

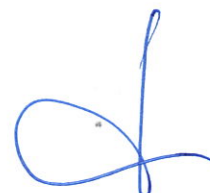
Prof. dr hab. n. med. Sławomir Wołczyński  
Klinika Rozrodczości i Endokrynologii Ginekologicznej  
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Białystok, 01.09.2020 r.

**Recenzja pracy doktorskiej lek. med. Joanny Bubak-Dawidziuk  
WPŁYW RESEKCJI ZMIAN ENDOMETRIOTYCZNYCH NA REZERWĘ JAJNIKOWĄ**

Endometrioza to estrogenozależna, łagodna, przewlekła choroba zapalna wywołana obecnością ektopowo położonych ognisk zrębu i gruczołów endometrium. Ze względu na lokalizację ognisk wyróżnia się trzy typy endometriozy: otrzewnową, głęboką i jajnikową (torbiele endometrialne), a także – różniącą się od wymienionych form – adenomiozę, która charakteryzuje się obecnością ognisk endometrium w mięśniu macicy. Patogeneza zmian jest nieznana. Sugeruje się zmianę fenotypu molekularnego komórek endometrium (na molekularny fenotyp jajnikowy) i zmiany immunologiczne przyzwalające na implantację ognisk poza jamą macicy. Endometrioza otrzewnowa wywołana jest przypuszczalnie przemieszczeniem się fragmentów endometrium drogą jajowodową do jamy otrzewnej w następstwie wstecznego miesiączkowania. Metaplasja nabłonkowo-łącznotkankowa jest najbardziej prawdopodobną przyczyną występowania torbieli endometrialnych. Głęboka endometrioza pojawia się albo na drodze metaplasji nabłonka, albo transferu błony śluzowej endometrium naczyniami limfatycznymi. Adenomioza pojawia się po nabyciu przez komórki endometrium cech inwazyjnych i migracji do mięśnia macicy.

Endometrioza występuje stosunkowo często u kobiet w wieku rozrodczym i stanowi poważny problem zdrowotny. Trzy zasadnicze objawy: ból w podbrzuszu, niepłodność i obecność torbieli jajników znacznie obniżają komfort życia kobiet.



Temat podjęty przez Doktorantkę należy zatem uznać za celowy i warty podejmowania badań, tak aby móc w procesie leczenia podejmować decyzje korzystne dla pacjentki zgodnie z wiedzą. Dziś nie jesteśmy w stanie zapobiegać endometriozie ani leczyć jej przyczynowo.

Przedstawiona mi do recenzji praca lek. med. Joanny Bubak-Dawidziuk WPŁYW RESEKCJI ZMIAN ENDOMETRIOTYCZNYCH NA REZERWĘ JAJNIKOWĄ ma typowy układ pracy doktorskiej. Liczy 93 strony maszynopisu, cytuje 151 pozycji literaturowych. Praca ma charakter analizy wyników badań klinicznych. We wstępie Doktorantka opisuje i definiuje endometriozę jako chorobę, przedstawia historię poznania endometriozy, omawia teorie powstawania endometriozy, opisuje objawy kliniczne endometriozy. W kolejnych rozdziałach opisuje zmiany histopatologiczne endometriozy i typy zmian endometrialnych, oraz używaną klasyfikację endometriozy, omawia związek endometriozy z niepłodnością.

W tabeli 1, wprawdzie przedrukowanej z „Pathogenic mechanisms in endometriosis associated infertility”, podaje, że TNF $\alpha$  powoduje oligospermię, (czyli u męża), ale jest to nieprawdopodobne. Na prace publikowane nawet w najlepszych czasopismach należy patrzeć krytycznie. W części dotyczącej związku endometriozy z niepłodnością brakuje mi zacytowania prac z ostatnich dwóch – trzech lat jasno wskazujących, że głównym mechanizmem odpowiedzialnym za niepłodność jest jałowy stan zapalny w jamie otrzewnowej, spowodowany zwiększoną objętością płynu otrzewnowego, zwiększoną w nim obecnością makrofagów i cytokin prozapalnych. Taki płyn otrzewnowy zaburza przeżycie plemników, proces zapłodnienia i rozwój zarodka. Dodatkowo, obecność ognisk endometriozy w jamie otrzewnowej może predysponować do tworzenia zrostów w miednicy małej, upośledzać drożność i funkcję jajowodów. Cytowana przez Doktorantkę koncepcja o zaburzonym rozwoju pęcherzyka Graffa przy endometriozie nie jest głównym mechanizmem powodującym niepłodność.

W kolejnym rozdziale: *Metody leczenia endometriozy* brakuje mi stwierdzenia, że nie ma metod leczenia endometriozy, a leczenie jest tylko i wyłącznie objawowe. Brak takiego podejścia skutkuje tym, że Doktorantka nie definiuje jasno, kiedy i jakie leczenie objawowe należy zastosować poza leczeniem przeciwbólowym. W opinii recenzenta brakuje jasnego określenia miejsca metod rozrodu wspomaganego medycznie w leczeniu niepłodności z towarzyszącą endometriozą.

Doktorantka bardzo szczegółowo opisuje metody chirurgiczne stosowane w celu usunięcia ognisk endometriozy. Trudno mi się jednak zgodzić z opinią, że leczenie chirurgiczne jest metodą pierwszego rzutu coraz częściej stosowaną u niepłodnych pacjentek z endometriozą. Klasyczny, nieudowodniony dogmat, że torbiele jajnika należy usunąć u wszystkich niepłodnych kobiet został niedawno zakwestionowany. Szczególną uwagę Doktorantka koncentruje nad sposobami radykalnego usunięcia torbieli endometrialnych. W przeglądzie piśmiennictwa warto byłoby przedstawić prace, chociażby Donneza, o



nieradykalnym usuwaniu torbieli, polegającym na usunięciu zasadniczej części torbieli i jej treści z pozostawieniem ściany w bezpośrednim sąsiedztwie wnęki jajnika. Usunięcie laserem, plazmą lub koagulacją komórek endometrialnych, według autorów nie zmniejsza wtedy rezerwy jajnikowej.

Doktorantka omawia również zagadnienia związane z endometriozą głęboką i leczeniem chirurgicznym tej postaci endometriozy. Opisuje również stosowane klasyfikacje stopnia zaawansowania endometriozy. W kolejnych rozdziałach omawia pojęcie rezerwy jajnikowej i możliwości jej oceny wykorzystywane w praktyce klinicznej. Wychodząc z założenia, że w piśmiennictwie prezentowane są sprzeczne dane dotyczące wpływu endometriozy na rezerwę jajnikową przed leczeniem operacyjnym i niejednoznaczne wyniki dotyczące wycięcia ognisk endometriozy i jej wpływu na rezerwę jajnikową oraz ewentualną płodność pacjentki w zależności od stopnia zaawansowania oraz lokalizacji zmian, w tym endometriozy jajnikowej Doktorantka podjęła się:

1. zbadania, w jakim stopniu endometrioza ma wpływ na rezerwę jajnikową.
2. oceny wpływu wycięcia zmian endometrioidalnych na rezerwę jajnikową w zależności od stopnia ich zaawansowania i lokalizacji.
3. wskazania grupy pacjentek, które mają większe ryzyko obniżonej rezerwy jajnikowej po operacji

Do badania włączono 50 kobiet z endometriozą, ale grupa była bardzo heterogenna pod względem typów endometriozy. Grupą kontrolną było 20 kobiet w wieku od 18 do 35 lat. Doktorantka przeprowadzała ankietę kliniczną. W badaniach oznaczono estradiol, FSH, AMH oraz u części pacjentek liczbę pęcherzyków antralnych w badaniu USG. Wyniki Doktorantka opracowała statystycznie. Opracowanie statystyczne i wykresy wykonano w programie GraphPadPrism 8.2.0 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Obliczenia polegały na porównaniu wartości zmiennych jakościowych w grupach badanych pacjentek.

Wyniki badań Doktorantka przedstawiła na 11 rycinach. Uzyskane wyniki przedyskutowała z danymi literaturowymi. W podsumowaniu stwierdziła, że:

1. Obecność ognisk endometriozy u pacjentki w wieku rozrodczym nie wpływa na obniżenie stężenia AMH w surowicy.
2. Usunięcie ognisk endometriozy miednicy mniejszej powoduje obniżenie rezerwy jajnikowej u pacjentek operowanych z powodu torbieli endometrialnych i zależy od stopnia zaawansowania choroby według klasyfikacji ASRM.
3. Większe ryzyko obniżenia rezerwy jajnikowej występuje u pacjentek, które wcześniej były poddane leczeniu operacyjnemu endometriozy.
4. Ze względu na pooperacyjne obniżenie rezerwy jajnikowej powinno się informować pacjentki o zwiększonym ryzyku operacji na ich płodność.



Autorka nie stwierdziła, aby endometrioza powodowała zmniejszenie rezerwy jajnikowej przed operacją w porównaniu do grupy kontrolnej. W grupie z endometriozą otrzewnową i głęboką jest to zrozumiałe, ale w grupie z torbielami endometrialnymi ten wynik jest już zdecydowanie mniej jasny. W literaturze przedstawiono dane, że torbiele endometrialne powodują zmiany destrukcyjne w otaczającej korze jajnika, takie jak włóknienie i zmniejszenie wymiarów kory jajnikowej. To z kolei indukuje nadmierną atrezję i w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia rezerwy jajnikowej oraz zmniejszenia produkcji hormonu antymüllerowskiego (AMH) w porównaniu do kobiet z innymi torbielami łagodnymi, czy z prawidłowymi jajnikami. Brak takiej zależności w pracy wynika prawdopodobnie z małą liczbą badanych pacjentek. Szkoda, że Doktorantka w dyskusji poprzestała tylko na stwierdzeniu, że chirurgiczne leczenie torbieli endometrialnych powoduje zmniejszenie rezerwy jajnikowej i należy o tym poinformować przed zabiegiem pacjentkę. Takie stwierdzenie przyniesie niewiele korzyści pacjentce.

Obserwacje poczynione przez Doktorantkę powinny skłonić do opracowania propozycji racjonalnego postępowania z pacjentką. W literaturze powtarza się stwierdzenie, że leczenie operacyjne endometriozy poprawia płodność, ale publikowane wyniki dotyczą bardzo wyspecjalizowanych zespołów i nie można ich przenosić na powszechnie wykonywane zabiegi. Sytuacje pogarszają jeszcze powikłania po zabiegu. Powtórne zabiegi chirurgiczne przy leczeniu niepłodności z endometriozą zupełnie nie mają sensu w świetle obecnej wiedzy.

W badaniach histopatologicznych wyciętych torbieli w blisko 70% preparatów znajdowano pęcherzyki w wyciętej tkance. Operowanie w okolicy wnęki powoduje krwawienie i konieczność koagulacji naczyń, albo szycie, co upośledza ukrwienie jajnika. Również teza, że chirurgiczne usunięcie torbieli endometrialnych poprawia jakość komórek jajowych nie znajduje potwierdzenia.

Garcia-Velasco i wsp. wykazali, że chirurgiczne leczenie endometriozy nie poprawia wyników leczenia niepłodności metodą IVF. Pacjentki poddane operacji 3 razy częściej są dyskwalifikowane z leczenia metodami rozrodu wspomaganego medycznie ze względu na brak odpowiedzi na stymulację mnogiego jajczkowania i przebycie cystektomii jest czynnikiem zmniejszającym kumulacyjny odsetek zajęć w ciążę. Garcia-Velasco i Somigliana uważają, że resekcja torbieli endometrialnej przy współistniejącej niepłodności jest wskazana tylko w ściśle określonych sytuacjach, takich jak: szybkie powiększanie się torbieli, duża masa torbieli powodująca ból, zagrożenie pęknięciem torbieli w czasie ciąży, ultrasonograficzne cechy podejrzenia procesu nowotworowego. W praktyce klinicznej zbyt często osobiście obserwuję pacjentki z niepłodnością, które po radykalnych zabiegach usunięcia torbieli endometrialnych mają resztkową albo niewielką rezerwę jajnikową i pogrzebaną, albo znikomą szansę na ciążę. W programie pozaustrojowego zapłodnienia najwyższą szansą na ciążę mają pacjentki, u których pobrano 9 – 15 komórek jajowych. Z wyników uzyskanych przez

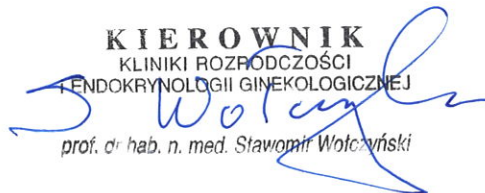


Doktorantkę powinny wynikać wnioski, jak jeszcze przed leczeniem operacyjnym, stosując metody rozrodu wspomaganego zapobiegać niemożności zajścia w ciążę. Wyniki Doktorantki powinny przestrzegać przed nieodwracalnym uszkodzeniem jajników po operacji. Należy wyraźnie podkreślić, że ciążę u pacjentek z endometriozą można uzyskać tylko wtedy, kiedy są obecne pęcherzyki jajnikowe. Lekarz powinien wspólnie z nieplodną parą podjąć decyzję o sposobie leczenia wcześniej, dokładnie ocenić sytuację kliniczną i przedstawić spersonalizowane plany leczenia z uwzględnieniem zalet i wad każdej metody. Metody rozrodu wspomaganego medycznie, kriokonserwacja komórek jajowych, utworzenie zarodków przed operacją, pozwolą zwiększyć szansę na przyszłą ciążę.

W tekście pracy proponuję, aby nie używać określeń *poziom* tylko *stężenie*, *spadać* a *obniżać się*, *zmniejszać się*.

Dokonana przeze mnie ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Joanny Bubak-Dawidziuk WPLYW RESEKCJI ZMIAN ENDOMETRIOTYCZNYCH NA REZERWĘ JAJNIKOWĄ pozwala mi na stwierdzenie, że praca spełnia warunki określone w art. 13 Ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki ( Dz.U. nr 65, poz. 595 z późn.zm.) w związku z art. 179 ust. 1 ustawy z dnia 3 lipca 2018r. Przepisy wprowadzające ustawę – Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce (Dz. U. z 2018r. poz. 1669 z późn.zm.) i zwracam się do Wysokiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o dopuszczenie lek. med. Joanny Bubak-Dawidziuk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

B-076 01092020

**KIEROWNIK**  
KLINIKI ROZRODCZOŚCI  
I ENDOKRYNOLOGII GINEKOLOGICZNEJ  
  
prof. dr hab. n. med. Stawomir Wołczyński