



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2026 r.



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Paweł Solarz

**Ocena skuteczności miejscowego leczenia przeciwwirusowego
u chorych z nawracającą brodawczakowością krtani
poddanych zabiegom mikrochirurgii laserowej.**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych i nauk o zdrowiu

**Promotor:
Prof. dr hab. Paweł Burduk**

Bydgoszcz rok 2026

Pragnę serdecznie podziękować mojemu Promotorowi, Prof. dr. hab. n. med. Pawłowi Burdukowi za nieocenione wsparcie, cierpliwość oraz merytoryczne wskazówki, które były dla mnie nieocenioną pomocą na każdym etapie mojej pracy doktorskiej. Jestem wdzięczny za inspirację do dalszego rozwoju naukowego oraz cenne uwagi, które pozwoliły udoskonalić moją rozprawę.

Serdeczne podziękowania kieruję do mojej Żony, Mai, za jej nieustające wsparcie, cierpliwość i miłość, które były dla mnie źródłem siły i motywacji w trakcie całego procesu pisania tej pracy. Dziękuję za to, że zawsze byłaś przy mnie, rozumiałaś moje trudne chwile i dzieliłaś ze mną radości z każdego postępu.

Moim ukochanym Córeczkom, Aurelii i Elizie, dziękuję za nieskończoną radość i uśmiech, które rozświeślały nawet najbardziej wymagające dni. Wasza obecność sprawiała, że każdy wysiłek miał sens, a praca nad doktoratem stała się piękniejsza dzięki Wam.

Omnium artium medicina nobilissima est -
Hipokrates

Spis treści:

Artykuły włączone do rozprawy.....	6
Wstęp.....	16
Cel pracy	18
Problemy badawcze.....	18
Hipotezy badawcze.....	19
Podsumowanie.....	19
Wnioski.....	20
Streszczenie w języku polskim.....	22
Streszczenie w języku angielskim.....	25
Bibliografia.....	28
Załączniki.....	32

Artykuły włączone do rozprawy

Rozprawę doktorską przygotowano w formie spójnego tematycznie cyklu publikacji, do którego włączono następujące artykuły:

I **Solarz P**, Bodnar M, Czech J, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, Szyłberg Ł, Borowczak J, Rutkiewicz P, Zwierz A, Burduk P. Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

Udział: projektowanie badania, przeprowadzanie badania, interpretacja danych, przygotowanie manuskryptu, przegląd literatury

Punktacja MNiSW: 70

Impact Factor: 12,7

II **Solarz P**, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, Burduk P. Results of CO2 laser surgery in laryngeal papillomatosis. Oral Oncol. 2024 Nov;158:107004. doi: 10.1016/j.oraloncology.2024.107004. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39163742.

Udział: projektowanie badania, przeprowadzanie badania, analiza statystyczna, interpretacja danych, przygotowanie manuskryptu, przegląd literatury

Punktacja MNiSW: 140

Impact Factor: 3,9

Punktacja MNiSW łącznie – 210

Impact Factor łącznie –16,6

Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis—Pilot study

Paweł Solarz¹  | Magdalena Bodnar^{2,4} | Joanna Czech¹ |
Hanna Mackiewicz–Nartowicz^{1,3} | Anna Sinkiewicz³ | Łukasz Szyłberg^{2,4,5} |
Jędrzej Borowczak² | Paula Rutkiewicz⁴ | Aleksander Zwierz^{1,3} | Paweł Burduk^{1,3}

¹Department of Otolaryngology, Laryngological Oncology and Maxillofacial Surgery, University Hospital No. 2, Bydgoszcz, Poland

²Department of Perinatology, Gynaecology and Gynaecologic Oncology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

³Department of Otolaryngology, Phoniatrics and Audiology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

⁴Chair of Pathology, University Hospital No. 2 im. Dr. Jan Bizioł in Bydgoszcz, Bydgoszcz, Poland

⁵Department of Tumor Pathology and Pathomorphology, Oncology Centre-Prof. Franciszek Łukaszyk Memorial Hospital, Bydgoszcz, Poland

Correspondence

Paweł Solarz, Department of Otolaryngology,
Laryngological Oncology and Maxillofacial
Surgery, University Hospital No. 2, 85-168
Bydgoszcz, Poland.
Email: Polandpawsolo@gmail.com

Abstract

Recurrent respiratory papillomatosis is strictly connected with human papillomavirus (HPV) infection of the epithelium of the upper respiratory tract. The main treatment of lesions located in the larynx or lower pharynx includes microsurgical excision by using a CO₂ laser. To decrease the amount of surgical procedures gain in importance combined therapy with antiviral agents. The aim of this study was to investigate the effect of the intralesional application of Cidofovir on the tissue of laryngeal papillomas. We have shown that simultaneous microsurgery with adjuvant therapy of Cidofovir reduces chronic inflammation (by measuring the expression of CD4 and CD8 in tissue samples), cell proliferation, and regulates the cell cycle of HPV-infected cells by reducing the expression of p53 and p63 proteins. In addition, this strategy reduces the multiple surgical procedures and regrowth of the pathology.

KEYWORDS

Cidofovir, larynx, papilloma

1 | INTRODUCTION

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a medical condition in which benign tumors of the upper respiratory tract, especially present in the larynx called papillomas, are caused by persistent infection of epithelium by the nononcogenic types of human papillomavirus (HPV), especially Types 6 and 11.^{1,2} There are two main types of laryngeal papillomatosis based on the age of onset: juvenile and adult. The prevalence of RRP is approximately 4 per 100 000 in children and 2 per 100 000 in adults. The aggressiveness of the disease is different among patients; it is shown that

approximately 2% of patients with RRP develop a carcinoma in the region of the lesion.³ The current standard of care includes microsurgical excision by using a CO₂ laser; however, it cannot control the disease. Nowadays, to limit the recurrence of papillomas and to decrease the risk of malignancy transformation, adjuvant therapy is used.^{2,4–7} There are many possible catch points for modern drugs that can affect the natural course of the disease. Some researchers propose bevacizumab, a vascular endothelial growth factor (VEGF)-binding antibody—as a promising drug that can limit the progression of papillomas.⁴ On the other hand, due to their viral etiology, drugs that inhibit the multiplication of viruses or

vaccinations can also be successfully used as an adjunct to surgical treatment.^{2,5,7} One of the most common drugs used in intralesional injections is 1-[(S)-3-hydroxy-2-(phosphonomethoxy)propyl]cytosine dihydrate. It works by incorporating into the virus DNA chain, and therefore inhibiting the viral DNA polymerization process and hence replication.⁸ HPV infection causes local inflammation in which the main cells of the immune response are CD4+ and CD8+ lymphocytes.^{3,5} Immunohistochemical staining for the presence of the above-mentioned glycoproteins in conjunction with the assessment of the amount of cell cycle regulators (p16, p53, p63, and Ki-67 proteins) is therefore an excellent method of assessing the response to the action of antiviral drugs in infected tissue.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Patients and tissue samples

All tissue specimens were collected from patients diagnosed with RRP and treated in the Department of Otolaryngology, Laryngological Oncology, and Maxillofacial Surgery between 2019 and 2022.

The preoperative qualification was based on a standard ENT examination extended with a video stroboscopic examination. We selected the research group, consisting of 24 patients (15 males, 9 females from 26 to 75 years old, medium age 53.8). The most common single localization of papillomas within the larynx are the vocal cords (10), the epiglottis (3), and the posterior wall of pharynx (1). In the remaining 10 patients, the lesions involved more than one anatomical location—most often the vocal cord and the vestibular fold (4), while in two people there were disseminated lesions on the mucosa of the entire larynx.

The study includes 24 cases of patients with RRP before the application of Cidofovir; of these, 13 cases needed another surgical procedure combined with one dose (150–225 mg) of Cidofovir due to recurrent papillomas. In six cases, we needed to perform subsequent surgical procedures (average 2–3) with another application of Cidofovir.

We also checked our patients for their smoking status, coronavirus disease 2019 (COVID-19) history, and vaccination status against COVID-19 (Table 1).

Microsurgery of the larynx was performed under the control of an operating microscope. Cidofovir injections were administered under the base of papillomas before the laser ablation and directly

after the procedure into the surrounding epithelium. A single dose of the drug administered during surgery ranged from 2 to 3 ml (150–225 mg of Cidofovir).

The study protocol has been approved by the Ethics Committee of Nicolaus Copernicus University in Toruń, Ludwik Rydygier Collegium Medicum in Bydgoszcz.

2.2 | Sample staining

Selected paraffin blocks were cut using a manual rotary microtome (Leica) to a thickness of 3.0 µm paraffin sections and placed on extra adhesive slides (SuperFrost Plus; Menzel-Glaser). Subsequently, the immunohistochemical reaction was performed in BenchMarkGX automated slide processing system (Ventana Medical Systems) and visualized using the UltraView DAB IHC Detection Kit (Ventana Medical System), as recommended by the manufacturer. Selected primary antibodies were, respectively: CD4 (CONFIRM anti-CD4 (SP35)), CD8 (CONFIRM anti-CD8 (SP57)), p16 (CINtec anti-p16 histology (E6H4)), p53 (VENTANA anti-P53 (Bp53-11)), p63 (VENTANA anti-P63 (4A4)), and Ki-67 (CONFIRM anti-Ki-67 (30-9)). Finally, tissue sections were dehydrated in increasing concentrations of ethanol (80%, 90%, 96%, and 99.8%), cleared in xylenes (I–IV), mounted using a mounting medium, and then examined.

2.3 | Image acquisition and immunohistochemical (IHC) analysis

Initially, the pathoclinical data were blinded and the expression was evaluated using an optical microscope (Olympus CX43RF) at ×20 original objective magnification with a color video camera attached to a computer system. For each sample, two experienced pathologists selected the most representative regions and acquired analyses.

The H-score was assigned using the following formula: 0—no positive cells; 1—<1% positive cells; 2—1%–5% positive cells; 3—5%–10% positive cells; 4—10%–25% positive cells; 5—>25% positive cells, both in epithelium and stroma.

2.4 | Statistical analysis

All statistical analyses were performed using Statistica version 13.3 (Statsoft) and Microsoft Excel 2019. *p* Value <0.05 was considered statistically significant. Continuous variables were tested for normality by the Kolmogorov–Smirnov test. The relations between compared groups, due to the categorical character of variables, were analyzed using the Mann–Whitney *U*-test. More than two independent groups were compared using the analysis of variance Kruskal–Wallis test. The correlation between clinicopathological characteristics and IHC expression was evaluated using Spearman's rank correlation coefficient. Univariate and multivariate analyses of potential predictors for overall survival were performed using Cox

TABLE 1 Smoking status, COVID-19 history, and vaccination status against COVID-19

Variable	Number of patients	
	Yes	No
Smoking	7	16
Vaccinated	3	19
COVID-19 history	4	18

Abbreviation: coronavirus disease 2019.

proportional hazard regression. Results were expressed as hazard ratio (HR) and 95% confidence interval (CI). The two-sided p value <0.05 was considered to indicate statistical significance.

3 | RESULTS

The relevance and changes in the expression of CD4+, CD8+, p16, p53, p63, and Ki-67 were examined in patients with histopathologically confirmed papillomas caused by HPV infection. The research group consisted of 24 patients with RPP from whom tissue samples consisting of epithelium and stroma of papillomas were taken during the microsurgical procedure before

treatment with Cidofovir (24), after the first dose (13), and after multiple doses of treatment (6). In each sample, the expressions and correlation coefficients of CD4+, CD8+, p16, p53, p63, and Ki-67 were analyzed (Table 2).

Expressions of p53, p63, and Ki-67 were significantly higher in the epithelium than in the stroma ($p < 0.05$).

The treatment with Cidofovir resulted in decreased epithelial expression of CD8+, p53, and p63, but the results were borderline significant only for epithelial CD8+ staining ($p = 0.059$) (Table 3 and Figure 1).

In patients that were actively smoking, the expressions of stromal p53, p16, and epithelial p16 were significantly higher than in samples from nonsmoking subjects ($p = 0.03$).

TABLE 2 Statistically significant correlations between examined markers

Variables		p Value	Correlation coefficient
CD4 epithelium NT	CD4 epithelium MT	<0.05	-0.88
CD4 epithelium ST	p53 epithelium ST	<0.05	0.66
CD4 epithelium ST	p53 stroma ST	<0.05	-0.58
CD4 epithelium ST	Ki-67 epithelium ST	<0.05	0.58
CD4 stroma NT	CD8 stroma NT	<0.05	0.77
CD4 stroma MT	p53 epithelium MT	<0.05	-0.88
CD8 stroma NT	p53 epithelium NT	<0.05	0.53
p53 stroma NT	p63 stroma NT	<0.05	0.72
Ki-67 epithelium MT	CD4 stroma MT	<0.05	-0.89
Ki-67 epithelium ST	p53 epithelium ST	<0.05	-0.70
Ki-67 epithelium ST	p63 epithelium ST	<0.05	0.67

Abbreviations: MT, multiple doses of Cidofovir; NT, no treatment (before Cidofovir administration); ST, single dose of Cidofovir.

TABLE 3 Changes in the expression of examined samples depend on the treatment

Variable	Median expression (number of samples)			Statistical significance (p value)
	Without treatment	After the first dose	After multiple doses	
CD4 epithelium	4 (19)	3 (12)	2 (7)	0.42
CD4 stroma	4 (20)	4 (13)	3 (5)	1
CD8 epithelium	3 (21)	4 (11)	2 (4)	0.059
CD8 stroma	4 (19)	4 (13)	2 (6)	0.67
p53 epithelium	4 (21)	2.5 (12)	5 (5)	0.62
p53 stroma	0 (19)	0 (13)	0 (5)	0.26
p63 epithelium	5 (21)	5 (13)	5 (5)	1
p63 stroma	0 (19)	0 (13)	0 (5)	0.37
Ki-67 epithelium	5 (20)	5 (12)	5 (6)	0.22
Ki-67 stroma	0.5 (20)	0 (12)	0 (5)	0.37
p16 epithelium	3 (21)	4 (12)	4 (5)	0.37
p16 stroma	1 (21)	1 (12)	1 (5)	0.72

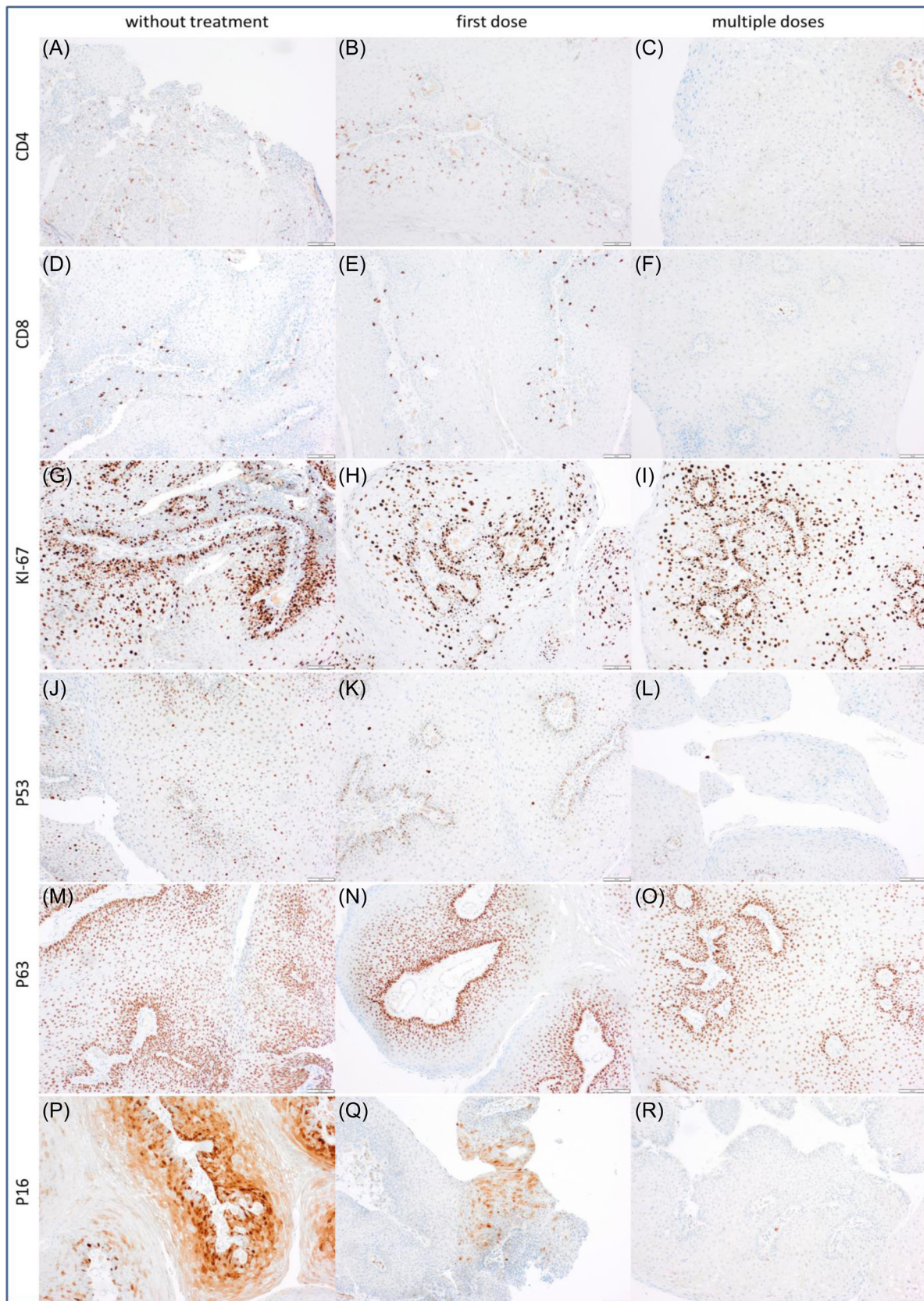


FIGURE 1 Microphotograph presenting the representative immunohistochemical expression of CD4 (A–C), CD8 (D–F), Ki-67 (G–I), p53 (J–L), p63 (M–O), and p16 (P–R) protein in recurrent respiratory papillomatosis patients before and after treatment with Cidofovir. The nucleus was counterstained with hematoxylin, positive staining (brown); primary objective magnification $\times 10$.

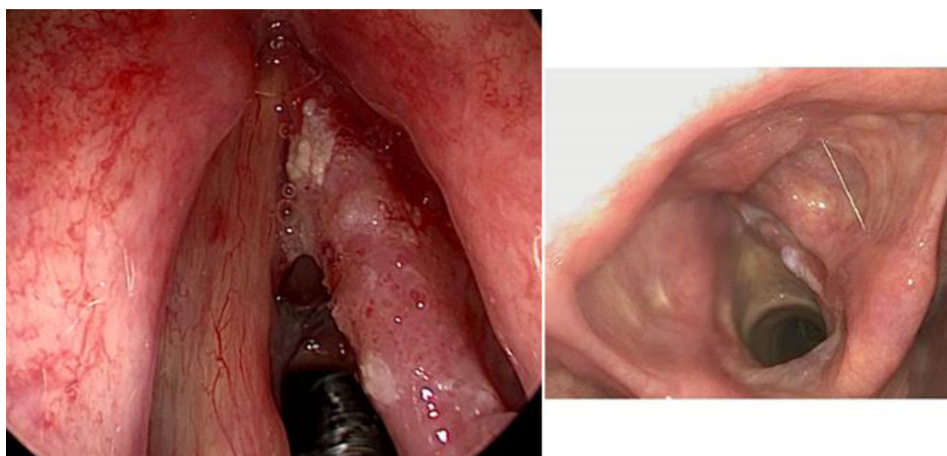


FIGURE 2 Intraoperative picture of papillomas of right vocal cord (left) and a video laryngoscopy of a patient after 6 weeks after surgery (right).

Neither the vaccination status nor COVID-19 disease history influenced the expressions of CD4+, CD8+, p16, p53, p63, and Ki-67 in collected samples.

After 4–6 weeks of surgery, each patient was examined with a video laryngoscopy to control the effect of the therapy (Figure 2). If the recurrence of the disease was present, we qualify a patient for another surgery. The medium follow-up was 1–3 years.

4 | DISCUSSION

RRP is a rare condition occurring in both children and adults, with twofold more often juvenile onset. The course of the disease is diverse, ranging from single lesions limited to one location to disseminated lesions present in the upper respiratory tract. Multiple investigators have shown that the use of Cidofovir for RRP markedly decreases the frequency and severity of local disease recurrence.⁵ The standard treatment method for RPP depends on several laser ablation due to the recurrent nature. Owing to additional intralesional Cidofovir injections, we were able to reduce the recurrence rate and surgery procedures in a single patient by over 30%–40%.

Immunomodulation as a change in the body's immune system, caused by agents that activate or suppress its function, is an important target in the search for new therapies for diseases caused by HPV viruses.⁹ It can also be successfully used in laryngeal papillomatosis as a neoadjuvant therapy up to the gold standard of microsurgery using a CO₂ laser.⁵

Infection of laryngeal tissues with the human papillomavirus causes a local inflammatory process dominated by the infiltration of CD4+ and CD8+ T lymphocytes. The intratissue administration of Cidofovir regulates the cell cycle of the virus, which leads to a limit of its expression in laryngeal tissues (decreased expression of p53 and p63). In addition, it reduces chronic inflammation (decrease in CD4 and CD8) and cell proliferation (Ki-67). We have observed, like other researchers, that intraoperative administration of Cidofovir

significantly reduces chronic inflammation in epithelial cells and stromal cells. These changes help to stop the relapse of the disease, reduce the number of surgical interventions, and increase the disease-free period among our patients.^{2,5,7,10}

There is a slight risk of about 1%–2% conversion of benign papillomas into squamous cell carcinoma of the larynx. In addition, squamous cell carcinomas that arise due to papillomatosis are usually well-differentiated.¹ Interestingly, lesions that arose from infection with HPV-11 are more prone to malignancy than those infected with HPV-6. CD8+ T cells play a dominant role in the chronic inflammatory process present in HPV-dependent squamous cell carcinomas.¹¹ The use of Cidofovir in recurrent laryngeal papillomas, as mentioned above, reduces the number of proinflammatory cells of the immune system, and thus it could minimize the risk of malignant transformation of existing papillomas.¹¹

The coexistence of smoking in people suffering from laryngeal papillomatosis is an additional factor contributing to the severity of the disease. The carcinogens present in tobacco smoke further destabilize the cell cycle repair mechanisms in epithelium and stroma, which easily leads to HPV virus infection in the cells.¹² We provide a greater proliferation of the HPV virus, measured by the presence of the p53 and p63 proteins in the examined tissue, which is in line with available scientific literature.¹³

The intraoperative supply of Cidofovir is a safe procedure as it is not associated with an increased risk of dysplasia or carcinoma or a statistically significant increase in complications.⁶ Other side effects of Cidofovir treatment enlisted by Broekema and Dikkers¹⁴: cutaneous rash, headache, local inflammatory response, vocal cord scarring, compromised airway, disorders of hematologic, and chemical parameters in blood were not reported in our research group.

The main goals of RPP treatment are to relieve airway obstruction, improve voice quality, and facilitate remission. We have shown that simultaneous microsurgery with adjuvant therapy of Cidofovir reduces chronic inflammation (by measuring the expression of CD4 and CD8 in tissue samples), cell proliferation, and regulates the cell cycle of

HPV-infected cells by reducing expression of p53 and p63 proteins. In addition, this procedure allows for a significant reduction in the number of surgical interventions and a cure effect is available.

5 | CONCLUSION

We observed that intralesional administration of Cidofovir during microsurgery of the larynx in patients with laryngeal papillomas decreased tissue inflammation (measured by CD8+) and cell proliferation (p53 and p63). In addition, smokers show significantly higher expressions of stromal p53 and p16 and epithelial p16, which is associated with more advanced disease. By using combined surgical treatment with Cidofovir injections, the number of surgical interventions was significantly reduced and a cure was achieved. As authors, we are aware that the research group is not numerous, but we are still conducting prospective research on the supply of Cidofovir in laryngeal papillomatosis. The results so far have been promising and it seems that there is a need for further research on drug influence on tissue in recurrent laryngeal papillomatosis.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Research project: Paweł Solarz, Magdalena Bodnar, Paweł Burduk, and Łukasz Szyłberg. *Carrying out tests:* Paweł Solarz, Magdalena Bodnar, Hanna Mackiewicz-Nartowicz, and Joanna Czech. *Statistical analysis:* Magdalena Bodnar, Jędrzej Borowczak, and Paula Rutkiewicz. *Data interpretation:* Paweł Solarz, Magdalena Bodnar, and Łukasz Szyłberg. *Preparation of the manuscript:* Paweł Solarz, Magdalena Bodnar, Paweł Burduk, Aleksander Zwierz, and Hanna Mackiewicz-Nartowicz. *Literature review:* Paweł Solarz, Magdalena Bodnar, Aleksander Zwierz, Anna Sinkiewicz, Hanna Mackiewicz-Nartowicz, and Joanna Czech.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare no conflict of interest.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

No public database has been created. All data are available from the authors of the work.

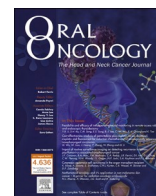
ORCID

Paweł Solarz  <http://orcid.org/0000-0002-9933-3619>

REFERENCES

- Ouda AM, Elsabagh AA, Elmakaty IM, et al. HPV and recurrent respiratory papillomatosis: a brief review. *Life*. 2021;11(11):1279.
- Fusconi M, Grasso M, Greco A, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2014;34(6):375-381.
- Ivancic R, Iqbal H, de Silva B, Pan Q, Matrk L. Immunological tolerance of low-risk HPV in recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(2):131-142.
- Pogoda L, Ziylan F, Smeeing DPJ, Dikkers FG, Rinkel RNPM. Bevacizumab as treatment option for recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279:4229-4240.
- Wierzbička M, Jackowska J, Bartochowska A, Józefiak A, Szyfter W, Kędzia W. Effectiveness of cidofovir intralesional treatment in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(9):1305-1311.
- Hoesli RC, Thatcher AL, Hogikyan ND, Kupfer RA. Evaluation of safety of intralesional Cidofovir for adjuvant treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;146(3):231-236.
- Avelino MAG, Zaiden TCDT, Gomes RO. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(5):636-642.
- Mertens B, Nogueira T, Stranska R, Naesens L, Andrei G, Snoeck R. Cidofovir is active against human papillomavirus positive and negative head and neck and cervical tumor cells by causing DNA damage as one of its working mechanisms. *Oncotarget*. 2016;7(30):47302-47318.
- Singh M, Thakral D, Rishi N, Kar HK, Mitra DK. Functional characterization of CD4 and CD8 T cell responses among human papillomavirus infected patients with ano-genital warts. *Virus Dis*. 2017;28(2):133-140.
- Shehab N, Sweet BV, Hogikyan ND. Cidofovir for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a review of the literature. *Pharmacotherapy*. 2005;25(7):977-989.
- Powell SF, Vu L, Spanos WC, Pyeon D. The key differences between human papillomavirus-positive and -negative head and neck cancers: biological and clinical implications. *Cancers*. 2021;13(20):5206.
- Schabath MB, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, Quiterio M, Giuliano AR. Smoking and human papillomavirus (HPV) infection in the HPV in Men (HIM) Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(1):102-110.
- Sinha P, Logan HL, William M. Human papillomavirus, smoking, and head and neck cancer. *Am J Otolaryngol*. 2012;33(1):130-136.
- Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(8):871-879.

How to cite this article: Solarz P, Bodnar M, Czech J, et al. Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis—pilot study. *J Med Virol*. 2022;95:e28303. doi:10.1002/jmv.28303



Results of CO2 laser surgery in laryngeal papillomatosis

Paweł Solarz^{a,*}, Hanna Mackiewicz–Nartowicz^{a,b}, Anna Sinkiewicz^b, Paweł Burduk^{a,b}

^a Department of Otolaryngology, Laryngological Oncology and Maxillofacial Surgery, University Hospital No. 2, 85-168 Bydgoszcz, Poland

^b Department of Otolaryngology, Phoniatrics and Audiology, Collegium Medicum, Nicolaus Copernicus University, 85-168 Bydgoszcz, Poland

ARTICLE INFO

Keywords:
Papilloma
Larynx
laser CO2

ABSTRACT

Recurrent respiratory papillomatosis is medical condition strictly connected with HPV infection of the epithelium of the upper respiratory track. The main treatment of lesions located in larynx or lower pharynx includes microsurgical excision by using CO2 laser. A thorough preoperative assessment of patients is extremely important, which should not only be based on traditional laryngological examination, but also on endoscopy of the larynx and the use of the NBI (narrow band imaging) technique to assess the vascularization of lesions. In patients with recurrent papillomas, neoadjuvant therapy with antiviral agents or agents that inhibit angiogenesis is also often used. Among our group of 31 patients with laryngeal papillomas, 15 people (48%) required repeated surgical intervention and additional antiviral therapy while 10 (33%) people had to undergo the procedure three or more times due to disease recurrence. In this article we will discuss that laryngeal microsurgery with a CO2 laser is an effective method of treating patients with laryngeal papillomatosis and we will present the possibilities of adjuvant therapy.

Introduction

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a medical condition in which benign tumors of upper respiratory tract, especially present in larynx called papillomas are caused by persistent infection of epithelium by the non-oncogenic types of human papilloma virus (HPV), especially types 6 and 11 [1,2]. There are two main types of laryngeal papillomatosis based on the age of onset: juvenile and adult. The prevalence of RRP is approximately 4 per 100,000 in children and 2 per 100,000 in adults. Aggressiveness of the disease is various among patients. Due to recurrent nature of the disease some patients require multiple surgical procedures, up to 50 procedures in their lifetime [3]. It should also be remembered that papillomas may constitute a basis for the development of squamous cell carcinoma of the larynx – approximately 2 % of patients with RRP develop a carcinoma in the region of the lesion [4]. The current standard of care includes microsurgical excision by using CO2 laser which is the treatment of choice. The main goal of laryngeal microsurgery is to improve the quality of voice and maintain the patency of the upper respiratory tract to avoid tracheostomy because trauma to the tracheal mucosa during this procedure predisposes to the formation of new papillomas. [5]. Surgeons typically consider adjuvant therapy in patients getting surgery more than 3–4 times per year, but actual

indications are not well-defined. In our Clinic, we start adjuvant treatment in case of relapse of disease after the first laser CO2 microsurgery [6].

In order to properly qualify patients for laser microsurgery of the larynx, it is important to accurately assess the local advancement of papillomas. The use of both fiberoscopy and rigid endoscopy in the laryngoscopy examination enables accurate estimation of the location of lesions, and extending the examination with the assessment in the light of NBI additionally illustrates the degree of papilloma vascularization (according to Ni classification) [3,7].

The aim of the study is to evaluate the effectiveness of laryngeal laser microsurgery in the treatment of recurrent papillomas of the upper respiratory tract in combination with adjuvant Cidofovir therapy in the event of disease recurrence.

Materials and Methods

To our prospective study we selected the research group consisted of 31 consecutive patients with laryngeal papillomatosis (17 M, 14F from 23 – 75 years old) treated in Department of Otolaryngology, Laryngological Oncology and Maxillofacial Surgery University Hospital No. 2 in Bydgoszcz, Poland from 2019 to 2023.

* Corresponding author.

E-mail addresses: pawsolo@gmail.com (P. Solarz), hamack@cm.umk.pl (H. Mackiewicz–Nartowicz), anna.sinkiewicz@cm.umk.pl (A. Sinkiewicz), pburduk@wp.pl (P. Burduk).

<https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2024.107004>

Received 10 June 2024; Received in revised form 7 August 2024; Accepted 17 August 2024

Available online 19 August 2024

1368-8375/© 2024 The Authors. Published by Elsevier Ltd. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The preoperative qualification was based on a standard ENT examination (performed 2–4 weeks before microsurgery) extended with videostroboscopic examination – both white light and NBI. Figs. 1 and 2 Each patient also had an endoscopy performed in the operating room immediately before the surgical procedure. The most common single localization of papillomas within the upper respiratory tract are the vocal cords (15 patients), lower pharynx (4 patients), the epiglottis (3 patients), vestibular fold (2 patients) and aryepiglottic fold (1 patient). In the remaining 6 patients there were disseminated lesions on the mucosa of the entire larynx Table 1.

In the case of our first-time patients, the procedure was limited to subepithelial resection of papillomas – all performed by the same experienced surgeon. The average power of the CO2 laser used to remove papillomas ranged from 2 to 4 Watts. Accurate manipulation of the laser beam must be performed in order to minimize damage to normal tissue since it may create additional foci of possible papillomatous growth [8]. In the event of recurrence and the need for another procedure, the treatment was supplemented with Cidofovir (Cidofovir Tillamed 75 mg/ml; Tillomed Laboratories Ltd.) injections administered under the base of papillomas before the laser ablation and directly after the procedure into the surrounding epithelium. A single dose of the drug administered during surgery ranged from 2 to 3 ml (150 – 225 mg of Cidofovir) [9,10].

The average duration of the patient's stay in the hospital was 3 days, in the case of more extensive laser treatments, hospitalization was extended by another day. We did not observe any postoperative complications among our patients, such as respiratory bleeding, shortness of breath, laryngeal edema or infection of the surgical site.

In histopathological examination we limited to select patients predisposed to transformation towards squamous cell carcinoma – immunohistochemical tests for the presence of p16 and Ki-67 proteins were used.

Results

Out of 31 patients, 15 (48 %) had a single laser CO2 chordectomy type I. 6 (19 %) patients underwent the procedure twice, while 10 (33 %) people had to undergo the procedure three or more times due to disease recurrence. Cidofovir was usually administered in the event of disease recurrence after the initial laser microsurgery procedure (14 patients [45 %]). 7 patients required repeated administration of Cidofovir due to disease recurrence while another 7 patients remained free from the disease. In 2 patients undergoing repeated laryngeal microsurgery, Cidofovir was not administered during the reoperation due to the clinical suspicion of another disease – the recurrence of the papilloma was confirmed later in histopathological examination.

In 2 patients Ki-67 in tissue sample was detected. None of the patient present p16 protein.

2 Weeks after surgery each patient was examined with videolaryngoscopy to control healing process. Subsequent follow-up visits

were scheduled every 4–6 weeks – if the recurrence of the disease was present we qualify patient for another surgery. The average time interval from surgery to disease recurrence was 5 to 30 months (medium 8–12 months). The medium follow up was 1 to 3 years Figs. 3 and 4.

Discussion

Recurrent RRP is a rare condition occurring in both children and adults, with 2-fold more often juvenile-onset. The course of the disease is diverse, ranging from single lesions limited to one location to disseminated lesions present in the upper respiratory tract. The prognosis for recovery for patients suffering from laryngeal papillomas is good due to the fact that papillomas are benign lesions. In some cases, however, their excessive growth may lead to laryngeal obstruction and the need to perform a tracheostomy. It should also be remembered that there is a slight risk of about 1–2 % conversion of benign papillomas into squamous cell carcinoma of the larynx [11].

In the preoperative qualification of the patient, it is extremely important to perform the VLS examination by an experienced otolaryngologist or phoniatician. Exact preparation of the patient for the procedure allows for planning the appropriate extent of microsurgical treatment and set CO2 laser parameters. Moreover in selected cases also the use of adjuvant therapy, e.g. simultaneous administration of Cidofovir is advisable [8–10].

The standard treatment method for RPP depends on several laser ablation due to the recurrent nature. In various studies, the usual CO2 laser power used to remove papillomas ranges from 2 to 30 Watts [12,13]. In our group of patients the average power of the CO2 laser used to remove papillomas ranged from 2 to 4 Watts. Among patients with recurrence of laryngeal papillomas, we used neoadjuvant therapy in the form of intralesional injections of Cidofovir for each subsequent procedure. The standard volume of drug administered once is 2–3 ml at a dose of 75 mg/ml always remembering that the total dose is less than 3 mg/kg (Broekema and Dikkers, 2007 [14]).

After the procedure, none of our patients required urgent intervention related to postoperative complications such as postoperative bleeding or laryngeal dyspnea [15]. The use of Cidofovir is not associated with increased risk of significant complications. In our group of patient we do not observe the side effects enlisted by Broekema and Dikkers [14].

In our results the recurrence rate was 52 %, which corresponds to studies in other centers (Castillo, 2010 [16]; Pia, 1997 [17]). However, it should be remembered that due to the nature of the disease, recurrence of laryngeal papillomas is common (Mesoella, 2006 [18]).

In the treatment of laryngeal papillomas, apart from surgical treatment and local administration of Cidofovir, the use of bevacizumab (Avastin) treatment and the possibility of vaccination against the HPV virus should also be mentioned. Bevacizumab is the vascular endothelial growth factor (VEGF) binding antibody which has an angiogenesis-inhibiting effect which inhibits tumor growth and is effective

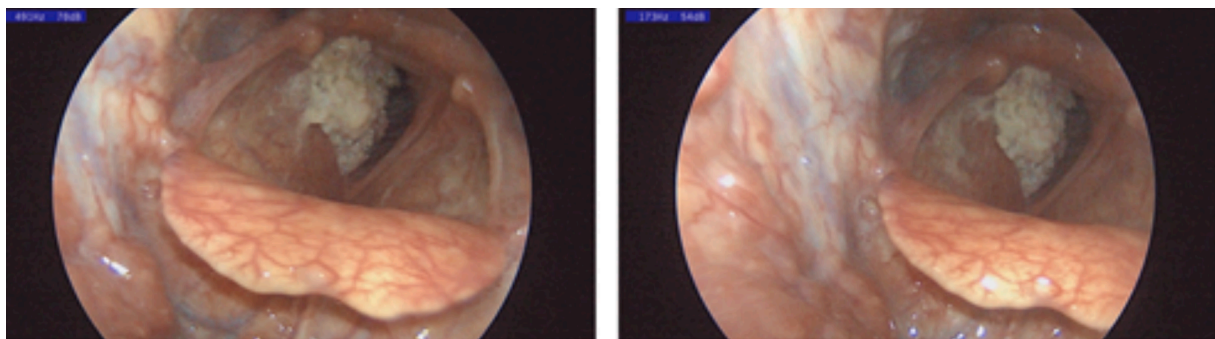


Fig. 1. Patient A – pre-operative VLS examination.

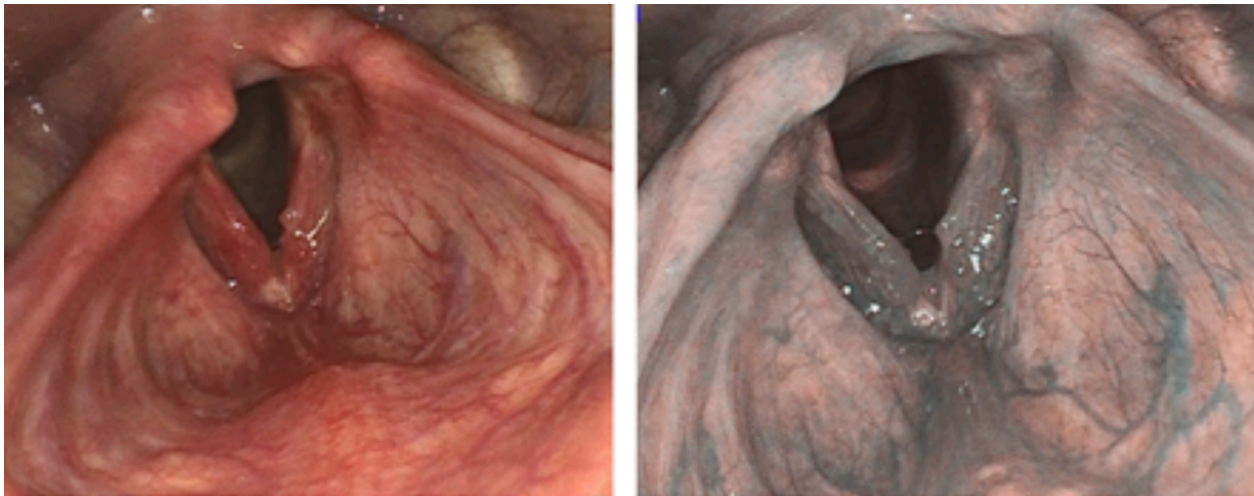


Fig. 2. Patient B – pre operative VLS examination.

Table 1
Number of patients depending on the location of the lesion.

Papillomas localization	Number of patients
Vocal cord	15
Lower Pharynx	4
Epiglottis	3
Vestibular fold	2
Aryepiglottic fold	1
Diffuse lesions	6

treatment options for severe RRP [19] HPV vaccination in RRP has a beneficial therapeutic effect by preventing the formation of new papillomas and immunization may prevent a spread of the infection. [20] After completing the treatment, we also recommend that patients should be vaccinated against the HPV virus [21].

The main goals of RPP treatment are to relieve airway obstruction, improve voice quality, and facilitate remission. None of our patients required tracheostomy to unblock the airway, which improved the quality of life of patients with laryngeal papillomas [22,23]. We have shown that simultaneous microsurgery with adjuvant therapy of Cidofovir allows for a significant reduction in the number of surgical interventions and a cure effect is available [24,25].

Conclusion

Laryngeal microsurgery with a CO2 laser is an effective method of treating patients with laryngeal papillomatosis. Complementing surgical treatment with adjuvant administration of antiviral drugs, e.g. Cidofovir, significantly increases the effectiveness of the therapy and reduces the number of surgical interventions. Intraoperative administration of Cidofovir allowed for the reduction of the disease in 50 % of people with diagnosed recurrence, which eliminated the need to perform further microsurgical procedures. As authors, we are aware that the research group is not numerous, but we are still conducting prospective research on CO2 laser microsurgery with local administration of Cidofovir in selected cases.

CRediT authorship contribution statement

Paweł Solarz: Methodology. **Hanna Mackiewicz-Nartowicz:** Investigation. **Anna Sinkiewicz:** Investigation. **Paweł Burduk:** Methodology.

Declaration of competing interest

The authors declare that they have no known competing financial

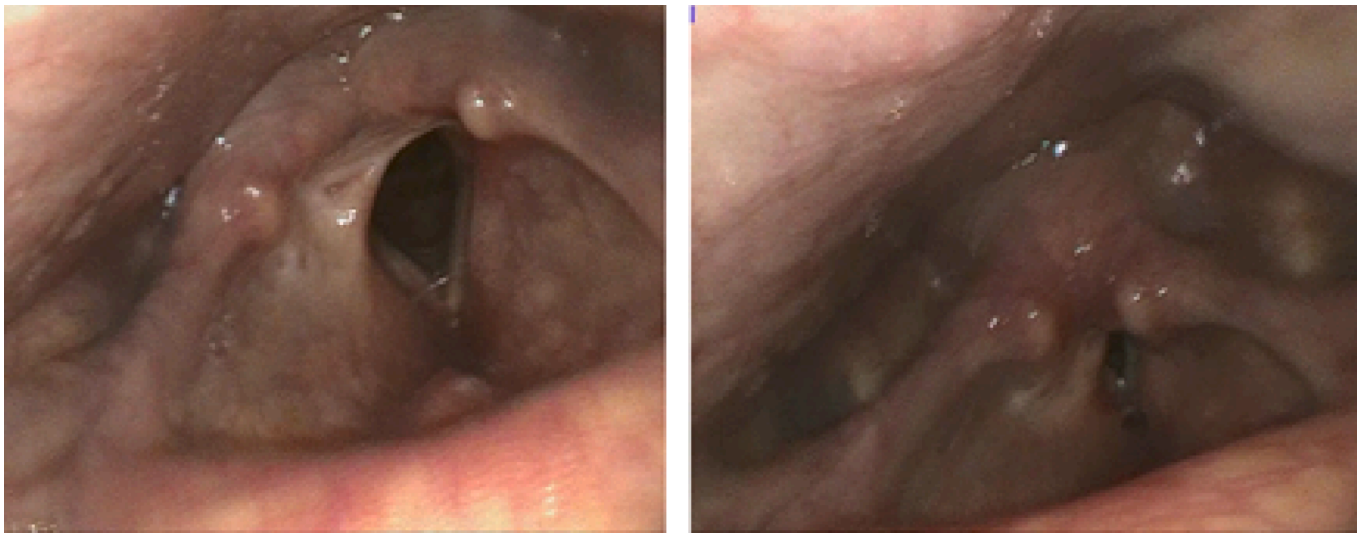


Fig. 3. Patient A – VLS examination 3 months after surgery.

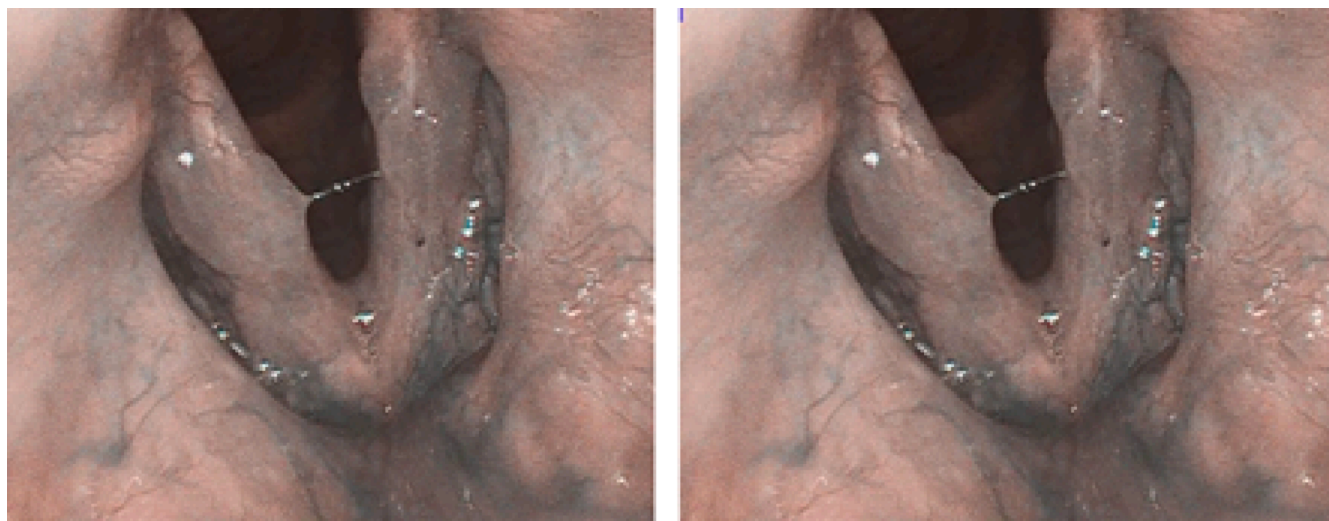


Fig. 4. Patient B – VLS examination 2 months after surgery.

interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

References

- [1] Mohamed Ouda Amr, Adel Elsbagh Ahmed, Mohamed Elmakaty Ibrahim, Gupta Ishita, Vranic Semir, Al-Thawadi Hamda, et al. HPV and recurrent respiratory papillomatosis: a brief review <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/11/1279/html>.
- [2] Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346993/>.
- [3] Parker LA, Kunduk M, Blouin D, Adkins L, Andrew J. McWhorter voice outcomes following multiple surgeries for recurrent respiratory papillomatosis. *J Voice* 2020; 34(5):791–8. ISSN 0892–1997. <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.02.004>.
- [4] Piersiala K, Klimza H, Jackowska J, Majewska A, Wierzbicka M. Narrow band imaging in transoral laser microsurgery (TLM) in moderately advanced (T2, T3) glottic cancer. *Polish J Otolaryngol* 2018;72(5):17–23. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0486>.
- [5] Lee JH, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis: pathogenesis to treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;13(6):354–9. <https://doi.org/10.1097/01.moo.0000186205.91332.46>. PMID: 16282764.
- [6] Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrk L. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2018;3(1):22–34. 10.1002/lio2.132. PMID: 29492465; PMCID: PMC5824106.
- [7] Abdullah B, Rasid NSA, Lazim NM, et al. Ni endoscopic classification for Storz Professional Image Enhancement System (SPIES) endoscopy in the detection of upper aerodigestive tract (UADT) tumours. *Sci Rep* 2020;10:6941. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64011-6>.
- [8] Rivera GA, Morell F. Laryngeal papillomas. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562327/>.
- [9] Wierzbicka Małgorzata, Jackowska Joanna, Bartochowska Anna, Józefiak Agata, Szyfter Witold, Kędzia Witold. Effectiveness of cidofovir intralesional treatment in recurrent respiratory papillomatosis <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149670/>.
- [10] Ameloti Melissa, Avelino Gomes, Campos Domingues Teixeira Zaiden Tallyta, Oliveira Gomes Raquel. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141682/>.
- [11] Ribeiro El-Achkar VN, Duarte A, Pinto Saggiore F, De Mello Filho FV, León JE, Ribeiro-Silva A, et al. Squamous cell carcinoma originating from adult laryngeal papillomatosis. Case Report and Review of the Literature *Case Rep Otolaryngol* 2018. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313995/>.
- [12] Seung Hoon Woo, Phil-Sang Chung, Sang Joon Lee. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis using laser and available adjuvant therapies *Med Lasers* 2020; 9(2): 126–133 <https://doi.org/10.25289/ML.2020.9.2.126>.
- [13] Yang J, Xie Z, Seyler BC. Comparing KTP and CO₂ laser excision for recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review. *Laryngoscope Invest Otolaryngol* 2022;7(4):970–81. 10.1002/lio2.871. PMID: 36000042; PMCID: PMC9392380. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9392380/#lio2871-bib-0043>.
- [14] Broekema FI, Dikkers FG. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:871–9. 10.1007/s00405-008-0658-0 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441494/>.
- [15] Chiesa Estomba CM, Reinoso FA, Velasquez AO, Fernandez JL, Conde JL, Hidalgo CS. Complications in CO₂ laser transoral microsurgery for larynx carcinomas. *Int Arch Otorhinolaryngol*. 2016 Apr;20(2):151–5. doi: 10.1055/s-0035-1569145. Epub 2015 Dec 8. PMID: 27096020; PMCID: PMC4835325. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27096020/>.
- [16] Carmen Gutiérrez Castillo, Enrique Moneris García, María Dolores Duran, Manuela Sancho Mestre, Juan Ramón Gras, Papillomas & laryngeal papillomatosis. Treatment with CO₂ laser surgery. Our experience over 15 years *Acta Otorrinolaringologica (English Edition)*, Volume 61, Issue 6, 2010 <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2173573510700788>.
- [17] Pia F, Aluffi P, Policarpo M, Pisani P. Il trattamento laser CO₂ della papillomatosi laringea [CO₂ laser treatment in laryngeal papillomatosis]. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 1997 Dec;17(6):425–9. Italian. PMID: 9658628. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9658628/>.
- [18] Mesolella M, Motta G, Laguardia M, Galli V. Papillomatosis of the larynx: treatment with CO₂ laser. *B-ENT* 2006;2(2):51–4. PMID: 16910287. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16910287/>.
- [19] Pogoda L, Zyljan F, Smeeing DPJ, Dikkers FG, Rinkel RNP. Bevacizumab as treatment option for recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2022 Sep;279(9):4229–40. <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07388-6>. Epub 2022 Apr 24. PMID: 35462578; PMCID: PMC9363326.
- [20] Mauz PS, Schäfer FA, Iftner T, Gonser P. HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis - a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis* 2018;18(1):343. 10.1186/s12879-018-3260-0. PMID: 30041619; PMCID: PMC6057057.
- [21] Goon P, Sauzet O, Schuermann M, Oppel F, Shao S, Scholtz LU, et al. Recurrent Respiratory Papillomatosis (RRP)-Meta-analyses on the use of the HPV vaccine as adjuvant therapy. *npj Vaccines* 2023;8(1):49. 10.1038/s41541-023-00644-8. PMID: 37005390; PMCID: PMC10067830. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10067830/>.
- [22] Phookan J, Talukdar R. A Study on Quality of Life in Post-tracheostomised Patients. *Indian. J Otolaryngol Head Neck Surg* 2023 Jun;75(2):848–56. <https://doi.org/10.1007/s12070-023-03511-z>. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36817016; PMCID: PMC9913029. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9913029/>.
- [23] Pandian V, Bose S, Miller C, Schiavi A, Feller-Kopman D, Bhatti N, et al. Exploring quality of life in critically ill tracheostomy patients: a pilot study. *ORL Head Neck Nurs* 2014;32(1):6–8:10–3. PMID: 24724343. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24724343/>.
- [24] Tran MN, Galt L, Bashirzadeh F. Recurrent respiratory papillomatosis: the role of cidofovir. *Respirol Case Rep* 2018;6(8). 10.1002/rcr2.371. PMID: 30302253; PMCID: PMC6167758. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167758/> e00371.
- [25] Wilson William R, Robert Hashemiyou MD, Andrew Hawrych MD. MD Intralesional cidofovir for recurrent laryngeal papillomas: Preliminary report <http://s://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/014556130007900407>.

Wstęp:

Nawracająca brodawczakowatość układu oddechowego (RRP - Recurrent respiratory papillomatosis) to stan chorobowy, w którym występuje łagodny rozrost nabłonka nazywany brodawczakiem. Choć histologicznie zmiany te nie wykazują cech złośliwości, ich niekontrolowany, egzofityczny rozrost w obrębie krtani prowadzi do postępującej chrypki, duszności, a w skrajnych przypadkach – do całkowitej niedrożności dróg oddechowych zagrażającej życiu. Ze względu na swój nawrotowy przebieg RPP stanowi jedno z najtrudniejszych wyzwań współczesnej otolaryngologii.

Przyczyną procesu patologicznego jest przewlekłe zakażenie nabłonka nieonkogennymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (Human Papilloma Virus - HPV), zwłaszcza typami 6 i 11 [1-3]. Rozrost występuje najczęściej w miejscu przejścia jednej formy nabłonka w drugi - stąd dominującą lokalizacją zmian w obrębie górnych dróg oddechowych jest głośnia gdzie nabłonek wielowarstwowy płaski charakterystyczny dla górnych dróg oddechowych przechodzi w nabłonek wielorzędowy walcowaty wyściełający dolne drogi oddechowe [4].

Można wyróżnić dwa główne typy brodawczakowatości krtani w zależności od wieku zachorowania:

- typ młodzieńczy występujący z częstotliwością 0.75 – 4/100.000 osób; forma bardziej agresywna cechująca mnogie zmiany z większym ryzykiem nawrotu.
- typ dorosły występujący z częstotliwością 2 /100.000 osób; forma mniej agresywna w swoim przebiegu jednak posiadająca ryzyko transformacji złośliwej w kierunku raka płaskonabłonkowego krtani szacowaną na około 2 % przypadków [5-7].

Diagnostyka brodawczaków krtani opiera się na połączeniu oceny klinicznej, nowoczesnych technik obrazowania oraz weryfikacji histopatologicznej.

Podstawowym badaniem pozwalające na uwidocznienie egzofitycznych zmian o różowym lub białym zabarwieniu, najczęściej zlokalizowanych na fałdach głosowych jest badanie videostroboskopowe połączone z obrazowaniem wąskopasmowym (NBI). Jest to metoda, która dzięki wykorzystaniu odpowiedniej długości i filtrów fal świetlnych uwidocznia neoangiogenezę, a tym samym unaczynienie zmiany. Pozwala to na precyzyjne odróżnienie

brodawczaka od zdrowej tkanki oraz wczesne wykrycie cech dysplazji lub transformacji nowotworowej [8,9].

Kolejnym zabiegiem wykonywanym w diagnostyce RPP jest mikrolaryngoskopia bezpośrednia wykonywana w znieczuleniu ogólnym. Umożliwia dokładną ocenę rozległości zmian w powiększeniu mikroskopu operacyjnego lub egzoskopu oraz pobranie tkanki do badania histopatologicznego będącym jedyną metodą dającą ostateczne rozpoznanie.

Prawdziwym wyzwaniem w leczeniu tej jednostki chorobowej jest jej nieprzewidywalność oraz tendencja do uporczywych, wielokrotnych nawrotów. Dla pacjenta RRP oznacza nie tylko walkę o głos, ale przede wszystkim konieczność poddawania się dziesiątkom, a czasem setkom zabiegów operacyjnych w ciągu całego życia [10,11]. Ta „szyfrowa praca” chirurga, polegająca na usuwaniu mas brodawczakowatych, rzadko prowadzi do pełnego wyleczenia, gdyż wirus HPV potrafi bytować w formie utajonej w zdrowym pozornie nabłonku, stanowiąc stałe źródło nowych zmian.

Leczenie nawracającej brodawczakowości krtani obejmuje leczenie chirurgiczne, gdzie możemy wyróżnić klasyczną „zimną” mikrofonochirurgię (dostęp przez mikropląt, mikrokleszczyki), mikrochirurgię laserową krtani (z użyciem lasera CO₂, lasera diodowego) oraz chirurgię z użyciem noża ssąco – obrotowego [12-15]. Podstawowymi zadaniami leczenia chirurgicznego jest utrzymanie drożności dróg oddechowych bez konieczności wykonania tracheotomii, uzyskanie optymalnych warunków czynnościowych w odniesieniu do jakości głosu i połykania oraz minimalizacja prawdopodobieństwa powikłań pooperacyjnych i wznowy procesu chorobowego.

Współczesna medycyna dąży więc do wyjścia poza ramy samej mechanicznej cytoredukcji. Poszukiwanie skutecznych metod adiuwantowych, takich jak farmakoterapia modulująca cykl komórkowy czy odpowiedź immunologiczną, staje się kluczowym elementem strategii terapeutycznej. Zrozumienie subtelnej interakcji między wirusem a odpornością gospodarza otwiera nową kartę w leczeniu RRP, dając nadzieję na zmianę naturalnego przebiegu tej wyniszczającej choroby i przywrócenie pacjentom drożności górnych dróg oddechowych oraz komunikacji werbalnej [16,17].

Terapia RRP wymaga podejścia hybrydowego, łączącego precyzyjną cytoredukcję chirurgiczną z farmakoterapią wspomagającą [2,18-22]. Choć mikrolaryngoskopia z użyciem

lasera CO₂ lub mikrodebridera pozostaje „złotym standardem” w udrożnianiu dróg oddechowych, wysoki odsetek nawrotów (szacowany w literaturze na 60-90%) wymusza poszukiwanie skutecznych adiuwantów [23-25]. Zgodnie z obserwacjami, sama chirurgia nie eliminuje utajonego zakażenia wirusem HPV z marginesów zdrowej tkanki, co tłumaczy szybką proliferację zmian u pacjentów z agresywnym przebiegiem choroby [26].

Ze względu na wirusową etiologię brodawczaków, leki hamujące namnażanie wirusów lub szczepionki mogą być z powodzeniem stosowane jako uzupełnienie leczenia chirurgicznego [27]. Jednym z najczęściej stosowanych oraz bezpiecznych leków w iniekcjach śródnamionkowych jest dwuwodnian 1-[(S)-3-hydroksy-2-(fosfonometoksy)propylo]cytozyny (HPMPC) znany pod handlową nazwą Cydofovir [28-31]. Jego działanie polega na inkorporacji leku do łańcucha DNA wirusa powodując hamowanie procesu polimeryzacji wirusowego DNA, a tym samym jego replikacji. Zakażenie HPV powoduje miejscowy stan zapalny, w którym głównymi komórkami odpowiedzi immunologicznej są limfocyty CD 4+ i CD 8+ [32,33]. Barwienie immunohistochemiczne na obecność wyżej wymienionych glikoprotein w połączeniu z oceną ilości regulatorów cyklu komórkowego (białek p16, p53, p63 i Ki-67) stanowią zatem doskonałą metodę oceny odpowiedzi na działanie leków przeciwwirusowych w zakażonej tkance.

Warto nadmienić także, że niektórzy badacze proponują zastosowanie bevacizumabu – przeciwciała wiążącego czynnik wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) jako obiecujący lek hamujący angiogenezę, który może ograniczyć progresję brodawczaków [18].

Cel pracy:

Celem pracy była ocena skuteczności mikrochirurgii laserowej krtani w przypadku pacjentów z nawracającą brodawczakowatością górnych dróg oddechowych w połączeniu z adjuwantową miejscową podażą leku Cydofovir. Dodatkowo ocenie poddano wpływ leku na immunomodulację oraz cykl komórkowy komórek nabłonka i podścieliska w u osób z nawrotem choroby.

Problemy badawcze:

Standardem postępowania u chorych z nawracającą brodawczakowatością krtani jest mikrochirurgiczne wycięcie zmian brodawczakowatych przy użyciu lasera CO₂, jednak nawet

najstaranniej wykonana procedura przez doświadczonego chirurga nie jest w stanie zapewnić pełnego sukcesu terapeutycznego. W związku z powyższym, aby zredukować ryzyko nawrotu oraz zmniejszyć ryzyko transformacji złośliwej badacze na całym świecie poszukują możliwości terapii adjuwantowej. Przeprowadzone dotąd badania nie definiują złotego standardu dla leczenia adjuwantowego stąd zasadne było przeprowadzenie badań w tym zakresie w celu pogłębienia wiedzy medycznej. Analizie poddano skuteczność mikrochirurgii laserowej krtani oraz możliwość molekularnego oddziaływania na przebieg choroby poprzez immunomodulację i regulację cyklu komórkowego dzięki adjuwantowemu podaniu przeciwwirusowego leku Cydofovir w iniekcjach śród nabłonkowych.

Problemy badawcze podjęte w niniejszej pracy:

1. Czy miejscowe podanie Cydofoviru podczas przeprowadzenia zabiegu mikrochirurgii krtani laserem CO₂ poprawia efektywność zabiegu i redukuje ryzyko nawrotu choroby.
2. Czy zastosowanie leku Cydofovir w nawracającej brodawczakowości krtani wpływa immunomodulująco na proces zapalny i regulację cyklu komórkowego w nabłonku osób z nawracającą brodawczakowością krtani.

Hipotezy badawcze:

Na podstawie analizy problemów badawczych postawiono następujące hipotezy badawcze:

1. Zastosowanie mikrochirurgii krtani laserem CO₂ wraz z miejscową podażą leku Cydofovir wpływa na ryzyko nawrotu brodawczaka krtani.
2. Podaż leku Cydofovir wpływa na reakcję zapalną oraz proliferację komórek nabłonka u osób z rozpoznaną brodawczakowością krtani.

Podsumowanie:

W nawracającej brodawczakowości krtani zagadnienie kontrolowania choroby oraz zmniejszenie ryzyka jej nawrotu należą do głównych obszarów badań. Z racji natury procesu chorobowego i niejednokrotnie konieczności przeprowadzenia kilkudziesięciu zabiegów mikrochirurgii krtani u jednego pacjenta pożądane jest opracowanie schematu leczenia pozwalającego na uniknięcie niekorzystnych konsekwencji zdrowotnych oraz ekonomicznych związanych z RPP.

W diagnostyce nawracających brodawczaków krtani niezwykle ważne jest, aby tradycyjne badanie laryngoskopowe uzupełniać o endoskopię z obrazowaniem wąskopasmowym. NBI pozwala na precyzyjną ocenę unaczynienia (neoangiogenezy) zmian, co pomaga odróżnić łagodne brodawczaki od potencjalnie złośliwych transformacji oraz precyzyjnie wyznaczyć granice cięcia chirurgicznego.

W badanej grupie pacjentów aż 48% wymagało powtarzanych interwencji, a 33% musiało przejść zabieg trzy lub więcej razy, co uzasadnia konieczność stosowania terapii wspomagających u pacjentów z agresywnym przebiegiem choroby.

Mikrochirurgia krtani przy użyciu lasera CO₂ jest skuteczną metodą leczenia pacjentów z brodawczakowością krtani, a w połączeniu z miejscowym podaniem leku Cydofovir pozwala na redukcję nawrotu choroby nawet o 50% eliminując potrzebę przeprowadzania kolejnych zabiegów. Podanie leku w podstawę brodawczaka oraz bezpośrednio do otaczającego brodawczaka zdrowego nabłonka redukuje proces zapalny (oceniany poprzez oznaczenie CD8+ aktywowanych limfocytów T) oraz proliferację komórek (ocenianą poprzez badanie ekspresji białka p53 i p63 oraz markera proliferacji Ki-67) redukując tym samym ryzyko nawrotu procesu chorobowego.

Ponadto w przebiegu badań stwierdzono, że na przebieg choroby ma także wpływ palenie tytoniu przez chorego. U pacjentów palących ekspresja białka p53 oraz p16 w podścielisku oraz p16 w nabłonku było znacząco wyższe niż u osób niepalących – co powodowało, iż byli oni bardziej narażeni na agresywny przebieg choroby [34,35].

Zaprezentowane prace pozwalają zoptymalizować strategię leczenia chorych na nawracającą brodawczakowość krtani. Precyzyjne wykonanie zabiegu mikrochirurgii krtani wraz z adjuwantową podażą Cydofoviru pozwala na znaczące wydłużenie czasu między kolejnymi zabiegami, co radykalnie poprawia jakość życia pacjentów z RRP.

Wnioski:

1. Mikrochirurgia laserowa krtani jest efektywną metodą leczenia pacjentów z nawracającą brodawczakowością krtani.
2. Jednoczasowe miejscowe podanie leku Cydofovir podczas zabiegu mikrochirurgii krtani redukuje ryzyko nawrotu choroby w 50% przypadków.

3. Miejscowe stosowanie Cydofoviru redukuje reakcję zapalną w tkankach oraz zmniejsza proliferację komórek nabłonka redukując ryzyko nawrotu brodawczaka.
4. Osoby palące tytoń są narażone na bardziej agresywny przebieg choroby.

Rozprawa doktorska pt.

Ocena skuteczności miejscowego leczenia przeciwwirusowego u chorych z nawracającą brodawczakowatością krtani poddanych zabiegom mikrochirurgii laserowej.

Streszczenie:

Nawracająca brodawczakowatość układu oddechowego (RRP) to choroba polegająca na łagodnym, lecz nawracającym rozroście brodawczaków w obrębie krtani, wywołanym przewlekłą infekcją nieonkogennymi typami wirusa HPV (głównie typy 6 i 11). Objawia się ona chrypką, dusznością, a w ciężkich przypadkach może prowadzić do zagrożenia życia z powodu niedrożności dróg oddechowych. RRP jest trudnym wyzwaniem klinicznym ze względu na tendencję do licznych nawrotów.

Diagnostyka opiera się na badaniu videostroboskopowym z wykorzystaniem obrazowania wąskopasmowego (NBI), które uwidacznia unaczynienie zmian, oraz na mikrolaryngoskopii z pobraniem tkanki do badania histopatologicznego. Leczenie polega głównie na mikrochirurgicznym usuwaniu zmian z użyciem lasera CO₂ lub innych technik, z celem zachowania drożności dróg oddechowych i poprawy funkcji głosu i połykania. Ze względu na wysoką częstość nawrotów klinicyści stosują także terapie adiuwantowe, w tym miejscowe podawanie przeciwwirusowego leku Cydofovir, który hamuje replikację wirusa i moduluje odpowiedź immunologiczną. Istnieją także badania nad stosowaniem bevacizumabu, który hamuje angiogenezę i może ograniczać postęp choroby.

Cel pracy:

Celem pracy była ocena skuteczności mikrochirurgii laserowej krtani w przypadku pacjentów z nawracającą brodawczakowatością górnych dróg oddechowych w połączeniu z adjuwantową miejscową podażą leku Cydofovir. Dodatkowo ocenie poddano wpływ leku na immunomodulację oraz cykl komórkowy komórek nabłonka i podścieliska w u osób z nawrotem choroby.

Materiał i metody:

Badanie obejmowało pacjentów z nawrotową brodawczakowością dróg oddechowych (RRP) leczonych w latach 2019–2023 w Klinice Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej i Chirurgii Szczękowo – Twarzowej Szpitala Uniwersyteckiego im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy. Analizowano dwie grupy: 24 pacjentów poddanych ocenie immunohistochemicznej oraz 31 pacjentów objętych badaniem prospektywnym. Kwalifikacja przedoperacyjna opierała się na standardowym badaniu laryngologicznym oraz videostroboskopii, a także endoskopii wykonywanej bezpośrednio przed zabiegiem.

Najczęstszą lokalizacją zmian były fałdy głosowe, rzadziej nagłośnia i inne struktury krtani; u części chorych obserwowano zmiany wieloogniskowe. Leczenie obejmowało mikrochirurgiczne usunięcie brodawczaków z użyciem lasera CO₂, a w przypadkach nawrotów stosowano dodatkowo iniekcje Cydofoviru (150–225 mg).

Materiał tkankowy poddano analizie immunohistochemicznej z wykorzystaniem przeciwciał (m.in. CD4, CD8, p16, p53, p63, Ki-67). Ekspresję oceniano półilościowo metodą H-score. Analizy statystyczne obejmowały testy nieparametryczne, analizę korelacji oraz modele regresji Coxa, przy poziomie istotności $p < 0,05$.

Wyniki:

W nawracającej brodawczakowości krtani kluczowe jest kontrolowanie choroby i ograniczenie nawrotów, szczególnie że pacjenci często wymagają wielu zabiegów. Diagnostykę należy rozszerzyć o endoskopię NBI, która umożliwia dokładną ocenę unaczynienia i granic zmian.

W badanej grupie 48% pacjentów wymagało powtarzanych interwencji, a 33% przeszło ≥ 3 zabiegi, co wskazuje na potrzebę terapii wspomagających. Mikrochirurgia laserem CO₂ w połączeniu z miejscowym podaniem Cydofoviru zmniejsza ryzyko nawrotu nawet o 50%. Terapia ta ogranicza stan zapalny (CD8+) oraz proliferację komórek (p53, p63, Ki-67).

Palenie tytoniu wpływa na cięższy przebieg choroby – u palaczy obserwowano wyższą ekspresję p53 i p16. Zastosowanie mikrochirurgii z adjuwantowym Cydofovirem wydłuża odstępy między zabiegami i poprawia jakość życia pacjentów.

Wnioski:

1. Mikrochirurgia laserowa krtani jest efektywną metodą leczenia pacjentów z nawracającą brodawczakowatością krtani.
2. Jednoczesowe miejscowe podanie leku Cydofovir podczas mikrochirurgii krtani redukuje ryzyko nawrotu choroby w 50% przypadków.
3. Miejscowe stosowanie Cydofoviru redukuje reakcję zapalną w tkankach oraz zmniejsza proliferację komórek nabłonka redukując ryzyko nawrotu brodawczaka.
4. Osoby palące tytoń są narażone na bardziej agresywny przebieg choroby.

Doctoral dissertation entitled

Evaluation of the effectiveness of local antiviral treatment in patients with recurrent laryngeal papillomatosis undergoing laser microsurgery.

Summary:

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a condition characterized by benign but recurrent growth of papillomas in the larynx, caused by chronic infection with non-oncogenic types of HPV (mainly types 6 and 11). Disease manifests with hoarseness, breathing difficulties, and in severe cases, life-threatening airway obstruction. RRP poses a clinical challenge due to its high tendency for recurrence.

Diagnosis relies on videostroboscopy combined with Narrow Band Imaging (NBI), which highlights lesion vascularization, as well as direct microlaryngoscopy with biopsy for histopathological confirmation. Treatment primarily involves microsurgical removal of lesions using CO₂ laser or other methods, aiming to maintain airway patency and preserve voice and swallowing function. Due to frequent recurrences, adjuvant therapies are used, including local administration of the antiviral drug Cidofovir, which inhibits viral replication and modulates immune response. Research is also exploring the use of bevacizumab, an anti-angiogenic agent, to limit disease progression.

Objective of the study:

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of laser microsurgery of the larynx in patients with recurrent respiratory papillomatosis of the upper airway, combined with adjuvant local administration of the drug Cidofovir. Additionally, the study assessed the impact of the drug on immunomodulation and the cell cycle of epithelial and stromal cells in individuals with disease recurrence.

Materials and Methods:

The study included patients with recurrent respiratory papillomatosis (RRP) treated between 2019 and 2023 at the Department of Otolaryngology, Laryngological Oncology and

Maxillofacial Surgery, Dr. Jan Bizieli University Hospital in Bydgoszcz. Two groups were analyzed: 24 patients who underwent immunohistochemical evaluation and 31 patients included in a prospective study. Preoperative qualification was based on a standard ENT examination, videostroboscopy, and endoscopy performed immediately prior to surgery.

The most common localization of lesions was the vocal cords, followed by the epiglottis and other laryngeal structures; in some patients, multifocal lesions were observed. Treatment involved microlaryngoscopic removal of papillomas using a CO₂ laser, while in recurrent cases, additional cidofovir injections (150–225 mg) were administered.

Tissue samples were subjected to immunohistochemical analysis using antibodies including CD4, CD8, p16, p53, p63, and Ki-67. Expression was assessed semi-quantitatively using the H-score method. Statistical analyses included nonparametric tests, correlation analysis, and Cox regression models, with $p < 0.05$ considered statistically significant.

Results:

In recurrent laryngeal papillomatosis, disease control and reduction of recurrence are crucial, especially since patients often require multiple procedures. Diagnostics should be complemented with NBI endoscopy, which allows precise assessment of vascularization and lesion margins.

In the studied group, 48% of patients required repeated interventions, and 33% underwent ≥ 3 procedures, highlighting the need for adjuvant therapies. CO₂ laser microsurgery combined with local administration of Cidofovir reduces recurrence risk by up to 50%. This therapy decreases inflammation (CD8+) and cell proliferation (p53, p63, Ki-67).

Smoking negatively affects disease course—smokers showed higher expression of p53 and p16. The combination of microsurgery with adjuvant Cidofovir prolongs intervals between procedures and improves patients' quality of life.

Conclusions:

1. Laser microsurgery of the larynx is an effective method for treating patients with recurrent laryngeal papillomatosis.

2. Simultaneous local administration of the drug Cidofovir during laryngeal microsurgery reduces the risk of disease recurrence in 50% of cases.
3. Local use of Cidofovir reduces inflammatory response in tissues and decreases epithelial cell proliferation, thereby lowering the risk of papilloma recurrence.
4. Tobacco smokers are at risk of a more aggressive course of the disease.

Bibliografia:

1. Ouda AM, Elsabagh AA, Elmakaty IM, Gupta I, Vranic S, Al-Thawadi H, Al Moustafa AE. HPV and Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Brief Review [Internet]. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/11/1279/htm>
2. Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, Turchetta R, Pagliuca G, de Vincentiis M. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of Cidofovir [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4346993/>
3. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008 Jul;118(7):1236-47. doi:10.1097/MLG.0b013e31816a7135. PMID:18496162.
4. Lee JH, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis: pathogenesis to treatment [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16282764/>
5. Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrk L. Immunological tolerance of low-risk HPV in recurrent respiratory papillomatosis [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6954675/>
6. Powell SF, Vu L, Spanos WC, Pyeon D. The Key Differences between Human Papillomavirus Positive and Negative Head and Neck Cancers: Biological and Clinical Implications [Internet]. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/20/5206/htm>
7. Ribeiro El-Achkar VN, Duarte A, Pinto Saggioro F, De Mello Filho FV, León JE, Ribeiro-Silva A, Kaminagakura E. Squamous Cell Carcinoma Originating from Adult Laryngeal Papillomatosis [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6313995/>
8. Piersiala K, Klimza H, Jackowska J, Majewska A, Wierzbicka M. Narrow band imaging in transoral laser microsurgery (TLM) in moderately advanced (T2, T3) glottic cancer [Internet]. doi:10.5604/01.3001.0012.0486 Available from: <https://doi.org/10.5604/01.3001.0012.0486>
9. Abdullah B, Rasid NSA, Lazim NM, Volgger V., Betz CS, Mohammad ZW & Hassan NFHN . Ni endoscopic classification for SPIES endoscopy [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-64011-6>

10. Parker LA, Kunduk M, Blouin D, Adkins L, McWhorter AJ. Voice Outcomes Following Multiple Surgeries for Recurrent Respiratory Papillomatosis [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2019.02.004>
11. Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrka L. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29492465/>
12. Chiesa Estomba CM, Reinoso FA, Velasquez AO, Fernandez JL, Conde JL, Hidalgo CS. Complications in CO₂ Laser Transoral Microsurgery [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27096020/>
13. Gutiérrez Castillo C, Monerris García E, Duran MD, Sancho Mestre M, Gras JR. Treatment with CO₂ laser surgery [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20965478/>
14. Pia F, Aluffi P, Policarpo M, Pisani P. CO₂ laser treatment in laryngeal papillomatosis [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9658628/>
15. Mesolella M, Motta G, Laguardia M, Galli V. Papillomatosis of the larynx: treatment with CO₂ laser [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16910287/>
16. Phookan J, Talukdar R. Quality of Life in Post-tracheostomised Patients [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9913029/>
17. Pandian V, Bose S, Miller C, Schiavi A, Feller-Kopman D, Bhatti N, Mirski M. Quality of life in critically ill tracheostomy patients [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24724343/>
18. Pogoda L, Ziylan F, Smeeing DPJ, Dikkers FGD, Rinkel RNPM. Bevacizumab as treatment option for recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review [Internet]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00405-022-07388-6>
19. Wierzbicka M, Jackowska J, Bartochowska A, Józefiak A, Szyfter W, Kędzia W. Effectiveness of cidofovir intralesional treatment in recurrent respiratory papillomatosis [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149670/>

20. Hoesli RC, Thatcher AL, Hogikyan ND, Kupfer RA. Evaluation of Safety of Intralesional Cidofovir for Adjuvant Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7018395/>
21. Ameloti M, Gomes A, Teixeira Zaiden TCD, Gomes RO. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24141682/>
22. Goon P, Sauzet O, Schuermann M, Oppel F, Shao S, Scholtz LU, Sudhoff H, Goerner M. Meta-analyses on HPV vaccine as adjuvant therapy [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10067830/>
23. Rivera GA, Morell F. Laryngeal Papillomas [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562327/>
24. Woo SH, Chung P-S, Lee SJ. Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis Using Laser [Internet]. Available from: <https://doi.org/10.25289/ML.2020.9.2.126>
25. Yang J, Xie Z, Seyler BC. Comparing KTP and CO₂ laser excision for RRP [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9392380/>
26. San Giorgi MRM, Dikkers FGD. Recurrent Respiratory Papillomatosis: >2 Entities. J Infect Dis. 2018 May 1;217(9):1504. doi:10.1093/infdis/jix674.
27. Mauz PS, Schäfer FA, Iftner T, Gonser P. HPV vaccination as preventive approach [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057057/>
28. Broekema FI, Dikkers FGD. Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2441494/>
29. Shehab N, Sweet BV, Hogikyan N. Cidofovir for the Treatment of Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Review of the Literature [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16006276/>
30. Tran MN, Galt L, Bashirzadeh F. Role of cidofovir in RRP [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6167758/>

31. Wilson WR, Hashemiyooun R, Hawrych A. Intralesional cidofovir for recurrent laryngeal papillomas [Internet]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10786384/>
32. Mertens B, Nogueira T, Stranska R, Naesens L, Andrei G, Snoeck R. Cidofovir is active against human papillomavirus positive and negative head and neck and cervical tumor cells by causing DNA damage as one of its working mechanisms [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5216943/>
33. Singh M, Thakral D, Rishi N, Kar HK, Mitra DK. Functional characterization of CD4 and CD8 T cell responses among human papillomavirus infected patients with ano-genital warts [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5510633/>
34. Schabath MB, Villa LL, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, Quiterio M, Giuliano AR. Smoking and Human Papillomavirus (HPV) Infection in the HPV in Men (HIM) Study [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3253903/>
35. Sinha P, Logan HL, Mendenhall WM. Human Papillomavirus, Smoking, and Head and Neck Cancer [Internet]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3154993/>

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA ETYKI BADAŃ NAUKOWYCH WYDZIAŁU LEKARSKIEGO
Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz

KEWL 21/2026

Bydgoszcz, 29.01.2026 r.

**Komisja Etyki Badań Naukowych Wydziału Lekarskiego
przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy**

na posiedzeniu w dniu 29.01.2026 r. przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

prof. dr hab. n. med. Paweł Burduk
Katedra Otolaryngologii, Foniatrii i Audiologii
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

z zespołem w składzie:

- lek. med. Paweł Solarz

w sprawie badania:

„Ocena skuteczności miejscowego podania leku przeciwwirusowego Cidofovir a chorych z rozpozną nawracającą hrodawczakownością krtani leczonych mikrochirurgią laserową krtani - badanie retrospektywne.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania Komisja podjęła:

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań w zakresie określonym we wniosku z uwzględnieniem uzyskania zgody osób badanych na przetwarzanie danych osobowych w celach naukowych, a w przypadku braku takiej zgody, analizowania jedynie danych zanonimizowanych, pozbawionych danych personalnych (zgodnie z RODO). Opinia obejmuje tylko dane z dokumentacji uczestników badania z okresu od 01.01.2019 r. do 31.12.2023 r.

Opinia obowiązuje od daty podjęcia uchwały (29.01.2026 r.) do końca 2026 r.

mgr Jacek Swobodziński

Przewodniczący Komisji

Otrzymuje:
prof. dr hab. n. med. Paweł Burduk
Katedra Otolaryngologii, Foniatrii i Audiologii
Collegium Medicum w Bydgoszczy UMK w Toruniu

Toruń, dnia 20.04.2026

Lek. Paweł Solarz

Klinika Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej

i Chirurgii Szczękowo – Twarzowej

Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w
Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

I: **Solarz P**, Bodnar M, Czech J, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, Szyłberg Ł, Borowczak J, Rutkiewicz P, Zwierz A, Burduk P. *Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study*. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

mój udział polegał na:

projektowaniu badania, przeprowadzeniu badań, interpretacji danych, przygotowaniu manuskryptu, przeglądzie literatury

II: **Solarz P**, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, Burduk P. *Results of CO2 laser surgery in laryngeal papillomatosis*. Oral Oncol. 2024 Nov;158:107004. doi: 10.1016/j.oraloncology.2024.107004. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39163742.

mój udział polegał na:

projektowaniu badania, przeprowadzeniu badań, analizie statystycznej, interpretacji danych, przygotowaniu manuskryptu, przeglądzie literatury


(podpis)

Toruń, dnia 20.04.2026

Prof. dr hab. n. med. Paweł Burduk
Katedra Otolaryngologii, Audiologii i Foniatrii
Collegium Medicum UMK w Toruniu

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w
Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

I: Solarz P, Bodnar M, Czech J, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, Szyłberg Ł, Borowczak J, Rutkiewicz P, Zwierz A, **Burduk P**. *Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study*. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

mój udział polegał na:

projektowaniu badania, przygotowaniu manuskryptu

II: Solarz P, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, **Burduk P**. *Results of CO2 laser surgery in laryngeal papillomatosis*. Oral Oncol. 2024 Nov;158:107004. doi: 10.1016/j.oraloncology.2024.107004. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39163742.

mój udział polegał na:

projektowaniu badania, przeprowadzeniu badań, interpretacji danych, przygotowaniu manuskryptu, przeglądzie literatury

Prof. dr hab. n. med.
Paweł Burduk
specjalista otolaryngolog
audiolog, foniatra



.....
(podpis)

Toruń, dnia 20.04.2026

Prof. dr hab. n. med. Anna Sinkiewicz
Katedra Otolaryngologii, Audiologii i Foniatrii
Collegium Medicum UMK w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w
Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

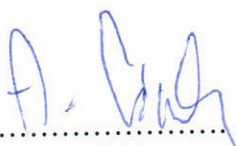
Niniejszym oświadczam, że w pracy:

I: Solarz P, Bodnar M, Czech J, Mackiewicz-Nartowicz H, **Sinkiewicz A**, Szyłberg Ł, Borowczak J, Rutkiewicz P, Zwierz A, Burduk P. *Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study*. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

mój udział polegał na:
przeglądzie literatury

II: Solarz P, Mackiewicz-Nartowicz H, **Sinkiewicz A**, Burduk P. *Results of CO2 laser surgery in laryngeal papillomatosis*. Oral Oncol. 2024 Nov;158:107004. doi: 10.1016/j.oraloncology.2024.107004. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39163742.

mój udział polegał na:
przeprowadzeniu badań, przeglądzie literatury


.....
(podpis)

Toruń, dnia 20.04.2026

Dr n. med. Hanna Mackiewicz – Nartowicz
Katedra Otolaryngologii, Audiologii i Foniatrii
Collegium Medicum UMK w Toruniu

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w
Toruniu**

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

I: Solarz P, Bodnar M, Czech J, **Mackiewicz-Nartowicz H**, Sinkiewicz A, Szyłberg Ł, Borowczak J, Rutkiewicz P, Zwierz A, Burduk P. *Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study*. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

mój udział polegał na:

przeprowadzaniu badań, przygotowaniu manuskryptu, przeglądzie literatury

II: Solarz P, **Mackiewicz-Nartowicz H**, Sinkiewicz A, Burduk P. *Results of CO2 laser surgery in laryngeal papillomatosis*. Oral Oncol. 2024 Nov;158:107004. doi: 10.1016/j.oraloncology.2024.107004. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39163742.

mój udział polegał na:

projektowaniu badania, przeprowadzeniu badań, przeglądzie literatury

.....
(podpis)

Toruń, dnia 20.04.2026

Dr hab. Magdalena Bodnar, prof. UMK

profesor uniwersytetu

Katedra Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w
Toruniu**

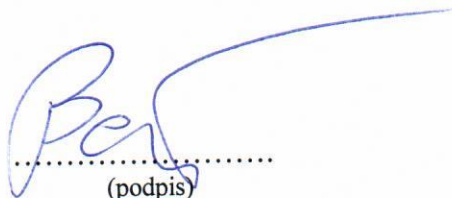
Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

I: Solarz P, **Bodnar M**, Czech J, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, Szyłberg Ł, Borowczak J, Rutkiewicz P, Zwierz A, Burduk P. *Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study*. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

mój udział polegał na:

projektowaniu badania, przeprowadzeniu badań, analizie statystycznej, interpretacji danych, przygotowaniu manuskryptu, przeglądzie literatury



(podpis)

Toruń, dnia 20.04.2026

Prof. dr hab. n. med. Łukasz Szyłberg

Katedra Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej

**Rada Dyscypliny Nauki Medycznej
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w
Toruniu**

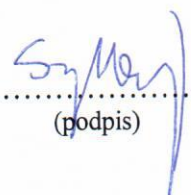
Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

I: Solarz P, Bodnar M, Czech J, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, **Szyłberg Ł**, Borowczak J, Rutkiewicz P, Zwierz A, Burduk P. *Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study*. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

mój udział polegał na:

projektowaniu badania, interpretacji danych


.....
(podpis)

Toruń, dnia 20.04.2026

Dr hab. Aleksander Zwierz, prof. UMK
profesor uniwersytetu
Katedra Otolaryngologii, Foniatrii i Audiologii

**Rada Dyscypliny Nauk Medycznych
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w
Toruniu**

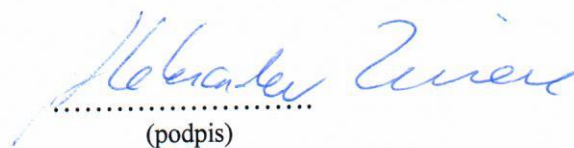
Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

I: Solarz P, Bodnar M, Czech J, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, Szyłberg Ł, Borowczak J, Rutkiewicz P, **Zwierz A**, Burduk P. *Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study*. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

mój udział polegał na:

przygotowaniu manuskryptu, przeglądzie literatury


.....
(podpis)

Toruń, dnia 20.04.2026

Lek. Joanna Czech

Klinika Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej

i Chirurgii Szczękowo – Twarzowej

Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

**Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w
Toruniu**

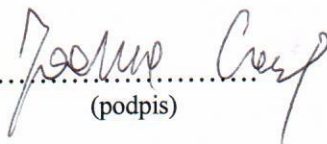
Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

I: Solarz P, Bodnar M, **Czech J**, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, Szyłberg Ł, Borowczak J, Rutkiewicz P, Zwierz A, Burduk P. *Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study*. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

mój udział polegał na:

przeprowadzeniu badań, przeglądzie literatury


(podpis)

Toruń, dnia 20.04.2026

Dr n. med. Jędrzej Borowczak

Katedra Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w
Toruniu

Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

I: Solarz P, Bodnar M, Czech J, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, Szyłberg Ł, **Borowczak J**, Rutkiewicz P, Zwierz A, Burduk P. *Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study*. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

mój udział polegał na:
analizie statystycznej



(podpis)

Toruń, dnia 20.04.2026

Mgr Paula Rutkiewicz

Zakład Patomorfologii

Szpital Uniwersytecki im dr. Jana Biziela w Bydgoszczy

Rada Dyscypliny Nauki Medyczne
Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w
Toruniu

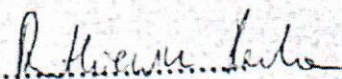
Oświadczenie o współautorstwie

Niniejszym oświadczam, że w pracy:

I: Solarz P, Bodnar M, Czech J, Mackiewicz-Nartowicz H, Sinkiewicz A, Szyberg Ł, Borowczak J, Rutkiewicz P, Zwierz A, Burduk P. *Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis-Pilot study*. J Med Virol. 2023 Jan;95(1):e28303. doi: 10.1002/jmv.28303. Epub 2022 Nov 21. PMID: 36369954.

mój udział polegał na:

analizie statystycznej

...
(podpis)