

**KRAJOWY KONSULTANT
w dziedzinie endokrynologii ginekologicznej i rozrodczości**

Centrum Ginekologii, Położnictwa i Leczenia Niepłodności
Klinika Pastelova
60-198 Poznań
ul. Pastelowa 8

Tel.: +48 61 6286000

Poznań, 07.08.2024

**OCENA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ
Lek. med. Anny Katarzyny Stępniewskiej**

***Rola laparoskopii w leczeniu endometriozy jelitowej u niepłodnych pacjentek -
wpływ na ból i płodność.***

Endometrioza głębokonaciekająca (DIE; *deep infiltrating endometriosis*) występuje w przypadku 5-10% wszystkich kobiet z endometrią i klinicznie może prezentować szerokie spektrum objawów od przebiegu łagodnego aż do nasilonej postaci z bardzo bolesnym miesiączkowaniem, dyspareunią, przewlekłym zespołem bólowym miednicy mniejszej i niepłodnością. W przypadku DIE w ponad 90% przypadków zajęte są odbytnica i/lub esica, natomiast zdecydowanie rzadziej inne części jelita i moczowody. Wskazania do operacji niepłodnych kobiet z DIE są nadal niejednoznaczne i wzbudzają liczne kontrowersje. Brakuje opartych na dobrych badaniach dowodów, że wycięcie DIE poprawia naturalną płodność oraz wyniki technik wspomaganego rozrodu.

Przedstawiona do oceny rozprawa doktorska lek. med. Anny Katarzyny Stępniewskiej pt.: „*Role of laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile patients: pain and fertility outcome.*” została przygotowana w oparciu o cykl trzech recenzowanych i opublikowanych w latach 2009-2022 prac oryginalnych. Materiał do publikacji został zebrany, a operacje przeprowadzone w ośrodku referencyjnym o bardzo dużym doświadczeniu w leczeniu chirurgicznym DIE – IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar (Werona, Włochy). Celem przedstawionych badań była ocena wpływu leczenia chirurgicznego DIE na naturalną płodność i nasilenie dolegliwości bólowych u niepłodnych pacjentek oraz skuteczność termicznej ablacji adenomiozy w populacji kobiet niepłodnych. Cel badania oraz weryfikowane hipotezy badawcze są interesujące i dotyczą niezwykle istotnego problemu klinicznego w medycynie rozrodu – leczenia chirurgicznego endometriozy.

1. *Laparoscopic treatment of bowel endometriosis in infertile women. ; Human Reproduction 2009;24 (7): 1619-1625*

Przedstawiona praca była retrospektywnym badaniem kohortowym przeprowadzonym w pojedynczym centrum referencyjnym z 4-letnim okresem obserwacji. W momencie publikacji była to największa obserwowana kohorta kobiet nieplodnych po laparoskopowym wycięciu endometriozy jelitowej. Badanie stanowiło w roku 2009 istotny wkład naukowy w poszerzenie wiedzy o płodności i DIE oraz było istotną informacją kliniczną o w/w zagadnieniu. Celem przedstawionej pracy była retrospektywna ocena wpływu chirurgicznego usunięcia DIE na płodność w trzech grupach nieplodnych kobiet: a) z resekcją segmentową jelita (n=60), b) z DIE ale bez resekcji segmentowej (n=40) oraz c) z DIE i torbielą endometrialną, operowanych z powodu endometriozy III i IV stopnia wg ASRM, ale bez zajęcia jelita (n=55). Wskazaniami do operacji były silne dolegliwości bólowe, zwężenie światła jelita lub zwężenie moczowodu. Ponad połowa chorych (63%) była już uprzednio operowana z powodu endometriozy. Rozpoznanie DIE przeprowadzano z użyciem wlewu kontrastowego jelita grubego i sonografii dopochwowej. W okresie obserwacji (średnio 27 miesięcy) odsetek ciąż wynosił odpowiednio: a) 35% w grupie po resekcji segmentowej jelita, b) 21% w grupie z DIE bez resekcji jelita oraz c) 70% w grupie bez zajęcia jelita. Również miesięczny odsetek płodności (MFR) był wyższy w grupie z resekcją jelita (2,3%) w porównaniu od grupy bez wycięcia jelita (0,84%). Uzyskane obserwacje dowiodły, że endometrioza jelitowa ma niekorzystny wpływ na płodność (najwyższe odsetki ciąż w grupie c, bez zajęcia jelita), a jej wycięcie poprawia prawdopodobieństwo zajścia w ciążę.

Cel badawczy pracy został dobrze sformułowany i na podkreślenie zasługuje liczba ponad 150 kobiet zrekrutowanych i zakwalifikowanych do badania. Wyniki przedstawiono w jasny i obrazowy sposób. Doktorantka i współautorzy badania nie formułują kategorycznych wniosków o konieczności operowania wszystkich nieplodnych pacjentek z DIE, lecz w sposób rozsądny i wyważony definiują w dyskusji katalog potencjalnych wskazań: nietolerowane dolegliwości bólowe, zwężenie światła jelita lub zajęcie moczowodu. Doktoranta i współpracownicy zwracają uwagę, że odpowiedzi na zadane w celu pracy pytanie czy korzystne jest operowanie każdej nieplodnej kobiety z DIE mogłoby dostarczyć badanie randomizowane z dobrze dobraną grupą kontrolną (RCT). Z perspektywy 15 lat wiemy, że przeprowadzenie takiego badania jest bardzo mało prawdopodobne ze względu na wątpliwości etyczne i trudności organizacyjne. Doktoranta przedstawia w dyskusji doktoratu krytyczną analizę pracy zwracając uwagę na fakt, że

pomimo, że grupy badane (a-c) były porównywalne pod względem wieku i czynnika męskiego to nie uwzględniały parametrów rezerwy jajnikowej: AMH (badanie niedostępne rutynowo w 2009 r.) i/lub liczby pęcherzyków antralnych (AFC). Tym samym różnice w płodności zaobserwowane po operacjach mogły w części być spowodowane przez różnice w parametrach rezerwy jajnikowej, zarówno przed- jak i pooperacyjnej.

Dyskusja jest dogłębna i wyważona. Zwraca uwagę szczególne przedyskutowanie rodzaju powikłań pooperacyjnych. Naukowcy przedstawili częstość występowania powikłań, która w przypadku resekcji segmentowej jelita wynosiła nawet do 10% (w tym przetoki ponad 3%). Słusznie zwrócono uwagę, że rozległa operacja może prowadzić do powstawania zrostów i tym samym może obniżać prawdopodobieństwo samoistnej koncepcji. Również usunięcie torbieli endometrialnych będzie zawsze prowadziło do obniżenia rezerwy jajnikowej i u niektórych kobiet może powodować przedwczesną niewydolność jajników. Cennym dodatkiem w dyskusji doktoratu byłby komentarz dotyczący postępu w rozpoznawaniu DIE i stosowanych obecnie metodach obrazowych, w tym rezonansu magnetycznego z kontrastem oraz ultrasonografii dopochwowej, z badaniami w protokole IOTA oraz IDEA. Również w dyskusji doktoratu wskazane byłoby umieszczenie informacji o nowych, przydatnych systemach klasyfikacji endometriozy (np. ENZIAN), które umożliwiają inkorporację usg i rezonansu magnetycznego w proces diagnostyki. Zalecane byłoby również przedyskutowanie uzyskanych wyników w świetle najnowszych rekomendacji ESHRE dotyczących endometriozy z roku 2022, które jednoznacznie wskazują, że katalog wskazań do operacji niepłodnych kobiet z DIE jest ograniczony, a leczenie operacyjne nie musi zmieniać rokowania.

2. Colorectal endometriosis: benefits of long-term follow-up in patients who underwent laparoscopic surgery ; Fertility Sterility 2010, 93(7) : 2444-46

Druga przedstawiona publikacja dotyczy zdecydowanie mniej kontrowersyjnego problemu klinicznego, a mianowicie wpływu leczenia operacyjnego DIE na częstość występowania dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej oraz ryzyko nawrotu choroby. Na tej samej kohorcie pacjentek jak w publikacji nr 1 retrospektywnie oceniono wpływ trzech schematów postępowania chirurgicznego w populacji kobiet z niepłodnością i ZBMM na dolegliwości bólowe kobiet w obrębie miednicy mniejszej: a) resekcja segmentowa jelita (n=60), b) z DIE ale bez resekcji segmentowej (n=40) oraz c) z DIE i torbielą endometrialną, operacja z powodu endometriozy III i IV stopnia wg ASRM, ale bez zajęcia jelita (n = 55).

W okresie pooperacyjnym zaobserwowano znacząco różną poprawę w zakresie dolegliwości bólowych w miednicy mniejszej. W przypadku resekcji segmentowej jelita (grupa a) całkowitą regresję bólu zgłosiło 81% (dyspareunia i dyschezja), 76% (dysmenorrhoea) oraz 87% (ból niemenstruacyjny) zoperowanych kobiet. W przypadku niewykonania resekcji segmentowej jelita (grupa b) odsetki całkowitej regresji bólu były znacząco niższe i wynosiły odpowiednio 46% (dyspareunia i dyschezja), 41% (dysmenorrhoea) oraz 41% (ból niemenstruacyjny). Nawroty dolegliwości bólowych były również istotnie częstsze w grupie kobiet bez resekcji jelita, z porównywalnym okresem do nawrotu (24-26 mcy). W przypadku radykalnego postępowania chirurgicznego odsetek nawrotów był niższy i wynosił ok. 13%, w porównaniu do 28% w grupie bez resekcji jelita. Populacja w badaniu oraz zastosowana metodologia były analogiczne jak te opisane w publikacji nr 1 (*Human Reproduction* 2009;24 (7): 1619-1625). Sekcja wyników zawiera klarowne prezentacje danych, a zwięzła dyskusja konfrontuje uzyskane obserwacje z badaniami dostępnymi w 2010 roku. Recenzent ponownie zauważa, że w przypadku planów operacyjnych DIE konieczne jest przeprowadzenie szczegółowej diagnostyki z najnowszymi dostępnymi metodami obrazowymi (MRI i USG). Najnowsze strategie diagnostyczne powinny być omówione w doktoracie i porównana z postępowaniem diagnostycznym sprzed 15 lat.

3. *Heat can treat: long-term follow-up results after uterine-sparing treatment of adenomyosis with radiofrequency thermal ablation in 60 hysterectomy candidates ; Surgical endoscopy 2022; 36(8): 5803-5811*

Trzecia z przedstawionych do cyklu publikacji prac jest badaniem klinicznym opisującym zastosowanie nowatorskiej małoinwazyjnej metody leczniczej z wykorzystaniem ablacji termicznej falami o częstotliwości radiowej, u kobiet które chciały uniknąć usunięcia macicy z powodu adenomiozy. W badaniu przeanalizowano retrospektywnie 60 chorych które z powodu nieskutecznej farmakoterapii lub braku akceptacji dla leczenia chirurgicznego zostały skierowane do ośrodka referencyjnego. Ablacja termiczna (RFA) była przeprowadzana podczas laparoskopii równolegle ze standardowym wycięciem ognisk endometriozy i średnia liczba aplikacji RFA wynosiła blisko 2 (zakres 1-5). W okresie obserwacji pooperacyjnej macica została usunięta tylko u 8 kobiet. Zmniejszenie dolegliwości bólowych dotyczyło wszystkich komponentów bolesnego miesiączkowania; bolesnego miesiączkowania, bolesnego oddawania stolca, bolesnych stosunków i ból niezwiązanego z cyklem miesiączkowym. Podobną poprawę zaobserwowano w zakresie nieprawidłowych

krwawień z dróg rodnych (AUB) – RFA prowadziła do zmniejszeni intensywności i skrócenia długości krwawień. Dwie z operowanych pacjentek zaszły w ciążę.

Współautorka podkreśliła również, że jest to interesująca i obiecująca chirurgiczna alternatywa do usunięcia macicy u nieskutecznie leczonych pacjentek z bardzo nasilonymi objawami adenomiozy. W dyskusji omówiono wcześniejsze doniesienia z zastosowaniem technik RF w leczeniu adenomiozy. Dyskusja pracy jest stosunkowo krótka, acz treściwa – przedstawiona została hipoteza, że poprawa dolegliwości może być częściowo również rezultatem operacji endometriozy podczas przeprowadzonej laparoskopii. Po przeprowadzeniu analizy wielowymiarowej wykluczono, że inne czynniki mogły mieć wpływ na zmniejszenie dolegliwości bólowych niż sama procedura RF. Praca jest jednym z większych badań ze stosunkowo długą obserwacją pooperacyjną wskazującym na dużą przydatność i skuteczność zastosowania laparoskopowej termoablacji (RF) u kobiet z adenomiozą zakwalifikowanych do usunięcia macicy.

W podsumowaniu recenzent pragnie potwierdzić, że lek. med. Anna Katarzyna Stępniewska przedstawiła trzy ciekawe, oryginalne publikacje dotyczące zagadnienia wpływu chirurgicznego leczenia endometriozy głębokonaciekającej (DIE) na dolegliwości bólowe i płodność u kobiet w wieku reprodukcyjnym oraz nowatorskiej, małoinwazyjnej metody termoablacji adenomiozy.

Na podstawie sporządzonej oceny stwierdzam, że przedstawiona przez lek. med. Annę Katarzynę Stępniewską praca doktorska spełnia warunki określone w art. 187 Ustawy z dnia 20 lipca 2018 r. *Prawo o szkolnictwie wyższym i nauce* (Dz. U. 2018 poz. 1668) i wnoszę do Wysockiej Rady Dyscypliny Nauk Medycznych Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego o kontynuowanie przewodu na stopień naukowy doktora nauk medycznych.

Z poważaniem,



Prof. dr hab. med. Robert Spaczyński