



UNIwersytet
MEDYCZNY
W ŁODZI

I KATEDRA OTOLARYNGOLOGII

KLINIKA OTOLARYNGOLOGII I LARYNGOLOGII ONKOLOGICZNEJ

Kierownik: prof. dr hab. n. med. WIOLETTA PIETRUSZEWSKA

90-153 Łódź ul. Kopcińskiego 22

tel./fax. 042 6 785 785; e-mail: klinikaorl@umed.lodz.pl

Z-ca Przewodniczącej
Rady Dyscypliny Nauki Medyczne

prof. dr hab. Tomasz Grzybowski

RECENZJA ROZPRAWY DOKTORSKIEJ lekarza Pawła Solarza

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

przygotowanej pod kierunkiem prof. dr. hab. Pawła Burduka

Przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lekarza Pawła Solarza podejmuje ważny, aktualny i nadal nie w pełni rozwiązany problem współczesnej otorynolaryngologii, jakim jest leczenie nawracającej brodawczakowatości dróg oddechowych, ze szczególnym uwzględnieniem zmian zlokalizowanych w obrębie krtani.

Nawracająca brodawczakowatość dróg oddechowych, związana przede wszystkim z przewlekłym zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego typu 6 i 11, jest chorobą histologicznie łagodną, ale klinicznie może przebiegać w sposób agresywny. Jej szczególne znaczenie wynika z tendencji do wielokrotnych nawrotów, konieczności powtarzania zabiegów operacyjnych, ryzyka bliznowacenia krtani i pogorszenia jakości głosu, a w przypadkach zaawansowanych także możliwości wystąpienia niedrożności dróg oddechowych. Należy ponadto pamiętać o niewielkim, lecz istotnym klinicznie ryzyku transformacji złośliwej.

Pomimo rozwoju technik chirurgicznych, w tym mikrochirurgii laserowej, leczenie brodawczakowatości nadal ma przede wszystkim charakter kontrolujący przebieg choroby, a nie definitywnie eliminujący jej przyczynę. Usunięcie widocznych zmian nie prowadzi bowiem do eradykacji utajonego zakażenia HPV w sąsiadującym nabłonku. Z tego względu

poszukiwanie bezpiecznych i skutecznych metod leczenia uzupełniającego, pozwalających wydłużyć okres pomiędzy kolejnymi zabiegami oraz ograniczyć liczbę interwencji chirurgicznych, pozostaje jednym z istotnych kierunków badań w laryngologii.

Tematyka pracy wpisuje się również w szerszy, współczesny nurt medycyny translacyjnej, łączącej obserwacje kliniczne z oceną mechanizmów immunologicznych i molekularnych. Autor nie ograniczył się do analizy efektów chirurgicznego usunięcia zmian, lecz podjął próbę określenia wpływu miejscowo stosowanego Cidofoviru na reakcję zapalną oraz regulację cyklu komórkowego w obrębie nabłonka i podścieliska brodawczaków. Takie ujęcie problemu zwiększa wartość poznawczą pracy oraz może mieć znaczenie dla dalszej optymalizacji leczenia chorych z agresywną, nawrotową postacią choroby.

Wybór tematu rozprawy uważam zatem za w pełni uzasadniony zarówno z naukowego, jak i praktycznego punktu widzenia. Doktorant podjął problem istotny dla laryngologii klinicznej, wirusologii i patomorfologii, a uzyskane wyniki mogą stanowić punkt wyjścia do dalszych badań prospektywnych.

Realizacja projektu była możliwa dzięki odpowiedniemu zapleczu klinicznemu, operacyjnemu, endoskopowemu i patomorfologicznemu Kliniki Otolaryngologii, Onkologii Laryngologicznej i Chirurgii Szczękowo-Twarzowej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy oraz jednostek współpracujących. Na podkreślenie zasługuje rola zespołu kierowanego przez Promotora, Prof. dr. hab. Pawła Burduka, który zapewnił dostęp do grupy chorych, nowoczesnej diagnostyki endoskopowej, mikrochirurgii laserowej krtani oraz długoterminowej obserwacji pacjentów. Istotnym atutem była również współpraca z zespołem patomorfologów, umożliwiającą wykonanie rozbudowanej oceny immunohistochemicznej. Ujednolicona technika operacyjna i systematyczne kontrole zwiększają wiarygodność uzyskanych wyników. Przedstawione publikacje potwierdzają jednocześnie aktywny udział Doktoranta w planowaniu, realizacji i opracowaniu badań.

Struktura rozprawy i charakterystyka cyklu publikacji

Rozprawa została przygotowana w formie spójnego tematycznie cyklu dwóch oryginalnych publikacji naukowych. Łączna punktacja ministerialna przedstawionych prac wynosi 210 punktów, natomiast podana w rozprawie suma współczynników Impact Factor – 16,6. Doktorant jest pierwszym autorem obu publikacji, co potwierdza jego znaczący udział w realizacji projektu.

Obie prace dotyczą tej samej populacji klinicznej oraz wzajemnie się uzupełniają. Pierwsza koncentruje się na biologicznych i immunohistochemicznych następstwach miejscowego podania Cidofoviru, druga natomiast przedstawia kliniczne wyniki mikrochirurgii laserowej oraz leczenia skojarzonego.

Publikacja I

Solarz P. i wsp. Assessment of immunomodulation and regulation of cell cycle in epithelium and stroma after Cidofovir injection in patients with recurrent respiratory papillomatosis - pilot study. Journal of Medical Virology. 2023;95(1):e28303.

Pierwsza publikacja ma charakter badania pilotażowego. Jej celem była ocena wpływu miejscowego podania Cidofoviru na środowisko immunologiczne oraz wybrane regulatory cyklu komórkowego w tkankach brodawczaków krtani.

Do badania włączono 24 chorych z nawracającą brodawczakowatością. Materiał tkankowy oceniano przed zastosowaniem Cidofoviru, po pierwszej dawce oraz, u części pacjentów, po wielokrotnym podaniu leku. Ocenie immunohistochemicznej poddano ekspresję markerów CD4 i CD8 oraz białek p16, p53, p63 i Ki-67. Analizę prowadzono osobno w nabłonku oraz podścielisku.

Wyniki wykazały wyższą ekspresję p53, p63 i Ki-67 w nabłonku niż w podścielisku. Po leczeniu obserwowano tendencję do zmniejszenia ekspresji części badanych markerów, w szczególności nabłonkowej ekspresji CD8, p53 i p63. Dla CD8 wynik znajdował się jednak na granicy przyjętego poziomu istotności statystycznej $p = 0,059$.

Interesującym spostrzeżeniem była zależność pomiędzy paleniem tytoniu a ekspresją markerów komórkowych. U osób palących stwierdzono istotnie wyższą ekspresję p53 i p16 w podścielisku oraz p16 w nabłonku. Wynik ten może wskazywać na dodatkowy wpływ ekspozycji na dym tytoniowy na zaburzenia regulacji cyklu komórkowego w tkankach zakażonych HPV.

Publikację tę należy uznać za wartościową próbę wyjaśnienia mechanizmu działania Cidofoviru w brodawczakowatości krtani. Jej zaletą jest ocena wielu markerów, oddzielna analiza nabłonka i podścieliska oraz powiązanie wyników laboratoryjnych z obserwacjami klinicznymi. Szczególnie wartościowe jest uwzględnienie nie tylko efektu przeciwwirusowego, lecz także potencjalnego działania immunomodulującego i antyproliferacyjnego.



Należy jednak zachować ostrożność w interpretacji niektórych wniosków. Badanie obejmowało niewielką grupę, a liczba materiałów dostępnych do analizy stopniowo zmniejszała się w kolejnych etapach leczenia: z 24 przypadków wyjściowo do 13 po pojedynczym oraz 6 po wielokrotnym podaniu leku. Sami autorzy prawidłowo określili badanie jako pilotażowe i wskazali potrzebę dalszej prospektywnej obserwacji.

Ponadto większość zmian ekspresji markerów nie osiągnęła klasycznie rozumianej istotności statystycznej. Dlatego sformułowania mówiące jednoznacznie o zmniejszeniu proliferacji i regulacji cyklu komórkowego należałoby traktować raczej jako opis zaobserwowanych tendencji biologicznych, które wymagają potwierdzenia w większej grupie.

Publikacja II

Solarz P., Mackiewicz-Nartowicz H., Sinkiewicz A., Burduk P. Results of CO₂ laser surgery in laryngeal papillomatosis. Oral Oncology. 2024;158:107004.

Druga publikacja przedstawia wyniki prospektywnego badania obejmującego 31 kolejnych chorych z brodawczakowatością krtani, leczonych w latach 2019–2023. Jej celem była ocena skuteczności mikrochirurgii laserowej CO₂ oraz wyników uzupełnienia leczenia chirurgicznego miejscowym podaniem Cidofoviru w przypadkach nawrotu.

Kwalifikacja chorych obejmowała badanie laryngologiczne, wideoendoskopię w świetle białym i NBI oraz ponowną ocenę endoskopową bezpośrednio przed operacją. U pacjentów operowanych po raz pierwszy wykonywano podnabłonkową resekcję zmian, wykorzystując laser CO₂ o mocy 2–4 W. W przypadku nawrotu leczenie uzupełniano miejscowym podaniem Cidofoviru w dawce 150–225 mg.

Spośród 31 pacjentów 15, czyli 48%, wymagało tylko jednego zabiegu. Sześciu chorych poddano dwóm operacjom, natomiast dziesięciu, czyli 33%, wymagało trzech lub większej liczby interwencji. Cidofovir zastosowano u 14 pacjentów z nawrotem choroby. U siedmiu z nich nie obserwowano dalszych nawrotów, co autorzy interpretują jako 50-procentową skuteczność leczenia skojarzonego w tej podgrupie.

Na podkreślenie zasługuje brak poważnych powikłań okołoperacyjnych, takich jak krwawienie, obrzęk krtani, duszność czy zakażenie miejsca operowanego. Żaden chory nie wymagał tracheotomii. Wyniki potwierdzają bezpieczeństwo prawidłowo przeprowadzonej mikrochirurgii laserowej oraz miejscowego zastosowania Cidofoviru w przedstawionej grupie.

Publikacja ma istotną wartość praktyczną. Opisuje rzeczywiste postępowanie kliniczne, technikę zabiegową, dawkowanie leku i schemat kontroli pooperacyjnej. Przedstawia także znaczenie dokładnej kwalifikacji endoskopowej, w tym wykorzystania NBI do oceny unaczynienia zmian i zaplanowania zakresu resekcji.

Podobnie jak w przypadku pierwszej publikacji, interpretując wyniki, należy uwzględnić stosunkowo niewielką liczebność grupy oraz brak równoległej, prospektywnie dobranej grupy kontrolnej leczonej wyłącznie chirurgicznie. Z tego względu wynik wskazujący na 50-procentową redukcję nawrotów powinien być przedstawiany jako obserwacja dotycząca badanej populacji, nie zaś jako ostatecznie ustalona wielkość efektu terapeutycznego.

Obie publikacje tworzą logiczną i spójną całość. Pierwsza odpowiada przede wszystkim na pytanie o potencjalny mechanizm działania Cidofoviru w tkankach brodawczaków, natomiast druga ocenia znaczenie kliniczne leczenia chirurgicznego i skojarzonego.

Wspólnym elementem prac jest jednorodna problematyka kliniczna, mikrochirurgiczne leczenie zmian za pomocą lasera CO₂, miejscowe podawanie Cidofoviru w przypadku nawrotu, ocena częstości kolejnych interwencji, próba wskazania czynników wpływających na przebieg choroby oraz połączenie obserwacji klinicznych z wynikami immunohistochemicznymi.

Takie zestawienie badań jest uzasadnione, gdyż umożliwia przejście od obserwacji efektów klinicznych do analizy potencjalnego podłoża biologicznego. Rozprawa spełnia zatem kryterium spójnego tematycznie cyklu publikacji, a kolejność przedstawienia prac jest logiczna.

Ocena całościowa rozprawy doktorskiej

Głównym celem rozprawy była ocena skuteczności mikrochirurgii laserowej krtani połączonej z miejscowym podaniem Cidofoviru u chorych z nawracającą brodawczakowatością. Dodatkowym celem było określenie wpływu leku na immunomodulację oraz cykl komórkowy komórek nabłonka i podścieliska.

Autor sformułował dwa zasadnicze problemy badawcze: ocenę, czy miejscowe podanie Cidofoviru podczas zabiegu mikrochirurgii laserowej poprawia skuteczność leczenia i ogranicza ryzyko nawrotu, oraz ustalenie, czy lek wpływa na proces zapalny i regulację cyklu komórkowego w nabłonku chorych z brodawczakowatością.



Problemy badawcze i hipotezy pozostają zgodne z celami rozprawy oraz zakresem przedstawionych publikacji. Z metodologicznego punktu widzenia pierwsza hipoteza mogłaby zostać sformułowana bardziej kierunkowo, na przykład poprzez założenie, że podanie leku zmniejsza częstość nawrotów lub wydłuża odstęp między zabiegami.

Przedstawione badania wskazują, że mikrochirurgia laserowa CO₂ jest skuteczną i bezpieczną metodą leczenia zmian brodawczakowatych krtani. Jednak u znacznej części chorych, pomimo prawidłowo wykonanej resekcji, dochodzi do ponownego rozwoju choroby. W badanej populacji 48% pacjentów wymagało kolejnych interwencji, a 33% było operowanych co najmniej trzykrotnie.

Miejscowe podanie Cidofoviru może stanowić wartościowe uzupełnienie leczenia chirurgicznego, zwłaszcza u pacjentów z agresywnym i często nawrotowym przebiegiem choroby. U połowy chorych otrzymujących lek z powodu nawrotu nie stwierdzono potrzeby kolejnej interwencji w analizowanym okresie obserwacji.

Wyniki immunohistochemiczne sugerują, że kliniczny efekt terapii może być związany z modyfikacją miejscowej odpowiedzi zapalnej oraz zmianą ekspresji wybranych białek uczestniczących w proliferacji i regulacji cyklu komórkowego. Jest to interesująca hipoteza biologiczna, jednak, z uwagi na niewielką liczebność podgrup i ograniczoną istotność statystyczną większości obserwowanych różnic, wymaga dalszego potwierdzenia.

Praktyczne znaczenie pracy polega przede wszystkim na potwierdzeniu użyteczności mikrochirurgii laserowej CO₂, wykazaniu bezpieczeństwa miejscowego stosowania Cidofoviru w przedstawionym schemacie, wskazaniu możliwości ograniczenia liczby kolejnych zabiegów, zwróceniu uwagi na znaczenie palenia tytoniu jako potencjalnego czynnika niekorzystnego przebiegu choroby oraz podkreśleniu roli systematycznej kontroli endoskopowej.

Do ograniczeń pracy należy zaliczyć przede wszystkim niewielką liczebność badanych grup, co jest częściowo zrozumiałe ze względu na rzadkie występowanie choroby. W badaniu immunohistochemicznym liczba analizowanych przypadków zmniejszała się w kolejnych etapach terapii, co ogranicza moc statystyczną wyników. Autorzy właściwie dostrzegają ten problem i podkreślają pilotażowy charakter pierwszej publikacji.

Pewnym ograniczeniem jest także brak równoległej grupy kontrolnej leczonej wyłącznie chirurgicznie, co utrudnia jednoznaczne oddzielenie wpływu Cidofoviru od naturalnej zmienności przebiegu choroby i efektu samego zabiegu. Ostrożności wymaga również



interpretacja wyników immunohistochemicznych, ponieważ większość obserwowanych różnic nie osiągnęła istotności statystycznej. Z tego względu należy je traktować jako obiecujące tendencje wymagające potwierdzenia w większych badaniach.

Sformułowanie dotyczące „50-procentowej redukcji ryzyka nawrotu” warto doprecyzować, wskazując, że u połowy pacjentów leczonych Cidofovirem nie stwierdzono kolejnego nawrotu w okresie obserwacji. W przyszłych badaniach korzystne byłoby również uwzględnienie bardziej rozbudowanych punktów końcowych, takich jak czas do nawrotu, odstęp pomiędzy zabiegami, jakość głosu i jakość życia.

Dodatkowego uporządkowania wymagają drobne kwestie redakcyjne i terminologiczne, a także opis niektórych metod statystycznych. Uwagi te mają jednak charakter uzupełniający i nie wpływają zasadniczo na pozytywną ocenę wartości naukowej rozprawy.

Doktorant sformułował **cztery zasadnicze wnioski**: mikrochirurgia laserowa krtani jest skuteczną metodą leczenia chorych z nawracającą brodawczakowością; miejscowe podanie Cidofoviru podczas mikrochirurgii ogranicza nawroty choroby; Cidofovir wpływa na reakcję zapalną i proliferację komórek nabłonka; palenie tytoniu wiąże się z bardziej agresywnym przebiegiem choroby.

Pierwszy wniosek znajduje pełne oparcie w uzyskanych wynikach. Drugi jest uzasadniony obserwacjami klinicznymi. Trzeci odpowiada kierunkowi zmian markerów immunohistochemicznych, może zostać sformułowany ostrożniej jako wskazujący na możliwość działania immunomodulującego i antyproliferacyjnego. Czwarty znajduje potwierdzenie w stwierdzonej wyższej ekspresji wybranych markerów u osób palących a ze względu na małą liczebność tej podgrupy palenie należy traktować raczej jako potencjalny czynnik niekorzystnego przebiegu choroby.

Z uwagi na interesujące zagadnienie nasuwają się pytania do Doktoranta związane z nabytym doświadczeniem podczas eksploracji badanego tematu:

1. Jakie kryteria kliniczne powinny obecnie decydować o włączeniu miejscowego leczenia Cidofovirem u pacjenta z nawracającą brodawczakowością krtani?
2. Czy zdaniem Doktoranta Cidofovir powinien być stosowany już podczas pierwszego zabiegu, czy dopiero po wystąpieniu nawrotu?
3. Jakie punkty końcowe należałoby przyjąć w planowanym wieloośrodkowym badaniu prospektywnym, aby w sposób bardziej jednoznaczny ocenić skuteczność Cidofoviru?

Ocena końcowa

Rozprawa doktorska lek. Pawła Solarza stanowi wartościowe opracowanie ważnego problemu klinicznego. Doktorant wykazał umiejętność sformułowania celów i hipotez badawczych, zaplanowania oraz przeprowadzenia badań klinicznych, analizy materiału biologicznego, interpretacji wyników i przedstawienia ich w formie publikacji w recenzowanych czasopismach naukowych.

Do najważniejszych walorów rozprawy zaliczam aktualność i znaczenie kliniczne podjętej problematyki, spójność tematyczną cyklu, połączenie badań klinicznych z analizą immunohistochemiczną, wykorzystanie nowoczesnych metod diagnostycznych i chirurgicznych, prospektywny charakter obserwacji klinicznej, pierwszoautorski udział Doktoranta w obu publikacjach oraz możliwość praktycznego wykorzystania wyników w leczeniu chorych z nawrotową postacią brodawczakowatości.

Wskazane przeze mnie ograniczenia dotyczą przede wszystkim niewielkiej liczebności grup, braku klasycznej grupy kontrolnej, niejednorodnego czasu obserwacji oraz miejscami zbyt kategorycznej interpretacji wyników immunohistochemicznych. Ograniczenia te zostały zauważone przez samych autorów, wynikają również z rzadkiego występowania choroby i nie wpływają na wartość poznawczą ani klinicznej przedstawionego cyklu, które są bardzo wysokie.

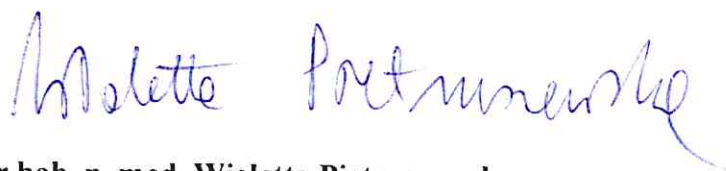
Rozprawa wnosi nowe dane dotyczące efektów miejscowego stosowania Cidofoviru u chorych poddawanych mikrochirurgii laserowej krtani oraz jego potencjalnego wpływu na lokalną odpowiedź immunologiczną i regulację cyklu komórkowego. Stanowi samodzielne rozwiązanie określonego problemu naukowego, potwierdza ogólną wiedzę teoretyczną Doktoranta oraz jego umiejętność prowadzenia pracy naukowej.

Stwierdzam, że przedstawiona do recenzji rozprawa doktorska lek. Pawła Solarza pt. „Ocena skuteczności miejscowego leczenia przeciwwirusowego u chorych z nawracającą brodawczakowatością krtani poddanych zabiegom mikrochirurgii laserowej” spełnia wymagania stawiane rozprawom doktorskim.

Wnoszę zatem do Rady Dyscypliny Nauki Medyczne Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy o dopuszczenie lek. Pawła Solarza do dalszych etapów postępowania w sprawie nadania stopnia doktora w dziedzinie nauk medycznych i nauk o zdrowiu, w



dyscyplinie nauki medyczne. Uwzględniając wysoką wartość naukową i kliniczną rozprawy, spójność tematyczną cyklu publikacji, istotny wkład Doktoranta w realizację badań, nowoczesny i interdyscyplinarny charakter projektu oraz publikację wyników w uznanych czasopismach naukowych, **wnioskuję również o wyróżnienie rozprawy doktorskiej.**



Prof. dr hab. n. med. Wioletta Pietruszewska

Łódź, dnia 31.07.2026 r.

