



**II DEPARTMENT OF GYNECOLOGY
MEDICAL UNIVERSITY IN LUBLIN**
Chairman of Department: *Professor Tomasz Rechberger, M.D, Ph.D.*
20-954 Lublin, 8 Jaczewski St., POLAND, tel. +48/81 72 44 268,
72 44 688, 72 44 686; fax + 48/81 72 44 849

Lublin, dnia 09.09.2020 r.

**Recenzja dysertacji lek med. Bogusława Gawlika zatytułowanej
„Hydrodysekcja w laparoskopowym usunięciu endometriozy jajnika”**

Endometrioza jest łagodnym procesem rozrostowym, w którym tkanki błony śluzowej jamy macicy występują ektopowo, ale mimo innej lokalizacji wykazują podobieństwo anatomiczne i czynnościowe z tkanką prawidłową. Krwawieniu miesięczkowemu w ektopowym ognisku endometriozy towarzyszy przewlekła reakcja zapalna zarówno miejscowa jak i systemowa z różnorodną manifestacją kliniczną.

Dane epidemiologiczne wskazują, że endometrioza jest bardzo rozpowszechnioną chorobą, lecz pomimo tej świadomości, oraz ze względu na zróżnicowaną symptomatologię rozpoznanie stawiane jest zazwyczaj od 4 do 10 lat po wystąpieniu pierwszych objawów klinicznych. Częstość występowania choroby szacuje się na 6-10% populacji kobiet w wieku rozrodczym, zaś sięga nawet 50% pacjentek z zaburzeniami rozrodu lub zespołem bólowym miednicy mniejszej. Nie możemy także zapominać, że endometriozie towarzyszy wzrost ryzyka wystąpienia chorób autoimmunologicznych, oraz niektórych nowotworów jak endometroidalny oraz jasnokomórkowy rak jajnika, chłoniak (non Hodgkin) czy też czerniak.

Najczęstszym objawem endometriozy jest ból występujący u ok. 66% chorych. Cechą charakterystyczną bólu jest jego przewlekłość (zazwyczaj ponad 6 miesięcy), lokalizacja w podbrzuszu oraz występowanie w okresie okołomiesiączkowym (5—90%). Ból często występuje także w trakcie współżycia (dyspareunia). Dolegliwości bólowe rzadziej występują nieregularnie lub ciągle, lub mogą nasilać się w czasie wysiłku fizycznego, a także w miarę trwania choroby. Dolegliwości mają nawet czasami cechy bólu neuropatycznego, ale ich nasilenie często nie koreluje z oceną zaawansowania choroby według Amerykańskiego Towarzystwa Medycyny Rozrodu (ASRM).

Endometrioza jest jedną z chorób zaburzących płodność kobiet. Mechanizm oddziaływania zmian endometriotycznych zlokalizowanych w obrębie miednicy mniejszej na układ rozrodczy może być wieloczynnikowy i nie jest do końca poznany. Choroba może upośledzać drożność jajowodów, powodować nieprawidłową folikulogenezę, brak jajczkowania, luteinizację niepękniętego pęcherzyka Graffa bądź powodować nasilone zmiany zrostowe oraz wpływać na status immunologiczny dotkniętych schorzeniem pacjentek, co może prowadzić do zaburzeń implantacji. Większość kobiet, u których endometrioza zaburza płodność ma chorobę minimalnego lub łagodnego stopnia wg klasyfikacji ASRM, a więc nasilenie objawów bólowych nie jest czynnikiem predykcyjnym zaawansowania choroby.

Laparoskopia jest traktowana jako złoty standard nie tylko w diagnostyce endometriozy, ale również jako metoda referencyjna w terapii, gdyż zapewnia bardzo dobry wgląd w jamę brzuszną miednicy mniejszej, a uzyskane powiększenie obrazu pozwala identyfikować ogniska o mniejszych wymiarach, z brakiem barwnika czy atypowym wyglądem. Zaletą laparoskopii jest także mniejszy ból towarzyszący zabiegowi, krótszy pobyt pacjentek w szpitalu, krótszy okres rekonwalescencji, szybszy powrót do czynności zawodowych i lepszy efekt kosmetyczny. Chirurgiczne usuwanie torbieli endometrialnych nie tylko przyczynia się do zmniejszenia dolegliwości bólowych, ale również zwiększa szanse na zajście w ciążę. Czynniki kliniczne, które należy wziąć pod uwagę przed podjęciem decyzji o operacji torbieli endometrialnej to przede wszystkim: dolegliwości bólowe, wiek pacjentki, ocena rezerwy jajnikowej, plany macierzyńskie, wielkość zmiany, lokalizacja - zmiana jedno- czy dwustronna, wcześniejsze operacje jajników, ryzyko zmian nowotworowych w opisywanym guzie. Trudności w identyfikacji właściwej płaszczyzny preparowania między torbielą a zrębem jajnika mogą spowodować niezamierzone usunięcie kory jajnika i utratę pęcherzyków, z potencjalnym zmniejszeniem rezerwy pęcherzykowej. Usunięcie obustronnych torbieli niesie większe ryzyko obniżenia rezerwy jajnikowej. Z kolei niska przedoperacyjna rezerwa jajnikowa i / lub zaawansowany wiek pacjentki skutkują zwiększeniem potencjalnego szkodliwego wpływu operacji na rezerwę jajnikową. Pod względem morfologicznym wyróżniamy typ włóknisty ściany torbieli, występujący u młodszych pacjentek, do której przylega duża liczba pęcherzyków oraz typ włóknisto-torbielowaty u starszych pacjentek, gdzie torbiele otoczone są ich niewielką liczbą, stąd prawdopodobieństwo spadku liczby oocytów w wyniku przeprowadzonej operacji zmniejsza się. Leczenie operacyjne torbieli jajników można przeprowadzać z dostępu laparoskopowego i tradycyjnie poprzez otwarcie powłok brzusznych, jednak laparoskopia jest preferowaną metodą leczenia chirurgicznego endometriozy. Celem takiego postępowania jest usunięcie torbieli z maksymalnym pozostawieniem zdrowej tkanki jajnikowej dającej szansę zachowania płodności lub uniknięcie przyspieszonej menopauzy. Do metod oszczędzającego leczenia chirurgicznego torbieli endometrialnych jajników należy wyłuszczenie ściany torbieli z pozostawieniem zdrowej tkanki

jajnikowej, ablacja czyli zniszczenie wewnętrznej powierzchni torbieli przy użyciu lasera lub elektrokoagulacji.

Dlatego też więc każde badanie naukowe zmierzające do zoptymalizowania leczenia operacyjnego u konkretnej pacjentki z endometriozą jajnika zasługuje na wnikliwą analizę ze względu na potencjalne korzyści kliniczne. Biorąc powyższe pod uwagę uważam, że wybór tematu pracy doktorskiej przez **lek. med. Bogusława Gawlika** jest niezwykle trafny, ponieważ jej ostatecznym celem jest próba poszukiwania skutecznej, a jednocześnie maksymalnie oszczędzającej, metody chirurgicznego leczenia torbieli endometrialnych, które w chwili obecnej są prawdziwym wyzwaniem diagnostycznym, decyzyjnym i terapeutycznym dla ginekologów.

Przedstawiona mi do oceny dysertacja doktorska pt. „**Hydrodysekcja w laparoskopowym usunięciu endometriozy jajnika**” ma układ typowy dla tego typu opracowań i zawarta jest na 60 stronach niezwykle starannie przygotowanego maszynopisu. W bardzo dobrze napisanym wstępie Autor omawia w sposób merytoryczny epidemiologię i etiologię endometriozy, skupiając się przede wszystkim na nowych doniesieniach dotyczących etiopatogenezy torbieli endometrialnych z uwzględnieniem potencjalnej roli mikroRNA w związku z jego regulacyjnym wpływem na ekspresję genów docelowych zaangażowanych w powstawanie schorzenia. Następnie omawia wpływ schorzenia na płodność kobiet ze szczególnym uwzględnieniem metod leczenia i to zarówno zachowawczego, jak też operacyjnego, przy czym w odniesieniu do tego ostatniego Doktorant zwraca uwagę na wpływ chirurgii ablacyjnej na rezerwę jajnikową ocenianą przy pomocy AFC - (ultrasonograficzny marker biofizyczny rezerwy jajnikowej) oraz AMH, który obok FSH jest uznanym parametrem biochemicznym pozwalającym na dość precyzyjne określenie rzeczywistej rezerwy jajnikowej i to niezależnie od fazy cyklu płciowego. Następnie Doktorant szczegółowo opisuje mechanizm w jaki operacje torbieli czekoladowych jajnika (zarówno klasyczne jak też endoskopowe) mogą redukować rezerwę jajnikową i tym samym wpływać niekorzystnie na płodność pacjentek.

Cel pracy oraz hipotezy badawcze są jasno sformułowane i dotyczą sprawdzenia czy wprowadzenie hydrodysekcji przy pomocy soli fizjologicznej, podczas usuwania torbieli endometrialnych, pozwala na bardziej precyzyjne, łatwiejsze technicznie ale również bardziej oszczędzające usunięcie zmiany.

Metodyka badań obejmująca bardzo szczegółową ocenę kliniczną uzupełnioną badaniem obrazowym (USG) oraz szczegółowa analiza dobrze dobranych kwestionariuszy umożliwiających wnikliwą ocenę zastosowanych metod chirurgicznych na ogólny stan zdrowia operowanych i uzupełniona badaniami biochemicznymi oraz badaniem histopatologicznym preparatów pooperacyjnych, w mojej ocenie, nie budzi żadnych zastrzeżeń i jest odpowiednia dla tego typu opracowań. Ponadto prawidłowo zastosowane metody statystyczne pozwalają na wyciągnięcie wiarygodnych klinicznie wniosków.

Pacjentki były losowo przydzielane do obu analizowanych grup badawczych, co również zwiększa wiarygodność kliniczną pracy. Doktorant opisuje następnie w jaki sposób były wykonywane zabiegi laparoskopowe w obu analizowanych grupach (hydrodysekcja i zabieg klasyczny), ale nie opisuje jakiej używał igły do hydrodysekcji i jak technicznie było wykonywane nastrzyknięcie (przez powłoki czy też przez jeden z pięcio- milimetrowych trokarów operacyjnych. Ponadto wydaje mi się, że również wprowadzenie endobagu przez trokar 5 mm nie jest możliwe i dlatego należy wprowadzić jeden trokar 10 mm, żeby bezpiecznie wprowadzić do jamy otrzewnej endobag. Domyślam się, że jest to pewnie skrót myślowy, ale przed przygotowaniem ostatecznej publikacji należałoby to uzupełnić, aby umożliwić zainteresowanym klinicyście ewentualne zastosowanie takiej właśnie metody operacyjnej.

Analiza statystyczna i zastosowane testy nie budzą żadnych zastrzeżeń, ale przy dość niedużej grupie pacjentek należałoby wspomnieć jak obliczano wiarygodność statystyczną badania (power of the study) bazując oczywiście na dostępnej literaturze przedmiotu i zakładając nawet czysto teoretycznie potencjalne różnice obu technik operacyjnych.

Brak jakichkolwiek różnic demograficznych, klinicznych oraz badanych parametrów biochemicznych pomiędzy badanymi grupami jest dodatkowym atutem tej pracy klinicznej. Jedyna różnica kliniczna to istotnie mniejszy odsetek dyspareunii u pacjentek poddanej operacji klasycznej bez hydrodysekcji, ale w moim odczuciu ta różnica nie ma wpływu na uzyskane wyniki. Szczególnie istotny z klinicznego punktu widzenia jest fakt, że w grupie z hydrodysekcją niemal 2,5 krotnie rzadziej dochodziło do fragmentacji torbieli, co oczywiście przyczyniało się do zwiększenia odsetka usuwania zmiany w całości przy pomocy endobagu. Niezwykle istotną obserwacją z klinicznego punktu widzenia było stwierdzenie, że w grupie pacjentek u których zastosowano hydrodysekcję nie stwierdzono w badaniu histopatologicznym ani jednego przypadku niezamierzonego usunięcia pęcherzyków antralnych, podczas gdy w grupie operowanej tradycyjnie miało to miejsce w 14% przypadków.

Dyskusja przeprowadzona została w sposób niezwykle merytoryczny, świadczący o dojrzałości naukowej Doktoranta, który konfrontuje uzyskane wyniki własne z nielicznymi dostępnymi danymi bibliograficznymi. W dyskusji Autor przedstawił również schemat blokowy (flowchart) danych z bazy *Pubmed*, których użył do porównań wyników własnych. Sposób w jaki analiza została wykonana jeszcze raz dobitnie świadczy o dojrzałości naukowej i klinicznej kandydata do stopnia doktora nauk medycznych. Autor dostrzega także niedoskonałości swojego badania do których zalicza stosunkowo małą liczbę pacjentek włączonych do obu grup badawczych, jak również stosunkowo krótki czas obserwacji, co praktycznie uniemożliwiło obiektywną ocenę rzeczywistego wpływu zastosowanych metod operacyjnych na rezerwę jajnikową mierzona surowiczym stężeniem AMH oraz ocenę *stricte* kliniczną mierzona odsetkiem uzyskanych ciąż np. w obserwacji 12-24 miesięcznej.

Wnioski wysnute są prawidłowo i jednoznacznie wynikają z uzyskanych wyników, jakkolwiek nie rozumiem dlaczego Autor we wniosku 4 twierdzi, że hydrodysekcja miałyby powodować zmniejszenie poziomu AMH, kiedy z założeń wstępnych, zresztą bardzo logicznych, wynikało jednoznacznie, że potencjalne zastosowanie tej metody będzie wpływało oszczędzająco na zdrową tkankę jajnikową. Ponadto, co z resztą Autor uczciwie przyznaje w dyskusji ocena taka byłaby możliwa i wiarygodna, gdyby ponownie zmierzono stężenie AMH przynajmniej w okresie 3 miesięcy po zabiegu.

Całość pracy uzupełniają 53, umiejętnie dobrane i właściwie cytowane, pozycje literaturowe, oraz streszczenia w językach polskim i angielskim doskonale oddające *meritum* sprawy. Praca zawiera również wykaz zastosowanych skrótów oraz kwestionariuszy, co oczywiście znacznie ułatwia jej czytanie i zrozumienie.

Uwagi szczegółowe.

W moim odczuciu niektóre sformułowania zastosowane w pracy wymagają wyjaśnień bądź sprostowań, aby ułatwić czytelnikom rzeczywiste intencje Autora:

Str. 6 – macica metrytyczna??? Co to znaczy proszę wyjaśnić. Jakie są objawy kliniczne, które pozwalają pewnie zdiagnozować adnenomiozę??? Nawet dokładne badania obrazowe nie zawsze to umożliwiają!!!

Str. 8 – co to jest lateralizacja torbieli endometrialnej??? i jak ona wpływa na potencjalnie zastosowane leczenie???

Str. 9,10 itd. - Autor używa określenia poziom AFC (antral follicle count) – należy to zmienić w tekście, ponieważ AFC jak wynika z definicji to liczba a nie poziom

Str. 10 poziomy AMH oraz AFC – poziom AMH jest ok, ale poziom AFC już nie!!!

Str. 14 – proponowałbym dokładniejszy opis jak wykonywano hydrodysekcję (średnica i rodzaj igły, jak pozycjonowano zmianę aby precyzyjnie wykonać hydrodysekcję podtorebkową itd. Proszę również wyjaśnić jak przez trokar 5 mm wprowadzano endobag???

Str. 37 – Autor pisze: Analizę uzupełniono informacjami o wielkości endometrioma.... podczas gdy w Tabeli 34 str. 28 podana jest, jak wynika z tytułu, objętość zmiany – przy czym jeżeli średnia objętość wynosiła np. 23,3 cm³ to przyjmując wzór pozwalający obliczyć objętość kuli $\frac{4}{3}\pi r^3$ średnica zmiany nie była zbyt duża – proszę o ewentualne wyjaśnienie co przedstawia Tabela 34 - czy objętości jak napisano w tytule tabeli czy też średnicę zmian endometrialnych jak wynika z dyskusji???

Te drobne uwagi, głównie natury redakcyjnej, nie wpływają oczywiście na generalnie wysoce pozytywną opinię o przedstawionej mi do recenzji pracy zatytułowanej „**Hydrodysekcja w laparoskopowym usunięciu endometriozy jajnika**”.

Dlatego też uważam, że recenzowana przeze mnie powyższa rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art. 13 ust. 1 z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz.U. Nr 65, poz.595, z późn. zm. i dlatego wnoszę do Rady Naukowej Kolegium Nauk Medycznych Uniwersytetu Rzeszowskiego o dopuszczenie **lek. med. Bogusława Gawlika** do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. zw. dr hab. n med. Tomasz Rechberger