
REZUMAT AL TEZEI DE DOCTORAT

Aspecte moderne în diagnostic, prognostic și tratament al polipozei nazale

Doctorand: **Mihai-Ionuț TĂNASE**

Conducător de doctorat: **Prof. Dr. Marcel COSGAREA**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

CUPRINSUL TEZEI DE DOCTORAT

INTRODUCERE	1
STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII	5
1. Definiția și clasificarea polipozei nazale	5
1.1. Definiția polipozei nazale	5
1.2. Epidemiologia polipozei nazale	6
1.3. Clasificarea polipozei nazale	7
1.4. Istoricul clasificării polipozei nazale	8
2. Patogeneza polipozei nazale.....	11
2.1. Mecanismele inflamației de tip 2 în polipoza nazală.....	11
2.2. Rolul citokinelor (IL-4, IL-5, IL-13) și al eozinofilelor	12
2.3. Factori genetici și de mediu implicați în patogeneza bolii.....	14
3. Diagnosticul și tratamentul polipozei nazale	17
3.1. Metode de diagnostic	17
3.2. Tratamentul medical.....	18
3.3. Tratamentul chirurgical	19
3.4. Terapii biologice.....	20
4. Prognosticul polipozei nazale	23
4.1. Factori de prognostic	23
4.2. Rolul biomarkerilor (Ki-67) în prognosticul și predicția recurenței... 24	24
4.3. Strategii de management pe termen lung și prevenirea recurenței ... 26	26
4.4. Impactul rezilienței asupra prognosticului polipozei nazale	27
1. Scop și obiective	31
2. Studiul 1. Eficiența și riscurile tratamentelor biologice în rinosinuzita cronică cu polipoză nazală	33
2.1. Introducere	33
2.2. Obiective	34
2.3. Material și metodă.....	35
2.4. Rezultate	37
2.5. Discuții	39
2.6. Concluzii.....	43
3. Studiul 2. Impactul rezilienței în rinosinuzita cronică cu polipoză nazală	
45	
3.1. Introducere	45

3.2. Obiective	46
3.3. Material și metodă.....	46
3.4. Rezultate	50
3.5. Discuții	53
3.6. Concluzii.....	55
4. Studiul 3. Expresia Ki-67 ca predictor al recurenței polipilor nazali.....	57
4.1. Introducere.....	57
4.2. Obiective	58
4.3. Material și metodă.....	59
4.4. Rezultate	62
4.5. Discuții	64
4.6. Concluzii.....	66
5. Studiul 4. Chirurgia nazală cu laser	69
5.1. Introducere.....	69
5.2. Obiective	70
5.3. Material și metodă.....	71
5.4. Rezultate	72
5.5. Discuții	73
5.6. Concluzii.....	77
6. Discuții generale	79
7. Concluzii generale.....	85
8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale cercetării doctorale	87
REFERINȚE.....	89

Cuvinte cheie: rinosinuzita cronică cu polipoză nazală (CRSwNP), terapiile biologice, Ki-67, reziliența, chirurgia nazală cu laser, prognosticul, inflamația de tip 2

LISTA DE PUBLICAȚII

Articole publicate *in extenso* ca rezultat al cercetării doctorale

1. Tănase MI, Tanase M, Cosgarea M, Radeanu GD, Pop SS, Maniu AA. Biologic Treatments for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP): A Comparative Review of Efficiency and Risks. *Cureus*. 2025 Jan 22;17(1):e77804. doi: 10.7759/cureus.77804. PMID: 39844880; PMCID: PMC11751697 ISI Factor de impact – 1, Q3. Indexing On Hold WOS. (*studiu cuprins în capitolul 2*).

2. Tănase MI, Tanase M, Cosgarea M, Radeanu GD, Hendea RM, Maniu AA. Exploring the Link Between Resilience and Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *Cureus*. 2025 Jan 26;17(1):e78027. doi: 10.7759/cureus.78027. PMID: 39872921; PMCID: PMC11770165 ISI Factor de impact – 1, Q3. Indexing On Hold WOS. (*studiu cuprins în capitolul 3*).
3. Tănase MI, Cosgarea M, Hendea RM, Ujvary PL, Dindelegan M, Radeanu GD, Maniu AA, Stan C. The Role of KI-67 in Predicting Post-ESS (Endoscopic Sinus Surgery) Outcomes in CRSwNP (Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps). *Cureus*. 2025 Feb 27;17(2):e79748. doi: 10.7759/cureus.79748. PMID: 40017577; PMCID: PMC11867708 ISI Factor de impact – 1, Q3. Indexing On Hold WOS. (*studiu cuprins în capitolul 4*).
4. Tănase MI, Bulmaci M, Stan C, Doinel RG, Cosgarea M, Pop SS, Maniu AA. Laser nasal surgery (Review). *Exp Ther Med*. 2023 Jan 24;25(3):108. doi: 10.3892/etm.2023.11807. PMID: 36778045; PMCID: PMC9909775 Experimental and therapeutic medicine ISI Factor de impact 2.4 Q3. (*studiu cuprins în capitolul 5*).

INTRODUCERE

Rinosinuzita cronică cu polipoză nazală (CRSwNP) reprezintă o patologie inflamatorie complexă și adesea debilitantă a mucoasei nazale și a sinusurilor paranasale, caracterizată prin prezența polipilor nazali. Această afecțiune are un impact semnificativ asupra calității vieții pacienților, manifestându-se prin obstrucție nazală, anosmie, presiune facială și rinoree, simptome care pot duce la dificultăți de respirație, tulburări de somn, scăderea aprecierii alimentelor și expunere la pericole din cauza incapacității de a detecta mirosuri, precum și la izolare socială și stres emoțional. Pe lângă povara clinică, CRSwNP generează și o presiune economică substanțială, incluzând costuri directe legate de consultații medicale, proceduri diagnostice, medicamente și intervenții chirurgicale, precum și costuri indirecte rezultate din absenteism și reducerea productivității. În ciuda evoluției tratamentelor, de la corticosteroizi topici și sistemici la chirurgia endoscopică nazală (ESS), gradul de recurență a rămas ridicat, evidențiind necesitatea optimizării strategiilor terapeutice și a unei înțelegeri mai profunde a patogenezei complexe a bolii. Prezenta teză de doctorat a abordat aceste provocări prin investigarea unor aspecte moderne în diagnosticul, prognosticul și tratamentul polipozei nazale, iar contribuțiile semnificative aduse de această cercetare au fost diseminate în comunitatea științifică prin publicarea a patru articole științifice.

STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII

Polipoza nazală este o tulburare inflamatorie cronică a mucoasei rinosinusale, având ca rezultat formarea de polipi, o consecință a proliferării țesutului conjunctiv edematos. Etiologia este complexă, implicând factori genetici, de mediu, infecții cronice și răspunsuri imunitare aberante. Prevalența globală variază între 1% și 4%, fiind mai ridicată în climatele temperate și zonele poluate, cu incidență maximă la adulții între 40 și 60 de ani și o predispoziție masculină (2:1). Simptomele includ obstrucția nazală, rinoreea, anosmie/hiposmie, durere facială și sforăit, afectând semnificativ calitatea vieții și impunând o povară economică substanțială.

Fiziopatologia este marcată de inflamația de tip 2, cu producție crescută de IL-4, IL-5 și IL-13, citokine esențiale în dezvoltarea polipilor și recrutarea eozinofilelor. Această inflamație cronică duce la edem, fibroză și formarea polipilor.

Diagnosticul se bazează pe evaluarea clinică, endoscopia nazală și tomografia computerizată (CT), care oferă informații detaliate despre extinderea bolii. Clasificarea actuală se bazează pe endotipuri, cel eozinofilic fiind asociat cu o boală mai severă și recurențe frecvente.

Tratamentul medical include corticosteroizi intranazali (INCS), iar în cazuri severe, corticosteroizi sistemici pe termen scurt. Irigațiile nazale saline ameliorează congestia. Terapiile biologice (dupilumab, omalizumab, mepolizumab) reprezintă o opțiune promițătoare pentru formele severe, refractare, reducând dimensiunea polipilor, ameliorând simptomele și diminuând necesitatea intervențiilor chirurgicale.

Tratamentul chirurgical principal este chirurgia endoscopică a sinusurilor (ESS), care vizează îndepărtarea polipilor și îmbunătățirea drenajului sinusal. Deși eficientă, rata de recurență rămâne semnificativă, necesitând management pe termen lung.

Prognosticul este influențat de vârsta la debut, severitatea inițială, comorbidități (astm, AERD), fumat și caracteristici histopatologice. Expresia crescută a Ki-67, un marker de proliferare celulară, este asociată cu o evoluție mai agresivă a bolii și un risc crescut de recurență după ESS. Strategiile de management pe termen lung includ utilizarea consecventă a INCS și monitorizare regulată. Rolul rezilienței în influențarea prognosticului necesită investigații suplimentare.

Chirurgia nazală cu laser este o tehnică în evoluție, oferind avantaje precum tăierea și coagularea simultană, hemostaza îmbunătățită și reducerea colonizării bacteriene. Diferite tipuri de lasere au efecte variate asupra țesutului, Er:YAG provocând cele mai puține leziuni. Cu toate acestea, costurile ridicate ale echipamentelor și necesitatea sistemelor de ghidare mai precise limitează adoptarea pe scară largă.

CONTRIBUȚII PERSONALE

Studiul 1: Eficiența și riscurile tratamentelor biologice în rinosinuzita cronică cu polipoză nazală

Scop / Obiective: Primul studiu a avut ca obiectiv principal evaluarea eficacității și siguranței terapiilor biologice, în special dupilumab, mepolizumab și omalizumab, în tratamentul rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (CRSwNP). S-a urmărit compararea eficacității acestor tratamente în reducerea dimensiunii polipilor nazali, îmbunătățirea congestiei nazale și îmbunătățirea calității vieții pacienților. De asemenea, un obiectiv important a fost analiza riscurilor potențiale asociate fiecărei terapii biologice.

Material și metode: Metodologia primului studiu a constat într-o analiză sistematică conform ghidurilor PRISMA. S-au căutat studii relevante despre terapiile biologice (dupilumab, omalizumab, mepolizumab) în rinosinuzita cronică cu polipoză nazală (CRSwNP) în bazele de date PubMed/Medline, Scopus și Embase. Au fost incluse studii clinice randomizate controlate (RCT) și studii observaționale la adulți, care raportau eficacitatea și siguranța acestor tratamente. Datorită heterogenității, s-a folosit o sinteză narativă a rezultatelor.

Rezultate: Analiza studiilor incluse a relevat reduceri semnificative statistic ale dimensiunii polipilor nazali pentru toate cele trei terapii biologice (dupilumab, mepolizumab și omalizumab), comparativ cu placebo sau valorile inițiale. S-a constatat că dupilumab a produs, în general, o reducere mai mare a dimensiunii polipilor nazali și o îmbunătățire superioară a congestiei nazale, măsurată prin scorurile SNOT-22, comparativ cu mepolizumabul și omalizumabul. Atât dupilumabul, cât și omalizumabul au dus la îmbunătățiri ale funcției olfactive. De asemenea, s-au observat îmbunătățiri semnificative în chestionarele privind calitatea vieții specifice bolii (SNOT-22) pentru toate cele trei biologice, dupilumabul demonstrând, în general, o îmbunătățire mai mare. Profilurile de siguranță au fost, în general, favorabile, majoritatea evenimentelor adverse fiind ușoare până la moderate, incluzând reacții la locul injectării, nazofaringită, dureri de cap și infecții ale tractului respirator superior. Au fost raportate cazuri rare de evenimente adverse grave, precum reacții de hipersensibilitate și afecțiuni reumatice.

Concluzii: În concluzie, terapiile biologice au inaugurat o nouă eră în gestionarea rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (CRSwNP), oferind o alternativă valoroasă pentru pacienții cu simptome semnificative, refractare la tratamentul convențional maxim. Dovezile sintetizate demonstrează că agenți precum dupilumab, mepolizumab și omalizumab oferă beneficii clinice substanțiale, inclusiv o reducere marcată a dimensiunii polipilor nazali, o îmbunătățire semnificativă a congestiei și obstrucției nazale și o îmbunătățire demonstrabilă a calității generale a vieții pacienților. Capacitatea biologicilor de a viza căi inflamatorii specifice și de a modifica cursul bolii subiacente reprezintă o schimbare fundamentală în paradigma tratamentului pentru

CRSwNP. Pentru a valorifica pe deplin potențialul acestor terapii, este crucială selecția atentă a pacienților, ghidată de biomarkeri relevanți, și o evaluare amănunțită a cost-eficacității. Cercetările viitoare ar trebui să prioritizeze identificarea biomarkerilor predictivi, optimizarea protocoalelor de tratament și investigarea duratei optime a acestora pentru a maximiza eficacitatea terapeutică și a minimiza efectele adverse.

Studiu 2. Impactul rezilienței în rinosinuzita cronică cu polipoză nazală

Scop / Obiective: Al doilea studiu a avut ca scop fundamental explorarea relațiilor complexe dintre reziliența psihologică, diverse măsuri ale severității bolii și proliferarea celulară din țesutul polipilor nazali la pacienții afectați de rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (CRSwNP). Obiectivele specifice au inclus evaluarea corelației dintre nivelul de reziliență al unui pacient, cuantificat prin Scala de Reziliență Connor-Davidson (CD-RISC), și intensitatea simptomelor raportate de pacient (prin chestionarul SNOT-22). De asemenea, s-a urmărit determinarea relației dintre reziliență și severitatea obiectivă a bolii (prin scorul Lund-Mackay), și investigarea asocierii dintre reziliență și proliferarea celulară în țesutul polipilor nazali (prin expresia Ki-67). Prin aceste obiective, studiul a urmărit să ofere o înțelegere mai cuprinzătoare a rolului rezilienței în contextul CRSwNP.

Material și metode: Acest studiu retrospectiv a inclus 30 de pacienți (18-65 ani, cu simptome de minim 6 luni și polipi nazali multipli bilaterali) diagnosticați cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (CRSwNP). Au fost excluse pacientele gravide/care alăptează și pacienții cu alte afecțiuni nazale sau deficiențe cognitive. Toți pacienții au beneficiat de o evaluare clinică completă, incluzând examen clinic, endoscopie nazală și CT. Studiul a fost aprobat de Comitetul de Etică al UMF "Iuliu Hațieganu" Cluj-Napoca, iar pacienții au semnat consimțământul informat pentru utilizarea fragmentelor biopsice obținute în timpul intervențiilor chirurgicale deja programate. Populația a inclus fumători, consumatori de alcool, pacienți cu astm și intoleranță la AINS. S-au utilizat chestionarul SNOT-22 pentru severitatea simptomelor, Scala de Reziliență Connor-Davidson (CD-RISC) pentru reziliență și scorul Lund-Mackay pentru evaluarea imagistică a sinusurilor. Expresia Ki-67 a fost evaluată semicantitativ prin numărarea celulelor pozitive după colorarea imunohistochimică. Analiza statistică a corelațiilor a fost efectuată cu software-ul SPSS, folosind coeficientul de corelație a rangului Spearman, considerând o valoare p sub 0,05 ca fiind semnificativă statistic.

Rezultate: Populația studiată a fost formată din 30 de pacienți cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (CRSwNP), cu o vârstă medie de 45,2 ani, 65% fiind femei. Durata medie a bolii a fost de 5,8 ani. Scorul mediu SNOT-22 a fost de 48,67, scorul mediu CD-RISC a fost de 73,27, iar procentul mediu de Ki-67 a fost de 18,33%. Analiza de corelație a rangului Spearman a arătat o corelație neglijabilă între reziliență (scorul CD-RISC) și severitatea simptomelor raportate de pacient (scorul SNOT-22), cu un rho Spearman de -0,054 ($p=0,778$). S-a observat o corelație pozitivă slabă, ne semnificativă statistic, între

procentul de Ki-67 și scorurile SNOT-22 (ρ Spearman = 0,268, $p=0,152$). În contrast, s-a constatat o corelație pozitivă moderată și semnificativă statistic între scorurile SNOT-22 și scorurile Lund-Mackay (ρ Spearman = 0,565, $p = 0,001$), indicând o boală mai extinsă radiografic la pacienții cu simptome mai severe. De asemenea, a fost identificată o corelație pozitivă slabă, ne semnificativă, între expresia Ki-67 și scorurile Lund-Mackay (ρ Spearman = 0,11, $p = 0,518$).

Concluzii: Această investigație preliminară a explorat interacțiunea dintre reziliența psihologică, severitatea bolii și proliferarea celulară la pacienții cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (CRSwNP). Deși nu s-a observat o relație directă semnificativă între reziliență și încărcătura subiectivă a simptomelor (scorul SNOT-22) sau expresia Ki-67, studiul a fost limitat de o dimensiune mică a eșantionului. Totuși, cercetarea a furnizat informații valoroase privind dinamica complexă a acestor factori. Cercetările viitoare ar trebui să acorde prioritate studiilor la scară mai largă, colectării longitudinale de date și intervențiilor menite să sporească reziliența psihologică, pentru a elucida rolul factorilor psihologici în CRSwNP. Aceste eforturi ar contribui la dezvoltarea unor abordări de îngrijire mai holistice, centrate pe pacient, care să vizeze nu doar manifestările fizice ale bolii, ci și bunăstarea psihologică și reziliența pacienților, îmbunătățind astfel calitatea generală a vieții acestora.

Studiul 3. Expresia Ki-67 ca predictor al recurenței polipilor nazali

Scop / Obiective: Obiectivul central al celui de-al treilea studiu a fost de a evalua potențialul expresiei Ki-67 ca predictor al recidivei polipilor nazali după intervenția chirurgicală endoscopică a sinusurilor (ESS). Un alt obiectiv a fost examinarea corelației dintre nivelurile de expresie a Ki-67 și severitatea simptomelor la pacienții cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (CRSwNP).

Material și metode: Acest studiu prospectiv a inclus 30 de pacienți cu rinosinuzită cronică cu polipoză nazală (CRSwNP) supuși intervenției chirurgicale endoscopice a sinusurilor (ESS) la Spitalul Cardiomed Cluj-Napoca, în anul 2023. Diagnosticul s-a bazat pe istoric medical, examen endoscopic și CT. Fragmentele de polipi nazali, obținute în timpul ESS, au fost analizate imunohistochimic pentru expresia Ki-67. Pacienții au fost urmăriți șase luni postoperator pentru a evalua recurența, definită endoscopic. Analiza statistică a utilizat testul Mann-Whitney U și coeficientul Spearman, cu $p < 0,05$ considerat semnificativ.

Rezultate: Expresia medie a Ki-67 în probele de țesut de polipi nazali a fost de 63,7 celule Ki-67-pozitive per câmp de mare putere (HPF). Nouă din cei 30 de pacienți (30%) au prezentat recurență a polipilor nazali în decurs de 6 luni după chirurgia endoscopică a sinusurilor (ESS). S-a observat o expresie medie semnificativ mai mare a Ki-67 la pacienții cu recurență, comparativ cu cei fără recurență ($74,3 \pm 11,1$ față de $53,1 \pm 11,6$, $p=0,003$). Această constatare sugerează că o expresie crescută a Ki-67 poate fi asociată

cu un risc mai mare de recurență după ESS. De asemenea, a apărut o corelație pozitivă între expresia Ki-67 și scorurile SNOT-22 (coeficientul de corelație Pearson, $r=0,42$, $p=0,02$), indicând că pacienții cu o expresie Ki-67 mai mare au avut tendința de a raporta simptome sinusale mai severe.

Concluzii: În concluzie, acest studiu pilot oferă dovezi preliminare ce susțin utilitatea potențială a Ki-67 ca biomarker prognostic în gestionarea rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (CRSwNP). Nivelurile mai ridicate de expresie Ki-67 în polipii nazali sunt asociate cu o probabilitate crescută de recurență după chirurgia endoscopică a sinusurilor (ESS), sugerând că expresia Ki-67 ar putea reflecta un fenotip al bolii mai agresiv. De asemenea, asocierea dintre nivelurile de expresie Ki-67 și scorurile SNOT-22 indică faptul că acest marker se poate corela cu severitatea generală a CRSwNP și cu povara simptomelor sinusale resimțite de pacienți. Cu toate acestea, rezultatele trebuie interpretate cu prudență din cauza dimensiunii relativ mici a eșantionului, a perioadei scurte de urmărire și a designului monocentric. Sunt necesare studii mai ample, bine concepute, cu durate de urmărire extinse și populații diverse de pacienți, pentru a valida aceste descoperiri preliminare și a stabili utilitatea clinică a Ki-67 ca marker prognostic robust în CRSwNP.

Studiul 4. Chirurgia nazală cu laser

Scop / Obiective: Obiectivele celui de-al patrulea studiu au fost multiple, vizând o evaluare cuprinzătoare a rolului actual și a potențialului viitor al tehnologiei laser în chirurgia nazală. S-a urmărit evaluarea dovezilor existente privind aplicarea laserelor în diverse proceduri chirurgicale nazale, cum ar fi polipoza nazală și hipertrofia cornetelor. De asemenea, un obiectiv cheie a fost analiza critică a avantajelor și dezavantajelor chirurgiei laser în comparație cu tehnicile tradiționale, luând în considerare precizia îndepărtării țesuturilor, capacitățile hemostatice și impactul asupra țesuturilor înconjurătoare. În plus, studiul și-a propus să evalueze rolul tehnologiei laser în abordarea provocărilor specifice din chirurgia nazală, inclusiv gestionarea biofilmelor, reducerea colonizării bacteriene și îmbunătățirea tratamentului bolilor sinusale recurente sau refractare.

Material și metode: Metodologia celui de-al patrulea studiu a implicat o analiză sistematică a literaturii din bazele de date PubMed și Embase. Căutarea a utilizat termeni precum "polip nazal", "laser" și "chirurgie". Doi autori au selectat independent articolele, incluzând studii care evaluau proceduri chirurgicale nazale și beneficiile acestora. Din 131 de articole unice, 49 au fost reținute pentru revizuire, concentrându-se pe efectul laserului chirurgical și impactul asupra calității vieții.

Rezultate: Analiza literaturii privind chirurgia nazală cu laser a evidențiat numeroase beneficii, demonstrând capacitatea laserelor de a reduce rezistența căilor respiratorii nazale și de a modula prezența celulelor caliciforme, ameliorând simptomele și

îmbunătățind fluxul de aer. Un avantaj cheie este precizia în îndepărtarea și manipularea țesuturilor, minimizând deteriorarea structurilor sănătoase înconjurătoare. Studiile comparative au arătat că laserele Er:YAG provoacă cele mai puține leziuni distructive, în timp ce laserele Nd:YAG asigură o cauterizare eficientă, iar laserele CO₂ pot fi asociate cu leziuni termice crescute. Rezultatele clinice includ timpi de spitalizare mai scurți, reducerea sângerării postoperatorii și a necesității tamponării nazale, precum și capacitatea laserelor de a steriliza câmpul chirurgical și de a perturba biofilmele, contribuind la gestionarea rinosinuzitei cronice.

Concluzii: În concluzie, literatura de specialitate analizată indică faptul că chirurgia cu laser este o modalitate promițătoare și adaptabilă pentru diverse proceduri chirurgicale nazale, inclusiv rezecțiile cornetelor, dacriocistorinostomiile și intervențiile pentru polipi nazali. Aplicarea tehnologiei laser a demonstrat potențialul de a reduce timpii de spitalizare pentru pacienți, de a limita sângerarea postoperatorie și necesitatea tamponării nazale. De asemenea, dovezile emergente sugerează că chirurgia cu laser poate modula biofilmele nazale, contribuind la gestionarea rinosinuzitei cronice. Cu toate acestea, adoptarea pe scară largă este limitată de costul substanțial al echipamentelor și de necesitatea dezvoltării continue a tehnologiei de ghidare a fasciculului laser pentru o precizie sporită. Prin urmare, eforturile de cercetare și dezvoltare rămân esențiale pentru a rafina tehnicile laser, a îmbunătăți sistemele de ghidare și a aborda considerațiile economice, în vederea implementării pe scară largă a chirurgiei cu laser în rinologie.

CONCLUZII GENERALE

Această teză de doctorat a reprezentat un efort concertat pentru a avansa înțelegerea actuală a CRSwNP, o afecțiune inflamatorie multifacțetată și adesea debilitantă a mucoasei nazale și sinusale. Cercetarea cuprinsă în această teză cuprinde patru studii distincte, dar interconectate, fiecare contribuind cu o perspectivă unică la peisajul complex al CRSwNP. Aceste investigații au variat de la o evaluare riguroasă a unor intervenții terapeutice noi la o analiză detaliată a potențialilor biomarkeri prognostici și o explorare a rolului în evoluție al tehnicilor chirurgicale avansate. Colectiv, concluziile derivate din aceste studii oferă o perspectivă mai cuprinzătoare și integrată asupra înțelegerii contemporane a CRSwNP, evidențiind contribuții cheie și conturând direcții promițătoare pentru viitoarele eforturi de cercetare.

Primul studiu, detaliat în Capitolul 2, s-a concentrat pe o evaluare comparativă a profilurilor de eficacitate și siguranță ale terapiilor biologice în gestionarea CRSwNP. Această clasă de medicamente, inclusiv agenți precum dupilumab, mepolizumab și omalizumab, reprezintă o schimbare de paradigmă în tratamentul CRSwNP severă, oferind o abordare țintită pentru a modula selectiv componente specifice ale cascadei inflamatorii implicate în

fiziopatologia subiacentă a bolii. Rezultatele acestui studiu, bazate pe o revizuire sistematică și o analiză a literaturii existente, oferă dovezi suplimentare care susțin beneficiile clinice substanțiale ale acestor terapii în reducerea dimensiunii polipilor nazali, ameliorarea congestiei nazale și îmbunătățirea semnificativă a calității vieții specifice bolii la pacienții afectați de această afecțiune adesea supărătoare. În mod particular, constatările au indicat faptul că dupilumab a demonstrat în mod constant o capacitate mai mare de a reduce atât dimensiunea polipilor nazali, cât și scorurile de congestie nazală în comparație cu ceilalți agenți biologici evaluați, sugerând o eficacitate potențial superioară a acestui agent specific în abordarea acestor manifestări clinice cheie ale CRSwNP. În plus, cercetarea a evidențiat potențialul terapiilor biologice, în general, de a diminua dependența de corticosteroizii sistemici și chirurgia sinusală de revizie, ambele fiind frecvent asociate cu dezavantaje potențiale semnificative, inclusiv efecte adverse pe termen lung și creșterea costurilor asistenței medicale.

Al doilea studiu, prezentat în Capitolul 3, a mutat accentul de la intervențiile terapeutice la o investigație aprofundată a rolului rezilienței, un construct psihologic multifacțat care reflectă capacitatea unui individ de a se adapta cu succes în fața adversității, în contextul CRSwNP. Această cercetare a urmărit să exploreze potențiala asociere dintre reziliență și diverse aspecte ale severității bolii, cuprinzând încărcătura simptomelor raportate de pacient, măsurători obiective ale activității bolii și proliferarea celulară în țesutul polipilor nazali. Contrar ipotezei inițiale, rezultatele acestui studiu nu au relevat nicio corelație semnificativă statistic între scorurile de reziliență (măsurate prin CD-RISC) și fie severitatea simptomelor raportate de pacient (evaluată folosind SNOT-22), fie indicele de proliferare Ki-67, un marker al proliferării celulare.

Al treilea studiu, detaliat în Capitolul 4, s-a concentrat pe evaluarea valorii prognostice a expresiei Ki-67, un marker bine stabilit al proliferării celulare, în prezicerea recurenței polipilor după chirurgia ESS la pacienții cu CRSwNP. Această cercetare a demonstrat o asociere statistic semnificativă între o expresie mai mare a Ki-67 în țesutul polipilor nazali și un risc crescut de recurență a polipilor în decurs de șase luni postoperator.

Al patrulea și ultimul studiu, prezentat în Capitolul 5, a explorat aplicarea tehnologiei laser în chirurgia nazală, cu accent deosebit pe rolul său potențial în gestionarea CRSwNP și a altor afecțiuni sinusale. Această analiză a literaturii existente a confirmat eficacitatea laserelor în diverse proceduri chirurgicale nazale, inclusiv reduceri de cornete nazale și mucotomie, evidențiind avantajele îndepărtării precise a țesuturilor și îmbunătățirii hemostazei oferite de această tehnologie. În plus, studiul a evidențiat potențialul laserelor de a modula biofilmele nazale, comunități microbiene complexe care contribuie la inflamația cronică și rezistența la tratament în bolile sinusale cronice.

În concluzie, cele patru studii care alcătuiesc această teză de doctorat au contribuit la o înțelegere mai cuprinzătoare și nuanțată a CRSwNP, acoperind o gamă largă de domenii

critice, de la intervenții terapeutice noi, la biomarkeri prognostici și tehnici chirurgicale avansate.

ORIGINALITATEA ȘI CONTRIBUȚIILE INOVATIVE ALE CERCETĂRII DOCTORALE

Această teză de doctorat aduce contribuții semnificative și inovatoare în înțelegerea rinosinuzitei cronice cu polipoză nazală (CRSwNP), o afecțiune complexă și adesea debilitantă. Originalitatea cercetării rezidă în abordarea multifactorială a patologiei, explorând atât intervenții terapeutice noi, cât și aspecte mai puțin studiate în contextul medical românesc.

Una dintre contribuțiile inovatoare majore este explorarea rolului rezilienței în contextul CRSwNP. Deși studiul nu a identificat o corelație statistică semnificativă directă între reziliență și severitatea simptomelor sau proliferarea celulară, importanța evaluării calității vieții pacienților este din ce în ce mai mult recunoscută. Introducerea și investigarea acestui concept în România, în contextul CRSwNP, reprezintă o contribuție originală și deschide noi direcții de cercetare la scară mai largă.

O altă contribuție esențială este evaluarea valorii prognostice a expresiei Ki-67 în prezicerea recurenței polipilor după chirurgia endoscopică a sinusurilor (ESS). Studiul a demonstrat o asociere statistică semnificativă între o expresie crescută a Ki-67 în țesutul polipilor nazali și un risc crescut de recurență în decurs de șase luni postoperator. Această descoperire este de o importanță deosebită, deoarece sugerează că Ki-67 are potențialul de a servi ca un biomarker predictiv rentabil și ușor de utilizat pentru agresivitatea bolii și riscul de recurență. Aceasta ar putea schimba fundamental conduita terapeutică, permițând o abordare de medicină de precizie prin identificarea pacienților cu risc crescut care ar beneficia de o monitorizare mai intensă sau de terapii adjuvante mai agresive. Rolul Ki-67 ca predictor al recurenței în CRSwNP nu a fost studiat extensiv în contextul medical românesc anterior, conferind originalitate acestei contribuții.

De asemenea, teza a analizat în detaliu terapiile biologice în managementul CRSwNP severe, evidențiind eficacitatea acestora în reducerea dimensiunii polipilor, ameliorarea congestiei nazale și îmbunătățirea calității vieții pacienților, precum și potențialul lor de a diminua dependența de corticosteroizi sistemici și intervenții chirurgicale repetate. În plus, explorarea aplicării tehnologiei laser în chirurgia nazală a confirmat eficacitatea laserelor în diverse proceduri și a evidențiat potențialul acestora de a modula biofilmele nazale, contribuind la gestionarea inflamației cronice sinusale.

În ansamblu, această cercetare aduce contribuții inovatoare prin integrarea și explorarea unor concepte noi, precum reziliența, și prin evidențierea potențialului unor biomarkeri precum Ki-67, cu un impact semnificativ asupra strategiei terapeutice și a medicinei personalizate în România.

ABSTRACT OF PHD THESIS

Modern Aspects in the Diagnosis, Prognosis, and Treatment of Nasal Polyposis

PhD Student: **Mihai-Ionuț TĂNASE**

PhD Supervisor: **Prof. Dr. Marcel COSGAREA**



UMF
UNIVERSITATEA DE
MEDICINĂ ȘI FARMACIE
IULIU HAȚIEGANU
CLUJ-NAPOCA

TABLE OF CONTENTS

INTRODUCTION	1
CURRENT STATE OF KNOWLEDGE.....	5
1. Definition and classification of nasal poliposis	5
1.1. Definition of nasal poliposis	5
1.2. Epidemiology of nasal poliposis	6
1.3. Classification of nasal poliposis	7
1.4. History of classification of nasal poliposis	8
2. Nasal poliposis pathogenesis	11
2.1. Type 2 inflamation mechanisms in nasal poliposis.....	11
2.2. The role of cytokines (IL-4, IL-5, IL-13) and eosinophils.....	12
2.3. Environemental and genetical factors involved in disease pathogenesis.....	14
3. Diagnosis and treatment of nasal poliposis.....	17
3.1. Diagnostic methods	17
3.2. Medical treatment	18
3.3. Surgical treatment.....	19
3.4. Biologic therapies	20
4. Nasal poliposis prognostic.....	23
4.1. Prognostic factors.....	23
4.2. Biomarkers role (Ki-67) in prognostic and recurrence prediction	24
4.3. Long term management strategies and recurrence prevention	26
4.4. Resilience impact on nasal poliposis prognostic.....	29
1. Scope and objectives	31
2. Study 1. Efficiency and risks of biological treatment in chronic rhinosinusitis with nasal poliposis	33
2.1. Introduction	33
2.2. Objectives	34
2.3. Method and materials.....	35
2.4. Results.....	37
2.5. Discussions	39
2.6. Conclusions.....	43
3. Study 2. Resilience impact in chronic rhinosinusitis with nasal poliposis	45
3.1. Introduction	45
3.2. Objectives	46

3.3. Method and materials.....	46
3.4. Results.....	50
3.5. Discussions	53
3.6. Conclusions.....	55
4. Study 3. Ki-67 expression as predictor of nasal poliposis recurrence..	57
4.1. Introduction	57
4.2. Objectives	58
4.3. Method and materials.....	59
4.4. Results.....	62
4.5. Discussions	64
4.6. Conclusions.....	66
5. Study 4. Laser nasal surgery.....	69
5.1. Introduction	69
5.2. Objectives	70
5.3. Method and materials.....	71
5.4. Results.....	72
5.5. Discussions	73
5.6. Conclusions.....	77
6. General discussions	79
7. General conclusions.....	85
8. Originality and innovative contributions of doctoral research	87
REFERENCES.....	89

Keywords: chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), biological therapies, Ki-67, resilience, laser nasal surgery, prognosis, Type 2 inflammation

PUBLICATION LIST

FULL-LENGTH ARTICLES PUBLISHED AS A RESULT OF THE DOCTORAL RESEARCH

1. Tănase MI, Tanase M, Cosgarea M, Radeanu GD, Pop SS, Maniu AA. Biologic Treatments for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP): A Comparative Review of Efficiency and Risks. *Cureus*. 2025 Jan 22;17(1):e77804. doi: 10.7759/cureus.77804. PMID: 39844880; PMCID: PMC11751697 ISI Factor de impact – 1, Q3. Indexing On Hold WOS. (Study in chapter 2).
2. Tănase MI, Tanase M, Cosgarea M, Radeanu GD, Hendea RM, Maniu AA. Exploring the Link Between Resilience and Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis With Nasal

Polyps. *Cureus*. 2025 Jan 26;17(1):e78027. doi: 10.7759/cureus.78027. PMID: 39872921; PMCID: PMC11770165 ISI Factor de impact – 1, Q3. Indexing On Hold WOS. (Study in chapter 3).

3. Tănase MI, Cosgarea M, Hendea RM, Ujvary PL, Dindelegan M, Radeanu GD, Maniu AA, Stan C. The Role of KI-67 in Predicting Post-ESS (Endoscopic Sinus Surgery) Outcomes in CRSwNP (Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps). *Cureus*. 2025 Feb 27;17(2):e79748. doi: 10.7759/cureus.79748. PMID: 40017577; PMCID: PMC11867708 ISI Factor de impact – 1, Q3. Indexing On Hold WOS. (Study in chapter 4).

4. Tănase MI, Bulmaci M, Stan C, Doinel RG, Cosgarea M, Pop SS, Maniu AA. Laser nasal surgery (Review). *Exp Ther Med*. 2023 Jan 24;25(3):108. doi: 10.3892/etm.2023.11807. PMID: 36778045; PMCID: PMC9909775 Experimental and therapeutic medicine ISI Factor de impact 2.4 Q3. (Study in chapter 5).

INTRODUCTION

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) represents a complex and often debilitating inflammatory condition of the nasal mucosa and paranasal sinuses, characterized by the presence of nasal polyps. This condition has a significant impact on patients' quality of life, manifesting through nasal obstruction, anosmia, facial pressure, and rhinorrhea—symptoms that can lead to breathing difficulties, sleep disturbances, reduced appreciation of food, and exposure to dangers due to the inability to detect smells, as well as social isolation and emotional stress. Besides the clinical burden, CRSwNP also generates substantial economic pressure, including direct costs related to medical consultations, diagnostic procedures, medications, and surgical interventions, as well as indirect costs resulting from absenteeism and reduced productivity. Despite the evolution of treatments, from topical and systemic corticosteroids to endoscopic nasal surgery (ESS), the recurrence rate has remained high, highlighting the necessity for optimizing therapeutic strategies and a deeper understanding of the disease's complex pathogenesis. This doctoral thesis addressed these challenges by investigating modern aspects in the diagnosis, prognosis, and treatment of nasal polyposis, and the significant contributions brought by this research have been disseminated within the scientific community through the publication of four scientific articles.

CURRENT STATE OF KNOWLEDGE

Nasal polyposis is a chronic inflammatory disorder of the rhinosinusal mucosa, resulting in the formation of polyps, a consequence of edematous connective tissue proliferation. Its etiology is complex, involving genetic and environmental factors, chronic infections, and aberrant immune responses. Global prevalence varies between 1% and 4%, being higher in temperate climates and polluted areas, with a maximum

incidence in adults aged 40-60 and a male predisposition (2:1). Symptoms include nasal obstruction, rhinorrhea, anosmia/hyposmia, facial pain, and snoring, significantly impacting quality of life and imposing a substantial economic burden.

Physiopathology is marked by Type 2 inflammation, with increased production of IL-4, IL-5, and IL-13, essential cytokines in polyp development and eosinophil recruitment. This chronic inflammation leads to edema, fibrosis, and polyp formation.

Diagnosis is based on clinical evaluation, nasal endoscopy, and computed tomography (CT), which provide detailed information about disease extension. Current classification is based on endotypes, with the eosinophilic type being associated with more severe disease and frequent recurrences.

Medical treatment includes intranasal corticosteroids (INCS), and in severe cases, short-term systemic corticosteroids. Saline nasal irrigations alleviate congestion. Biological therapies (dupilumab, omalizumab, mepolizumab) represent a promising option for severe, refractory forms, reducing polyp size, ameliorating symptoms, and diminishing the need for surgical interventions.

The main surgical treatment is endoscopic sinus surgery (ESS), which aims to remove polyps and improve sinus drainage. Although effective, the recurrence rate remains significant, requiring long-term management.

Prognosis is influenced by age at onset, initial severity, comorbidities (asthma, AERD), smoking, and histopathological characteristics. Increased expression of Ki-67, a cell proliferation marker, is associated with a more aggressive disease course and an increased risk of recurrence after ESS. Long-term management strategies include consistent INCS use and regular monitoring. The role of resilience in influencing prognosis requires further investigation.

Laser nasal surgery is an evolving technique, offering advantages such as simultaneous cutting and coagulation, improved hemostasis, and reduced bacterial colonization. Different types of lasers have varied effects on tissue, with Er:YAG causing the fewest lesions. However, high equipment costs and the need for more precise guidance systems limit widespread adoption.

PERSONAL CONTRIBUTION

Study 1: Biologic Treatments for Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps (CRSwNP): A Comparative Review of Efficiency and Risks

Purpose / Objectives: The primary objective of the first study was to evaluate the efficacy and safety of biological therapies, specifically dupilumab, mepolizumab, and omalizumab, in the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). The study aimed to compare the effectiveness of these treatments in reducing nasal polyp size, improving nasal congestion, and enhancing patient quality of life. Additionally, an

important objective was to analyze the potential risks associated with each biological therapy.

Materials and methods: The methodology of the first study consisted of a systematic analysis following PRISMA guidelines. Relevant studies on biological therapies (dupilumab, omalizumab, mepolizumab) in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) were searched in PubMed/Medline, Scopus, and Embase databases. Randomized controlled trials (RCTs) and observational studies in adults reporting the efficacy and safety of these treatments were included. Due to heterogeneity, a narrative synthesis of the results was used.

Results: The analysis of the included studies revealed statistically significant reductions in nasal polyp size for all three biological therapies (dupilumab, mepolizumab, and omalizumab) compared to placebo or baseline values. Dupilumab was generally found to produce a greater reduction in nasal polyp size and superior improvement in nasal congestion, as measured by SNOT-22 scores, compared to mepolizumab and omalizumab. Both dupilumab and omalizumab led to improvements in olfactory function. Significant improvements in disease-specific quality of life questionnaires (SNOT-22) were also observed for all three biologics, with dupilumab generally demonstrating a greater improvement. Safety profiles were generally favorable, with most adverse events being mild to moderate, including injection site reactions, nasopharyngitis, headaches, and upper respiratory tract infections. Rare cases of serious adverse events, such as hypersensitivity reactions and rheumatic conditions, were reported.

Conclusions: In conclusion, biological therapies have ushered in a new era in the management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), offering a valuable alternative for patients with significant symptoms refractory to maximum conventional treatment. The synthesized evidence demonstrates that agents such as dupilumab, mepolizumab, and omalizumab provide substantial clinical benefits, including a marked reduction in nasal polyp size, significant improvement in nasal congestion and obstruction, and a demonstrable improvement in overall patient quality of life. The ability of biologics to target specific inflammatory pathways and modify the underlying disease course represents a fundamental shift in the treatment paradigm for CRSwNP. To fully harness the potential of these therapies, careful patient selection, guided by relevant biomarkers, and a thorough cost-effectiveness evaluation are crucial. Future research should prioritize identifying predictive biomarkers, optimizing treatment protocols, and investigating their optimal duration to maximize therapeutic efficacy and minimize adverse effects.

Study 2: Exploring the Link Between Resilience and Disease Severity in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps

Purpose / Objectives: The second study's fundamental aim was to explore the complex relationships among psychological resilience, various measures of disease severity, and cellular proliferation within the nasal polyp tissue of patients affected by chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Specific objectives included evaluating the correlation between a patient's resilience level, quantified by the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC), and the intensity of patient-reported symptoms (via the SNOT-22 questionnaire). Additionally, the study aimed to determine the relationship between resilience and objective disease severity (via the Lund-Mackay score), and to investigate the association between resilience and cellular proliferation in nasal polyp tissue (via Ki-67 expression). Through these objectives, the study sought to provide a more comprehensive understanding of the role of resilience in the context of CRSwNP.

Materials and methods: This retrospective study included 30 patients (18-65 years old, with symptoms for at least 6 months and bilateral multiple nasal polyps) diagnosed with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Pregnant/lactating women and patients with other nasal conditions or cognitive impairments were excluded. All patients underwent a complete clinical evaluation, including clinical examination, nasal endoscopy, and CT. The study was approved by the Ethics Committee of "Iuliu Hațieganu" University of Medicine and Pharmacy, Cluj-Napoca, and patients signed informed consent for the use of biopsy fragments obtained during already scheduled surgical interventions. The population included smokers, alcohol consumers, patients with asthma, and NSAID intolerance. The SNOT-22 questionnaire was used for symptom severity, the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC) for resilience, and the Lund-Mackay score for imaging evaluation of the sinuses. Ki-67 expression was semi-quantitatively assessed by counting positive cells after immunohistochemical staining. Statistical analysis of correlations was performed with SPSS software, using Spearman's rank correlation coefficient, considering a p-value below 0.05 as statistically significant.

Results: The studied population consisted of 30 patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), with an average age of 45.2 years, 65% being women. The average disease duration was 5.8 years. The mean SNOT-22 score was 48.67, the mean CD-RISC score was 73.27, and the mean Ki-67 percentage was 18.33%. Spearman's rank correlation analysis showed a negligible correlation between resilience (CD-RISC score) and patient-reported symptom severity (SNOT-22 score), with a Spearman's rho of -0.054 ($p=0.778$). A weak, statistically non-significant positive correlation was observed between the percentage of Ki-67 and SNOT-22 scores (Spearman's rho = 0.268, $p=0.152$). In contrast, a moderate and statistically significant positive correlation was found between SNOT-22 scores and Lund-Mackay scores (Spearman's rho = 0.565, $p = 0.001$), indicating more extensive radiographic disease in patients with more severe symptoms. Additionally, a weak, non-significant positive correlation was identified between Ki-67 expression and Lund-Mackay scores (Spearman's rho = 0.11, $p = 0.518$).

Conclusions: This preliminary investigation explored the interaction between psychological resilience, disease severity, and cellular proliferation in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Although no direct significant relationship was observed between resilience and subjective symptom burden (SNOT-22 score) or Ki-67 expression, the study was limited by a small sample size. Nevertheless, the research provided valuable insights into the complex dynamics of these factors. Future research should prioritize larger-scale studies, longitudinal data collection, and interventions aimed at enhancing psychological resilience to elucidate the role of psychological factors in CRSwNP. These efforts would contribute to the development of more holistic, patient-centered care approaches that target not only the physical manifestations of the disease but also patients' psychological well-being and resilience, thereby improving their overall quality of life.

Study 3: The Role of Ki-67 in Predicting Post-ESS (Endoscopic Sinus Surgery) Outcomes in CRSwNP (Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps)

Purpose / Objectives: The central objective of the third study was to evaluate the potential of Ki-67 expression as a predictor of nasal polyp recurrence after endoscopic sinus surgery (ESS). Another objective was to examine the correlation between Ki-67 expression levels and symptom severity in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP).

Materials and methods: This prospective study included 30 patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) who underwent endoscopic sinus surgery (ESS) at Cardiomed Hospital Cluj-Napoca in 2023. Diagnosis was based on medical history, endoscopic examination, and CT. Nasal polyp tissue fragments, obtained during ESS, were analyzed immunohistochemically for Ki-67 expression. Patients were followed up for six months postoperatively to assess recurrence, defined endoscopically. Statistical analysis used the Mann-Whitney U test and Spearman's coefficient, with $p < 0.05$ considered significant.

Results: The mean Ki-67 expression in nasal polyp tissue samples was 63.7 Ki-67-positive cells per high-power field (HPF). Nine out of the 30 patients (30%) experienced nasal polyp recurrence within 6 months after endoscopic sinus surgery (ESS). A significantly higher mean Ki-67 expression was observed in patients with recurrence compared to those without recurrence (74.3 ± 11.1 vs. 53.1 ± 11.6 , $p=0.003$). This finding suggests that increased Ki-67 expression may be associated with a higher risk of recurrence after ESS. Furthermore, a positive correlation emerged between Ki-67 expression and SNOT-22 scores (Pearson's correlation coefficient, $r=0.42$, $p=0.02$), indicating that patients with higher Ki-67 expression tended to report more severe sinonasal symptoms.

Conclusions: In conclusion, this pilot study provides preliminary evidence supporting the potential utility of Ki-67 as a prognostic biomarker in the management of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Higher levels of Ki-67 expression in nasal polyps are associated with an increased probability of recurrence after endoscopic sinus surgery (ESS), suggesting that Ki-67 expression might reflect a more aggressive disease phenotype. Additionally, the association between Ki-67 expression levels and SNOT-22 scores indicates that this marker may correlate with the overall severity of CRSwNP and the burden of sinonasal symptoms experienced by patients. However, the results must be interpreted with caution due to the relatively small sample size, short follow-up period, and monocentric design. Larger, well-designed studies with extended follow-up durations and diverse patient populations are necessary to validate these preliminary findings and establish the clinical utility of Ki-67 as a robust prognostic marker in CRSwNP.

Study 4: Laser nasal surgery

Purpose / Objectives: The objectives of the fourth study were multiple, aiming for a comprehensive evaluation of the current role and future potential of laser technology in nasal surgery. The study sought to evaluate existing evidence regarding the application of lasers in various nasal surgical procedures, such as nasal polyposis and turbinate hypertrophy. Additionally, a key objective was to critically analyze the advantages and disadvantages of laser surgery compared to traditional techniques, considering the precision of tissue removal, hemostatic capabilities, and impact on surrounding tissues. Furthermore, the study aimed to evaluate the role of laser technology in addressing specific challenges in nasal surgery, including biofilm management, reduction of bacterial colonization, and improved treatment of recurrent or refractory sinonasal diseases.

Materials and methods: The methodology of the fourth study involved a systematic literature review from PubMed and Embase databases. The search used terms such as "nasal polyp," "laser," and "surgery." Two authors independently selected articles, including studies evaluating nasal surgical procedures and their benefits. Out of 131 unique articles, 49 were retained for review, focusing on the effect of surgical laser and its impact on quality of life.

Results: The literature analysis on laser nasal surgery highlighted numerous benefits, demonstrating the ability of lasers to reduce nasal airway resistance and modulate the presence of goblet cells, ameliorating symptoms and improving airflow. A key advantage is the precision in tissue removal and manipulation, minimizing damage to surrounding healthy structures. Comparative studies showed that Er:YAG lasers cause the fewest destructive lesions, while Nd:YAG lasers ensure effective cauterization, and CO2 lasers may be associated with increased thermal injury. Clinical outcomes include shorter hospital stays, reduced postoperative bleeding, and less need for nasal packing, as well

as the ability of lasers to sterilize the surgical field and disrupt biofilms, contributing to the management of chronic rhinosinusitis.

Conclusions: In conclusion, the analyzed specialized literature indicates that laser surgery is a promising and adaptable modality for various nasal surgical procedures, including turbinate resections, dacryocystorhinostomies, and interventions for nasal polyps. The application of laser technology has demonstrated the potential to reduce hospital stays for patients, limit postoperative bleeding, and decrease the need for nasal packing. Furthermore, emerging evidence suggests that laser surgery can modulate nasal biofilms, contributing to the management of chronic rhinosinusitis. However, widespread adoption is limited by the substantial cost of equipment and the need for continuous development of laser beam guidance technology for enhanced precision. Therefore, research and development efforts remain essential to refine laser techniques, improve guidance systems, and address economic considerations, with a view to widespread implementation of laser surgery in rhinology.

General conclusions

This doctoral thesis represents a concerted effort to advance the current understanding of CRSwNP (Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps), a multifaceted and often debilitating inflammatory condition of the nasal and sinus mucosa. The research within this thesis comprises four distinct yet interconnected studies, each contributing a unique perspective to the complex landscape of CRSwNP. These investigations ranged from a rigorous evaluation of novel therapeutic interventions to a detailed analysis of potential prognostic biomarkers and an exploration of the evolving role of advanced surgical techniques. Collectively, the findings derived from these studies offer a more comprehensive and integrated perspective on the contemporary understanding of CRSwNP, highlighting key contributions and outlining promising directions for future research endeavors.

The first study, detailed in Chapter 2, focused on a comparative evaluation of the efficacy and safety profiles of biologic therapies in managing CRSwNP. This class of medications, including agents like dupilumab, mepolizumab, and omalizumab, represents a paradigm shift in the treatment of severe CRSwNP, offering a targeted approach to selectively modulate specific components of the inflammatory cascade involved in the underlying pathophysiology of the disease. The results of this study, based on a systematic review and analysis of the existing literature, provided further evidence supporting the substantial clinical benefits of these therapies in reducing nasal polyp size, ameliorating nasal congestion, and significantly improving disease-specific quality of life in patients afflicted with this often troublesome condition.

Notably, the findings indicated that dupilumab consistently demonstrated a greater ability to reduce both nasal polyp size and nasal congestion scores compared to

the other biologic agents evaluated, suggesting a potentially superior efficacy of this specific agent in addressing these key clinical manifestations of CRSwNP. Furthermore, the research highlighted the potential for biologic therapies, in general, to diminish the reliance on systemic corticosteroids and revision sinus surgery, both of which are frequently associated with significant potential drawbacks, including long-term adverse effects and increased healthcare costs.

The second study, presented in Chapter 3, shifted the focus from therapeutic interventions to an in-depth investigation of the role of resilience, a multifaceted psychological construct that reflects an individual's capacity to adapt successfully in the face of adversity, within the context of CRSwNP. This research aimed to explore the potential association between resilience and various aspects of disease severity, encompassing patient-reported symptom burden, objective measurements of disease activity, and cellular proliferation in nasal polyp tissue. Contrary to the initial hypothesis, the results of this study did not reveal any statistically significant correlation between resilience scores (as measured by CD-RISC) and either patient-reported symptom severity (as evaluated using SNOT-22) or the Ki-67 proliferation index, a marker of cellular proliferation.

The third study, detailed in Chapter 4, focused on evaluating the prognostic value of Ki-67 expression, a well-established marker of cellular proliferation, in predicting polyp recurrence after ESS surgery in patients with CRSwNP. This research demonstrated a statistically significant association between a higher expression of Ki-67 in nasal polyp tissue and an increased risk of polyp recurrence within six months post-operation. This finding suggests that Ki-67 could serve as a valuable biomarker for identifying patients at a higher risk of recurrence, potentially guiding more personalized and aggressive follow-up strategies.

The fourth and final study, presented in Chapter 5, explored the application of laser technology in nasal surgery, with a particular focus on its potential role in managing CRSwNP and other sinus conditions. This analysis of the existing literature confirmed the efficacy of lasers in various nasal surgical procedures, including nasal turbinate reductions and mucotomies, highlighting the advantages of precise tissue removal and improved hemostasis afforded by this technology. Additionally, the study highlighted the potential for lasers to modulate nasal biofilms, complex microbial communities that contribute to chronic inflammation and treatment resistance in chronic sinus diseases.

In conclusion, the four studies comprising this doctoral thesis have contributed to a more comprehensive and nuanced understanding of CRSwNP, spanning a wide range of critical areas from novel therapeutic interventions to prognostic biomarkers and advanced surgical techniques. The collective findings offer new insights into this complex disease and provide a foundation for future research aimed at improving diagnosis, treatment, and patient outcomes.

ORIGINALITY AND INNOVATIVE CONTRIBUTIONS OF THE DOCTORAL RESEARCH

This doctoral thesis brings significant and innovative contributions to the understanding of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP), a complex and often debilitating condition. The originality of the research lies in its multifactorial approach to the pathology, exploring both novel therapeutic interventions and aspects less studied within the Romanian medical context.

One of the major innovative contributions is the exploration of the role of resilience in the context of CRSwNP. Although the study did not identify a direct statistically significant correlation between resilience and symptom severity or cellular proliferation, the importance of evaluating patients' quality of life is increasingly recognized. The introduction and investigation of this concept in Romania, within the context of CRSwNP, represents an original contribution and opens new directions for broader research.

Another essential contribution is the evaluation of the prognostic value of Ki-67 expression in predicting polyp recurrence after endoscopic sinus surgery (ESS). The study demonstrated a statistically significant association between increased Ki-67 expression in nasal polyp tissue and an increased risk of recurrence within six months postoperatively. This finding is of particular importance as it suggests that Ki-67 has the potential to serve as a cost-effective and easy-to-use predictive biomarker for disease aggressiveness and recurrence risk. This could fundamentally change therapeutic management, allowing for a precision medicine approach by identifying high-risk patients who would benefit from more intensive monitoring or more aggressive adjuvant therapies. The role of Ki-67 as a predictor of recurrence in CRSwNP has not been extensively studied in the Romanian medical context previously, lending originality to this contribution.

Additionally, the thesis analyzed in detail biological therapies in the management of severe CRSwNP, highlighting their efficacy in reducing polyp size, alleviating nasal congestion, and improving patients' quality of life, as well as their potential to diminish reliance on systemic corticosteroids and repeated surgical interventions. Furthermore, the exploration of laser technology application in nasal surgery confirmed the efficacy of lasers in various procedures and highlighted their potential to modulate nasal biofilms, contributing to the management of chronic sinonasal inflammation.

Overall, this research brings innovative contributions by integrating and exploring new concepts, such as resilience, and by highlighting the potential of biomarkers like Ki-67, with a significant impact on therapeutic strategy and personalized medicine in Romania.