

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 brodawczakowatością 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 Cydofovirusu (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 brodawczakowatości krtani kluczowe jest kontrolowanie choroby i ograniczenie nawrotów, szczególnie że pacjenci często wymagają wielu zabiegów. Diagnostykę należy rozszerzyć o endoskopię NBI, która umożliwi 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 Cydofovirusu 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. Jednoczasowe 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.