

Poznań, 07.12.2020

Prof. dr hab. Piotr Krokowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Kolorektalnej

Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Ocena rozprawy doktorskiej lek. med. Agaty Kasprzyk „Leczenie przetok odbytu z zastosowaniem osocza bogatopłytkowego w porównaniu do leczenia w sposób tradycyjny”

Przedstawiona mi do oceny rozprawa doktorska lekarza medycyny Agaty Kasprzyk **„Leczenie przetok odbytu z zastosowaniem osocza bogatopłytkowego w porównaniu do leczenia w sposób tradycyjny”** dotyczy niezwykle częstej przypadłości proktologicznej jaką jest przetoka odbytu. Choroba ta znana jest już od czasów starożytnych, pierwsze autorskie formy leczenia przetok za pomocą przecinania zwieraczy podwiązką przedstawił Hipokrates w IV wieku p.n.e. Wyraźny wzrost zainteresowania chorobami okolicy anorektalnej nastąpił w XVII wieku n.e., co wynikało z tego że ówczesny król Francji Ludwik XIV cierpiał z powodu przetoki odbytu. Następnym ważnym krokiem w rozwoju współczesnej proktologii było pojawienie się w 1976 roku opracowania Parksa dotyczącego nazewnictwa i klasyfikacji przetok okołodbytnicznych. Od tego czasu pojawiło się wiele opracowań dotyczących epidemiologii, przyczyn i częstości występowania przetok okołodbytnicznych. Według Polskiego Klubu Koloproktologii zachorowalność na tą chorobę wynosi 8 przypadków na 100 000 mieszkańców na rok, z przewagą w płci męskiej i szczytem w wieku 40-50 lat. Istnieją dwie główne teorie tłumaczące przyczynę powstania przetok okołodbytnicznych. Pierwsza z nich za podstawową przyczynę powstawania przetok uważa infekcję krypt odbytowych (teoria „kryptogenna”). Druga za przyczynę przetok uważa ogniska zapalne tworzące się w przestrzeni międzyzwieraczowej. Niezależnie od tych dwóch teorii znana jest duża ilość chorób, w których przetoki okołodbytniczne występują zdecydowanie częściej, a najważniejszą z nich jest choroba Leśniowskiego-Crohna, w której to u około 35 % pacjentów podczas trwania choroby dochodzi do przynajmniej jednego

epizodu powstania przetoki. Inną grupą przetok w aspekcie etiologii ich powstania są przetoki powstałe na skutek głębokich uszkodzeń nabłonka kanału odbytu, a kolejną przetoki powstałe na skutek stosowania radioterapii na okolicę miednicy i krocza. Kolejnymi istotnymi przyczynami przetok odbytu są choroby nowotworowe odbytnicy i kanału odbytu, uchyłkowatość esicy, promienica, chłoniaki, AIDS i choroby ogólnoustrojowe jak np. cukrzyca.

Z uwagi na wiele różnych potencjalnych czynników etiologicznych przetok odbytu bardzo ważne jest przed rozpoczęciem leczenia ustalenie przyczyny ich powstania. Każda wymaga bowiem innego podejścia, a jeśli przetoka powstaje jako konsekwencja innego schorzenia należy leczyć ją równocześnie z chorobą podstawową.

Planując leczenie chirurgiczne i decydując się na jedną z metod operacyjnych leczenia przetok odbytu ważne jest jej przyporządkowanie do jednej z klasyfikacji anatomicznych, służą do tego liczne podziały pośród których najważniejszy jest podział Parksa biorący pod uwagę przebieg kanału przetoki względem zwieracza zewnętrznego odbytu.

Podstawowym sposobem leczenia przetok odbytu jest leczenie chirurgiczne. Wybór odpowiedniej metody leczenia jest uzależniony od przedoperacyjnej dokładnej oceny przetoki wraz z oceną jej ujścia wewnętrznego, zewnętrznego a także stosunku przetoki do mięśni zwieraczy odbytu oraz mięśnia łonowo-odbytniczego. Pomimo prawidłowo zebranego wywiadu oraz dokładnego badania fizykalnego pacjenta ustalenie prawidłowego przebiegu kanału przetoki jest możliwe tylko u 48% chorych. Dlatego należy uzupełnić diagnostykę przedoperacyjną o jedno z rekomendowanych badań obrazowych jakimi są rezonans magnetyczny oraz ultrasonografia przezodbytnicza.

Zróznicowanie metod chirurgicznego leczenia przetok okołoodbytnicznych wynika z różnych przebiegów anatomicznych kanałów przetok, a także z braku jednej stuprocentowo skutecznej metody leczenia. Według polskich autorów do najczęściej stosowanych metod operacji należą: rozcięcie przetoki (fistulotomia), wycięcie przetoki wraz z otworem wewnętrznym oraz rozgałęzieniami (fistulektomia), wycięcie przetoki wraz z rozcięciem zwieraczy odbytu oraz ich rekonstrukcją, wycięcie przetoki z założeniem gumki (operacja Hipokratesa), metody operacyjne z przesuniętym płatem śluzówkowo-mięśniowym, albo

płatem anodermi. W sytuacji gdy przetoka kwalifikowana do leczenia chirurgicznego ma skomplikowany przebieg, jest wielokanałowa czy jest przetoką nawrotową można zaplanować kilkuetapowy sposób leczenia, gdzie jednym z etapów leczenia jest wyłonienie stomii. Ten sposób leczenia wymaga od pacjenta i chirurga ciepłowości i jest związane z dwoma lub trzema zabiegami operacyjnymi.

Gojenie się przetoki podobnie jak gojenie się każdej rany składa się z nachodzących się na siebie faz – zapalnej, proliferacji oraz włóknienia i remodelingu. We wszystkich fazach gojenia się rany bardzo ważną rolę odgrywają różnego rodzaju czynniki wzrostu. Przetoka jest przykładem rany przewlekłej, jej czas gojenia wykracza poza normy czasowe przewidziane na normalne gojenie się ran. Różne teorie opisują przyczyny utrudnionego gojenia się ran, ich przyczyną może być niedobór czynników wzrostu oraz komórek macierzystych. Osocze bogatopłytkowe (z ang. *platelet – rich plasma, PRP*) jest substancją posiadającą w swoim składzie płytkopodobne czynniki wzrostu i od pewnego czasu staje się alternatywa dla trudno gojących się ran. PRP prezentuje właściwości mitogenne, angiogenne i chemotaktyczne.

Z powodu niezadowolających wyników chirurgicznego leczenia przetok okołodbytnicznych, występowania nawrotów, skutków ubocznych poszukuje się alternatyw dla tradycyjnej chirurgii i koncepcja użycia osocza bogatopłytkowego jest jedną z takich prób.

Zaproponowany przez Doktorantkę temat pracy uważam za bardzo dobrze dobrany i interesujący z klinicznego punktu widzenia. Możliwość wdrożenia nowych metod leczenia przetok okołodbytnicznych może mieć bardzo duże znaczenie praktyczne i implikacje kliniczne. Uzasadnieniem wyboru tematu jest również fakt, iż lekarz medycyny Agata Kasprzyk pracuje w Ośrodku o olbrzymim doświadczeniu w leczeniu przetok okołodbytnicznych, tj. Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Endokrynologicznej (wcześniej Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Proktologicznej) Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Rozprawa zawiera 112 stron wydruku komputerowego. Obejmuje ona 9 rozdziałów. Tekst pracy uzupełniony jest o 8 tabel i 22 ryciny.

Piśmiennictwo obejmuje 159 prawidłowo dobranych pozycji. Praca zredagowana jest

w sposób typowy dla rozpraw doktorskich, z dbałością o przejrzysty układ pracy oraz właściwy dobór rycin i tabel, ułatwiających zapoznanie się z wynikami. Badania wykonano po uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej (nr sygnatury KB-197/2016) działającej przy Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu.

Do badania mającego miejsce w latach 2016-18 zakwalifikowano 105 osób, które zależnie od sposobu leczenia przetoki podzielono na dwie grupy - grupę A (leczoną operacyjnie) stanowiły 52 osoby (22 kobiety; 30 mężczyzn) oraz grupę B (leczoną za pomocą PRP) stanowiły 53 osoby (16 kobiet, 37 mężczyzn). Pośród pacjentów zakwalifikowanych do leczenia 45,7% z nich uskarżało się na przetoki przewieraczowe, 48,6% międzywieraczowe, 3,8% nadzwieraczowe oraz 1,9% podkowiaste. Pacjenci byli operowani w Klinice Chirurgii Ogólnej, Małoinwazyjnej i Proktologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu przez ten sam zespół chirurgów doświadczonych w leczeniu przetok. U wszystkich chorych włączonych do badania wykonano USG transrektalne, a u części dodatkowo MR miednicy. Z badania wykluczono pacjentów z współistniejącymi chorobami krwi, nowotworowymi, zaostrzeniem chorób autoimmunologicznych, kobiety w ciąży oraz w trakcie laktacji, a także chorych zażywających antykoagulanty.

W sposób jasny i czytelny autorka przedstawiła sposób przygotowania i kwalifikacji pacjentów do wybranego sposobu leczenia, a także ich monitorowania po zabiegu i oceny wyników leczenia oraz potencjalnych powikłań. Pacjenci byli oceniani w 3, 14, 30, 180 i 365 dobie po operacji, ocena ta była szczegółowa i zawierała wszystkie istotne informacje potrzebne do oceny wyników leczenia.

Metodologia przeprowadzonych badań jest przedstawiona w sposób, który nie budzi wątpliwości o dużej wiedzy doktorantki z zakresu proktologii, a także metodologii badań naukowych. Wyniki czytelnie przedstawiają efekty prowadzonych badań, jasno je prezentując i porównując je przy pomocy prawidłowo dobranych metod statystycznych.

Co najważniejsze klinicznie na podstawie obserwacji poczynionych przez Doktorantkę możemy stwierdzić, iż tradycyjne metody chirurgicznego leczenia przetok okołodbytnicznych są najbardziej skuteczne jeśli chodzi o wyniki odległe dotyczące wyleczenia. Szczegółowe

obserwacje poczynione na poszczególnych wizytach pokazują korzyści jakie można odnieść stosując PRP - pacjent nie wymaga hospitalizacji, ma mniejsze dolegliwości bólowe, szybciej wraca do pełnej aktywności (także seksualnej), nie ma powikłań miejscowych w postaci ropnia czy deformacji okolicy odbytu ale ostateczny wynik dotyczący wyleczenia przemawia na korzyść tradycyjnego leczenia chirurgicznego.

Dyskusja jest dla mnie ważnym potwierdzeniem praktycznej znajomości badanej tematyki przez Doktorantkę a także dużej znajomości aktualnego piśmiennictwa.

Autorka przedstawia najnowsze metody leczenia przetok okołoodbytniczych – wspomina o stosowaniu zatyczek (metoda LIFT), użyciu fistuloskopu (metoda VAAFT), użyciu klejów tkankowych, past kolagenowych, laseru FiLaC czy terapii podciśnieniowej NPWT i interpretując wyniki własne uzyskane w pracy - w odniesieniu do przytaczanego piśmiennictwa i doniesień – stwierdza, że PRP nie może być metodą równoważną z metodami stosowanymi do tej pory. PRP dzięki braku skutków ubocznych może być alternatywą u pewnej grupy chorych, którzy byli już wielokrotnie operowani ze złym skutkiem lub pacjentów, u których wykorzystano inne formy leczenia i nie przyniosły one dobrego efektu terapeutycznego.

Wyciągnięte przez Doktorantkę wnioski stanowią w pełni nawiązanie do kolejnych celów pracy, jednoznacznie odpowiadają na pytania stawiane w celach i mają ważne implikacje praktyczne.

Z drobnych uwag jako recenzenta zwróciłbym uwagę na możliwość wykonywania u pacjentów kwalifikowanych do badania kolonoskopii na celu wykluczenia możliwości wystąpienia zmian w jelicie krętym (wykluczenie ch. Leśniowskiego-Crohna) ale domyślam się, że pacjenci po badaniu podmiotowym nie budzili obaw co do tej choroby. W pracy występują drobne błędy stylistyczne ale nie mają one żadnego wpływu na wartość pracy.

Podsumowując chciałbym pogratulować Doktorantce osiągniętych wyników i formy ich przedstawienia. Analizowane zagadnienie jest bardzo istotne klinicznie w wybranej grupie pacjentów. Autorka w sposób konsekwentny realizuje cele stawiane pracy, odpowiedni dobór metody pracy powoduje, iż wyniki są jednoznaczne i jasną odpowiedzią na stawiane pytania i pozwalają na wyciągnięcie ważnych klinicznie wniosków. Myślę, że obserwacje poczynione

przez Doktorantkę mogą mieć istotne znaczenie w praktyce klinicznej, wiedza o leczeniu przetok okołodobytnicznych może zmienić podejście do leczenia chorych, u których pomimo wielu operacji nie udało się osiągnąć sukcesu terapeutycznego. To najwyższa chyba forma oceny przydatności przeprowadzonych badań – przełożenie ich na wymierną korzyść dla pacjentów.

Uważam, iż przedstawiona mi do oceny **rozprawa doktorska spełnia warunki określone w art.13 ust.1 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.)**.

Wobec powyższego wnioskuję do wysokiej Rady Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Medycznego im. Piastów Śląskich we Wrocławiu o dopuszczenie lek. med. Agaty Kasprzyk do dalszych etapów przewodu doktorskiego.

Prof. dr hab. med. Piotr Krokowicz
specjalista chirurg-onkolog
Poznań, ul. St. Mikołajowa 14
2027085

Prof. dr hab. Piotr Krokowicz

Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Onkologicznej i Kolorektalnej Uniwersytetu Medycznego im K. Marcinkowskiego w Poznaniu