieków obejmujących kilka odcinków jelita.” Wyniki opublikowano w 2022 roku, w *Current Oncology*, IF 2,8 i punktacji MEiN: 70 pkt.

W drugiej publikacji pt. „*Dynamic Contrast-Enhanced and Diffusion – Weighted Imaging in Magnetic Resonance in the Assessment of Peritoneal Recurrence of Ovarian Cancer Patients With or Without BRCA mutation*” objęto badaniem 43 pacjentki z podejrzeniem wznowy raka jajnika po I linii leczenia systemowego, u których wykonano badanie rezonansu magnetycznego bez kontrastu i z kontrastem. Podejrzenie wznowy oparte było na badaniu TK oraz wzroście markera CA 125. 18 z 43 pacjentek miało potwierdzoną mutację BRCA. Wszystkie analizowane pacjentki były w wieku 21-76 lat, przebyły pierwotną operację cytoredukcyjną z powodu platynowrażliwego raka jajnika. Analizowane badania ocenione były przez dwóch niezależnych badaczy pod kątem pomiarów ilościowych w badaniu dynamicznym po podaniu środka kontrastowego. W ocenie lokalizacji występowania wszczepów jamę brzuszną i miednicę podzielono na okolice wg PCI index. Każda okolica była analizowana pod kątem obecności wszczepu, następnie każdy z badaczy wybierał wszczep do pomiaru w danej okolicy o jakościowo najwyższej restrykcji dyfuzji. Te wszczepy były następnie oceniane również w parametrach perfuzyjnych. Implanty zostały również podzielone na grupy względem wielkości. W analizie statystycznej wyników stwierdzono statystycznie istotne różnice między parametrami ADC, TTP i Perf. Max. En w obu grupach pacjentek: bez mutacji i z mutacją. Wartości TTP były statystycznie wyższe u pacjentek bez mutacji i wynosiły 256.3 vs 160.6, a Perf. Max. En. były wyższe u pacjentek z mutacją 233.6 vs 148.6. Nie zaobserwowano różnic między parametrami perfuzyjnymi a wielkością wszczepów. Wartości parametru ADC były statystycznie wyższe u pacjentek z mutacją i wynosiły 977.3 vs 788.7. Poza tym zaobserwowano różnice między parametrem ADC a wielkością wszczepów, przy czym najniższe wartości obserwowano w grupie średnich wszczepów (1-2cm). W powyższym badaniu potwierdzono różnice w obrazie radiologicznym wszczepów otrzewnowych na

mapach ADC i badaniu perfuzyjnym u pacjentek bez i z mutacją w genie BRCA1/2. Na podstawie badania Autorka uważa, iż w przypadku podejrzenia wznowy raka jajnika dodanie do protokołu badania MR parametrów perfuzji jest cennym elementem diagnostycznym.

Na podstawie tej publikacji Doktorantka sformułowała następujący wniosek:

„W wybranych parametrach sekwencji dyfuzyjnej oraz perfuzyjnej rezonansu magnetycznego wykazano statystycznie istotną różnicę między grupami pacjentek z i bez mutacji BRCA1/2.

U pacjentek z mutacją BRCA wykazano wyższe wartości ADC, co sugeruje, że guzy te są mniej komórkowe niż u pacjentek bez mutacji. Wyższe maksymalne wzmocnienie kontrastowe oraz niższe wartości TTP mogą świadczyć o tym, że guzy te są lepiej unaczynione. Wartości ADC były najniższe we wszczepach o małych wymiarach wielkości 1-2cm, wartości perfuzyjne we wszczepach nie zależały od wielkości zmian. Dodanie sekwencji perfuzyjnych do badania MR pacjentek ze wznową raka surowiczego jajnika może być wartościowe niezależnie od ich wielkości.”

Wyniki opublikowano w 2024 roku, w *Cancers*, IF 4,5 i punktacji MEiN: 140 pkt.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Melanii Jankowskiej-Lombarskiej ma charakter nowoczesny, dotyczy ważnego problemu medycznego i oceniam ją bardzo wysoko. Składa się z dwóch publikacji zamieszczonych w recenzowanych czasopismach o wysokich współczynnikach oddziaływania *Impact Factor*, łącznie IF wynosi 7,3, a punkty MEiN 210 pkt. To stawia dysertację na wysokim poziomie naukowym. Pomimo tego, że oparta jest na niewielkich populacjach, dostarcza bardzo istotnych informacji i potwierdza ogromną rolę rezonansu magnetycznego w diagnostyce raka jajnika, na każdym etapie choroby, również w okresie nawrotu. Mała populacja wynika ze specyfiki choroby i wybranego problemu badawczego, który nie jest częsty (np. przetoki nowotworowe – jelitowe), ale niezwykle istotny i warty podjęcia dociekań naukowych. Dobór pacjentek oraz zastosowane w publikacjach metody badawcze i narzędzia statystyczne są odpowiednio dobrane i nie budzą zastrzeżeń. Rozprawa jest interesująca oraz przedstawia klinicznie istotne wyniki oraz wnioski z przeprowadzonych badań. Przeprowadzona dyskusja w poszczególnych publikacjach, jest prawidłowa, ciekawa i w wyczerpujący sposób konfrontuje otrzymane wyniki z danymi literaturowymi. Dysertacja stanowi rozwiązanie problemu klinicznego, wyraźnie odpowiada na zadane pytania i cele badawcze.

Podsumowując uważam, że przedstawiona mi do oceny dysertacja lek. Melanii Jankowskiej-Lombarskiej pt. "Zaawansowane techniki obrazowania w diagnostyce wznowy raka jajnika: rola rezonansu magnetycznego w ocenie wszczepów otrzewnowych i przetoki nowotworowej" spełnia warunki merytoryczne i formalne stawiane pracom na stopień doktora nauk medycznych określone w art. 187 ustawy z dnia 20 lipca 2018 Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. 2018 poz.1668).

Mam tym samym zaszczyt przedstawić wniosek Wysokiej Radzie Dyscypliny Nauk Medycznych WUM w Warszawie o dopuszczenie lekarz Melanii Jankowskiej-Lombarskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego. Ze względu na wysoką wartość naukową oraz publikacje w recenzowanych oraz wysoko klasyfikowanych czasopismach o zasięgu międzynarodowym wnoszę do Wysokiej Rady o wyróżnienie rozprawy *summa cum laude*.