



**Uniwersytet
w Siedlcach**

Akceptuję
HB

Dziekan Wydziału Nauk Medycznych
i Nauk o Zdrowiu

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Lubomir Bodnar

08-110 Siedlce, ul. B. Prusa 14, 25 643 12 93, e-mail: wnmz@uws.edu.pl

Siedlce, 2025-08-11

Prof. dr hab. n. med. Lubomir Bodnar,
Instytut Nauk o Zdrowiu
Wydział Nauk Medycznych i Nauk o Zdrowiu
Uniwersytet w Siedlcach
ul. Konarskiego 2
08-110 Siedlce

Sz. Pani

Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Marta Struga
Przewodnicząca
Rady Dyscypliny Nauk Medycznych
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

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

Rak jajnika (OC) pozostaje największym wyznawaniem spośród wszystkich nowotworów żeńskiego układu rozrodczego. Epidemiologicznie, obserwuje się ogólną tendencję spadkową w zachorowalności na raka jajnika, która wynika z postępu w diagnostyce oraz wprowadzenia nowych terapii celowanych. Mimo to OC zajmuje ósme miejsce pod względem zapadalności i jest piątą najczęstszą przyczyną zgonów nowotworowych u kobiet, będąc jednocześnie najbardziej śmiertelnym nowotworem żeńskiego układu rozrodczego.

Do głównych czynników ryzyka należy dziedziczne występowanie mutacji w genach predysponujących do rozwoju nowotworów, szczególnie BRCA1 i BRCA2, które odpowiadają za

20–25% przypadków OC. Przez wiele lat leczenie raka jajnika opierało się na połączeniu operacji cytoredukcyjnej i chemioterapii. Najskuteczniejsze leki stosowane w leczeniu pierwszej linii raka jajnika to pochodne platyny i taksany. Pomimo uzyskania całkowitej regresji po leczeniu pierwszej linii, u większości pacjentek (65–80%) dochodzi do nawrotu choroby w ciągu pierwszych 5 lat. Przerwa wolna od leczenia pochodnymi platyny jest istotnym czynnikiem prognostycznym skuteczności terapii. W ostatnich latach istotnym postępem w leczeniu OC stało się wdrożenie terapii podtrzymującej inhibitorami PARP oraz bewacyzumabem w pierwszej, drugiej i kolejnych liniach leczenia.

Rola wtórnych operacji cytoredukcyjnych u pacjentek z pierwszym nawrotem platynowrażliwym jest przedmiotem kontrowersji. Niemiecka grupa ginekologii onkologicznej (AGO) przeprowadziła serię badań DESKTOP, na których podstawie opracowała specjalny klasyfikator (AGO score) do identyfikacji pacjentek, u których możliwe jest całkowite usunięcie zmian. Kryteria pozytywne AGO score obejmują:

- całkowite usunięcie guza w leczeniu pierwotnym (lub FIGO I–II),
- dobry stan sprawności (ECOG 0),
- brak wodobrzusza (<500 ml).

Spełnienie tych kryteriów wiąże się z 76% szansą na całkowite usunięcie zmian. W badaniu DESKTOP III wykazano wydłużenie całkowitego przeżycia (OS) i czasu do progresji (PFS) po wtórnej cytoredukcji skojarzonej z chemioterapią opartą na pochodnych platyny w porównaniu do ramienia otrzymującego jedynie chemioterapię. Jednocześnie badanie to pokazało, że zła kwalifikacja do wtórnej operacji cytoredukcyjnej, która zakończyła się brakiem uzyskania całkowitej resekcji zmian doprowadziła do istotnego pogorszenia wyników leczenia wobec grupy

kontrolnej leczonej jedynie chemioterapią II linii. Inne randomizowane badania dotyczące tej populacji chorych to SOC-1, stosujące model kwalifikacji iModel uwzględniający wynik badania PETCT, potwierdziło korzyść z wykonywania wtórnej operacji cytoredukcyjnej w określonej wyselekcjonowanej tym parametrem populacji w zakresie wydłużenia czasu przeżycia wolnego od progresji choroby. Z kolei w badaniu grupy amerykańskiej GOG-0213 nie wykazało przewagi wykonywania wtórnej operacji nad stosowaniem jedynie chemioterapii – najprawdopodobniej z powodu braku obiektywnych kryteriów kwalifikacji do zabiegu.

Diagnostyka nawrotów, w tym precyzyjna ocena ich lokalizacji i charakteru, ma kluczowe znaczenie dla kwalifikacji chorych do leczenia chirurgicznego, zwłaszcza wtórnej operacji cytoredukcyjnej, której celem powinno być całkowite usunięcie wszystkich ognisk nowotworu, aby zwiększyć skuteczność terapii w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie leczenia systemowego. W ostatnich latach rezonans magnetyczny (MRI) z zaawansowanymi sekwencjami — dyfuzyjnymi (DWI) i perfuzyjnymi (DCE) — zyskuje coraz większe znaczenie w onkologii ginekologicznej, uzupełniając standardową tomografię komputerową (TK).

W tym kontekście z satysfakcją zapoznałem się z przedłożoną do oceny rozprawą lek. Melanii Jankowskiej-Lombarskiej, przygotowaną pod kierunkiem dr hab. n. med. Laretty Grabowskiej-Derlatki, poświęconą roli MRI w diagnostyce wznowy raka jajnika w dwóch szczególnych sytuacjach klinicznych: obecności przetoki nowotworowo-jelitowej oraz wszczepów otrzewnowych w zależności od statusu mutacji BRCA1/2.

Ocena formalna i układ pracy

Rozprawa została przygotowana zgodnie z obowiązującymi wymogami formalnymi i zawiera komplet wymaganych elementów: wykaz skrótów, streszczenia w języku polskim i angielskim,



wstęp, założenia i cele pracy, kopie opublikowanych prac, wnioski, opinię Komisji Bioetycznej oraz oświadczenia współautorów dotyczące wkładu w publikację.

Dysertacja ma formę cyklu dwóch powiązanych tematycznie publikacji naukowych, obydwu o charakterze oryginalnym, opublikowanych w recenzowanych czasopismach znajdujących się w bazie Journal Citation Reports (JCR) o łącznym współczynniku Impact Factor 7,3 oraz łącznej punktacji MEiN 210. W obu publikacjach Doktorantka jest pierwszym autorem i wykazała się dominującym wkładem merytorycznym.

Nie mam uwag formalnych co do konstrukcji pracy.

Ocena merytoryczna

W obu publikacjach Doktorantka podejmuje problem wysokiej częstości nawrotów raka jajnika o wysokim stopniu złośliwości i ograniczeń konwencjonalnej diagnostyki obrazowej przy ocenie lokalizacji i rodzaju wznów.

W poszczególnych publikacjach skoncentrowano się na:

1. Pierwsza publikacja (*Current Oncology*, 2022) dotyczy oceny przydatności TK i MRI w diagnostyce przetoki guzowo-jelitowej w nawrocie raka jajnika. W badaniu opartym na analizie przypadków 8 pacjentek wykazano, że TK pozwala jedynie na identyfikację pośrednich cech przetoki, natomiast MRI umożliwia jej bezpośrednie uwidocznienie i precyzyjną lokalizację, co ma istotne znaczenie dla planowania wtórnej cytoredukcji. Wyniki te mają dużą wartość praktyczną, szczególnie w kontekście rzadkich, trudnych diagnostycznie przypadków wznów oraz możliwości oceny resekcyjności zmian.
2. Druga publikacja (*Cancers*, 2024) jest badaniem porównawczym parametrów DWI (ADC) i DCE (TTP, Perf. Max. En.) w ocenie wszczepów otrzewnowych u 43 pacjentek z nawrotem



HGSOC, w podziale na grupy z mutacją BRCA1/2 i bez mutacji. Stwierdzono istotne różnice w wartościach ADC i parametrach perfuzyjnych pomiędzy grupami, sugerujące odmienne cechy biologiczne wszczepów, które mogą mieć znaczenie w planowaniu leczenia chirurgicznego i systemowego.

Obie prace charakteryzuje spójność tematyczna, wysoka jakość opisu metodologii, adekwatny dobór analiz statystycznych i rzetelna interpretacja wyników w kontekście literatury. Cennym elementem jest połączenie oceny jakościowej obrazu MRI z analizą ilościową parametrów dyfuzyjnych i perfuzyjnych, co stanowi krok w stronę obiektywizacji diagnostyki obrazowej w onkologii ginekologicznej.

Całość rozprawy doktorskiej jest spójna tematycznie, a istotnym atutem pracy jest fakt, że obejmuje wyłącznie badania własne, oparte na oryginalnych kohortach pacjentek, z jasno zdefiniowanymi kryteriami włączenia i oceną obrazów przez dwóch niezależnych radiologów. Pewnym ograniczeniem, które autorka zresztą wskazuje, jest stosunkowo mała liczebność badanych grup, co dotyczy zwłaszcza pierwszego badania. W przyszłości warto rozważyć rozszerzenie analiz o większą kohortę oraz porównanie MRI z innymi metodami zaawansowanego obrazowania (np. PET-MRI).

Ogólnym celem rozprawy była ocena metod diagnostyki wznowy raka jajnika w postaci przetoki nowotworowej oraz wszczepów otrzewnowych z wykorzystaniem zaawansowanych technik obrazowania MRI, jako narzędzi umożliwiających personalizację leczenia i kwalifikację do wtórnych operacji cytoredukcyjnych.

Doktorantka sformułowała dwa następujące cele szczegółowe:

1. Ocena wartości technik obrazowania: tomografii komputerowej i rezonansu magnetycznego, w diagnostyce rzadkiej postaci wznowy raka jajnika – przetoki nowotworowo-jelitowej.
2. Ocena porównawcza 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.

Cele te zostały zrealizowane poprzez wykonanie poprzez przeprowadzenie badań własnych w oparciu o kohortę pacjentów leczonych w jednym ośrodku akademickim. Uzyskane wyniki pozwoliły na sformułowanie wniosków stanowiących bezpośrednią odpowiedź na postawione cele badawcze.

Podsumowanie recenzji

Wyniki dwóch prac oryginalnych cyklu przeprowadzonych przez Doktorantkę zostały opublikowane w recenzowanych czasopismach naukowych o łącznym współczynniku oddziaływania *Impact Factor* 7,3 oraz łącznej punktacji według MEiN 210, co w istotny sposób ułatwia moją rolę jako recenzenta. Rozprawa lek. Melanii Jankowskiej-Lombarskiej stanowi wartościowy wkład w rozwój diagnostyki obrazowej nawrotów raka jajnika, łącząc precyzyjny opis rzadkich przypadków klinicznych z analizą parametrów ilościowych MRI w kontekście statusu mutacji w genach BRCA. Temat jest aktualny, nowatorski i może mieć istotne znaczenie praktyczne w personalizacji leczenia chorych na raka jajnika. Po szczegółowym zapoznaniu się z pracami włączonymi do dysertacji nie stwierdzam uchybień formalnych ani merytorycznych.

Choć obie publikacje dostarczają cennych danych klinicznych, w realiach ośrodka akademickiego naturalnym oczekiwaniem byłoby uzupełnienie dorobku o projekty o wyższym



08-110 Siedlce, ul. B. Prusa 14, 25 643 12 93, e-mail: wnmz@uws.edu.pl

stopniu nowatorstwa, obejmujące np. pogłębione analizy molekularne czy badania genomowe. Tego rodzaju prace mogłyby dodatkowo wzmocnić oryginalność rozprawy, jej znaczenie naukowe oraz potencjał aplikacyjny cyklu, do czego zachęcam Doktorantkę w przyszłości.

Rozprawa w pełni spełnia wymagania stawiane pracom doktorskim w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu. Na podstawie powyższej oceny wnoszę do Wysokiej Rady Naukowej Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o **dopuszczenie lek. Melanii Jankowskiej-Lombarskiej do dalszych etapów przewodu doktorskiego.**

DZIEKAN
Wydziału Nauk Medycznych
i Nauk o Zdrowiu
prof. dr hab. n med. i n. o zdr. Lubomir Bodnar

