

VILNIAUS UNIVERSITETAS
MEDICINOS FAKULTETAS

Baigiamasis darbas

Suaugusiųjų gerklų papilomatozės etiologija ir gydymo būdai

Etiology and Treatment of Adult-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis

Studentas/ė (vardas, pavardė), grupė: **Ieva Laukytė** VI kursas, 8 gr.

Katedra/ Klinikos kurioje ruošiamas ir ginamas darbas **Klinikinės medicinos instituto**
Ausų, nosies, gerklės ir akių ligų klinika

Darbo vadovas

Dr. Marius Polianskis

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

Katedros arba Klinikos vadovas

Prof. dr. Eugenijus Lesinskas

(pedagoginis vardas, mokslo laipsnis, vardas, pavardė)

2023-05-20

Studento elektroninio pašto adresas ieva.laukyte.2@mf.stud.vu.lt

TURINYS

• SANTRUMPOS	3
• SANTRAUKA	3
• SUMMARY	4
• RAKTAŽODŽIAI	5
• ĮVADAS	5
• LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA	6
• LITERATŪROS ANALIZĖ	6
○ EPIDEMIOLOGIJA	6
○ ETIOLOGIJA	6
○ PATOGENEZĖ	8
○ GYDYMAS	8
♦ Chirurginis gydymas	10
♦ Fotodinaminė terapija	13
♦ Medikamentinis gydymas	13
♦ Vakcinacija	16
• KLINIKINIS ATVEJIS	18
• IŠVADOS	19
• LITERATŪROS ŠALTINIAI	20

SANTRUMPOS

EBV – Epšteina-Baro virusas

FDT – fotodinaminė terapija

GERL – gastroezofaginio reflukso liga

GM-KSF – granuliocitų-monocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius

GP – gerklų papilomatozė

HSV – Herpes simplex virusas

IFN α – α -interferonas

JGP – juvenilinė gerklų papilomatozė

KEAF – kraujagyslių endotelio augimo faktorius

SGP – suaugusiųjų gerklų papilomatozė

ŽPV – žmogaus papilomos virusas

SANTRAUKA

Suaugusiųjų gerklų papilomatozė yra reta liga, kuriai būdingas papilomų formavimasis gerklų gleivinėje dėl žmogaus papilomos viruso infekcijos. Dažniausiai šią ligą sukelia viruso 6 ir 11 tipai. Virusas patekęs į organizmą lokalizuojasi epitelio bazinio sluoksnio ląstelėse. Pagrindiniai simptomai yra kosulys, užkimimas, fonacijos sutrikimai ir kitos kvėpavimo takų problemos.

Šiuo metu suaugusiųjų gerklų papilomatozės gydymas standartiškai apima chirurginį papilomų pašalinimą endolaringiniu būdu naudojant įvairius lazerius ar šeiverius. Dažniausiai naudojami CO₂ lazeriai, kurie pasižymi geromis pjovimo ir koaguliacinėmis savybėmis. Tačiau pastaraisiais metais buvo išbandyti ir nauji daug žadantys lazeriai, kurių dėka galima sumažinti bendrosios anestezijos poreikį bei palengvinti priėjimą prie papilomų kampu.

Nepaisant visų naujovių, chirurginiais metodais virusinė infekcija nėra pašalinama, todėl pacientai kenčia nuo besikartojančių ligos recidyvo epizodų ir pakartotinių operacijų. Dėl šios priežasties buvo pradėta ieškoti naujų gydymo metodų, kurių tikslas būtų ne tik pašalinti papilomas bei palengvinti simptomus, bet ir panaikinti pačią viruso infekciją, t.y. veikti etiopatogenetiškai. Dauguma dabar išbandomų medikamentų veikia imunomoduliuodami ir slopindami viruso replikaciją bei proliferaciją. Šiuo metu literatūroje daugiausiai minimi α -interferonas, antivirusiniai preparatai, tokie kaip cidofoviras bei žmogaus kraujagyslių

endotelio augimo faktoriaus inhibitoriai, tokie kaip bevacizumabas. Remiantis naujausia literatūra, apžvelgiami šių medikamentų veikimo mechanizmai, privalumai bei trūkumai. Taip pat aptariama nenuneigiama vakcinų ne tik kaip prevencijos, bet kaip ir gydymo priemonės nauda.

Dėl ligos retumo, sunku pasiekti greitą progresą ieškant efektyviausių gydymo metodų, kurie leistų pacientams gyventi be recidyvų, pagerintų gyvenimo kokybę ir sumažintų gydymo kaštus, todėl reikalingas klinikinių centrų bendradarbiavimas ir tolimesnis klinikinių tyrimų vykdymas.

SUMMARY

Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (AORRP) is a rare disease characterized by the formation of papillomas in the lining of the larynx because of human papillomavirus infection. The most common causes of the disease are virus types 6 and 11. The virus localizes in the cells of the basal layer of the epithelium. The most common symptoms are coughing, hoarseness and phonation problems.

Currently, the standard treatment for AORRP is endolaryngeal surgery using a variety of lasers or shavers. The gold standard is CO₂ lasers, which have good cutting and coagulation properties. However, recent advancements have introduced promising laser technologies that aim to minimize the need for general anesthesia and facilitate better access to papillomas, even at challenging angles.

Despite the innovations, surgical methods do not eliminate the viral infection, leaving patients to suffer from repeated episodes of recurring disease and re-operations. Consequently, researchers have been exploring novel therapeutic strategies that not only target the papillomas and alleviate symptoms but also target the underlying viral infection, addressing the etiology of the disease.

Most of the drugs that are now being tested work by immunomodulating and inhibiting viral replication and proliferation. Currently, the literature mostly focuses on α -interferon, antiviral agents such as cidofovir and human vascular endothelial growth factor inhibitors such as bevacizumab. The mechanisms of action, advantages and disadvantages of these drugs are reviewed here. In addition, the undeniable benefits of vaccines not only as both preventive and therapeutic option are also discussed.

Due to the rarity of the disease, progress in identifying the most effective treatments that can significantly improve patients' quality of life, reduce recurrence rates, and minimize treatment costs has been slow. Therefore, collaboration among clinical centers and further clinical trials are crucial in advancing our understanding and management of this condition.

RAKTAŽODŽIAI

Suaugusiųjų gerklų papilomatozė, žmogaus papilomos virusas, adjuvantinė terapija, adult-onset recurrent respiratory papillomatosis, human papillomavirus, adjuvant therapy.

IVADAS

Gerklų papilomatozė (GP) – liga pasižyminti gerybinėmis, plokščialąstelinėmis gerklų gleivinės papilomomis ir sukeliama žmogaus papilomos viruso (ŽPV) 6 bei 11 tipų. Tiek suaugusiems, tiek vaikams būdinga GP, dažniausiai apsiribojanti gerklų sritimi, gali išplisti į kitas kvėpavimo takų sritis (nosiaryklę, tracheobronchinį medį, kartais net plaučių parenchimą) bei viršutines virškinamojo trakto sritis (1,2). Morfologiškai GP atpažįstama aptikus avietę primenančius, dažnai daugybinius darinius gerklų srityje (2). GP simptomatika priklauso nuo papilomų dydžio ir lokalizacijos, tačiau dažniausiai pasireiškia nespecifiniais su kvėpavimo takais susijusiais simptomais: lėtiniu kosuliu, užkimimu, fonacijos sutrikimais, stridoru, chronišku dusuliu ar apsunkintu kvėpavimu (1). Pagal pirmąją ligos manifestaciją išskiriamos dvi GP formos: juvenilinė gerklų papilomatozė (JGP) ir suaugusiųjų gerklų papilomatozė (SGP) (3). Šios formos dažniausiai skiriasi simptomais, išplitimu, ligos eiga. JGP būdingos regeneruojančios ir plintančios papilomos bei simptomų triada: progresuojantis užkimimas, stridoras ir apsunkintas kvėpavimas. SGP būdinga lengvesnė ligos eiga – papilomos dažniau būna pavienės, sukeliančios progresuojantį užkimimą (4). ŽPV perdavimo būdas nėra aiškiai nustatytas. Nors aprašytas perdavimas lytinių santykių metu, galimi ir neseksualiniai perdavimo būdai - vertikalus bei horizontalus perdavimas (5). Retais atvejais GP (<1% JGP, 3-7% SGP atvejų) gali supyktibėti (dažniausiai į bronchogeninę plokščiųjų ląstelių karcinomą), todėl yra laikoma iki vėžine forma (1). SGP įtariama remiantis anamnezės duomenimis ir vaizdinių tyrimų rezultatais, tačiau galutinė diagnozė yra patvirtinama bronchoskopijos metu surinktų mėginių histopatologiniu ištyrimu. Pagrindinis SGP gydymo metodas – operacinis endolaringinis papilomų pašalinimas, tačiau vis labiau gilinamasi į etiopatogeninius SGP

gydymo metodus. Šio darbo tikslas – išsilinti į SGP etiologiją, įvertinti skirtingus dabartinius chirurginius bei adjuvantinius šios ligos gydymo būdus bei apžvelgti naujausias gydymo galimybių perspektyvas.

LITERATŪROS ŠALTINIŲ ATRANKOS STRATEGIJA

Mokslinės literatūros paieška atlikta PubMed bei UpToDate medicininėse duomenų bazėse pagal pasirinktus raktažodžius. Peržiūrėti straipsniai nuo 2005 iki 2023 metų. Buvo atrinkti 48 straipsniai. Aprašant viruso etiologiją buvo naudotasi ir senesniais šaltiniais, tačiau gydymo metodai aprašyti remiantis paskutinių 10-ties metų informacija.

LITERATŪROS ANALIZĖ

Epidemiologija

Yra skirstomos dvi ligos formos atsižvelgiant į pirmąją ligos manifestaciją. Jaunatvinė gerklų papilomatozė (JGP), pirmą kartą pasireiškia iki 12 metų amžiaus (paprastai 2-4 metų amžiuje). Vyresniame amžiuje (dažniausiai 2-4 dešimtmetyje) pasireiškiantys atvejai pagal apibrėžimą yra laikomi suaugusiųjų gerklų papilomatozė (SGP) (6). Ankstyva ligos pradžia reiškia didesnę sunkios ligos progresavimo riziką, kai pažeidžiamas bronchų medis ir plaučiai. SGP sergamumas 1,8-3,8 atvejo 100 000 gyventojų ir vyrai serga dažniau nei moterys, tačiau atvirkščiai nei sergant JGP daugeliu atvejų klinikinė eiga yra mažiau agresyvi, o bronchopulmoninis pažeidimas daug retesnis (1).

Etiologija

ŽPV yra apie 52 – 55 nm dydžio DNR virusas, priklausantis *Papillomaviridae* šeimai. Šis ikosaedrinės formos, neinkapsuliuotas virusas yra sudarytas iš 72 kapsomerų (7). Yra atrasta daugiau nei 180 ŽPV genotipų, kurie pasižymi afinitetu įvairių audinių plokščialąstelinėms epitelio ląstelėms. Dėl šios priežasties virusas pasireiškia labai įvairiomis klinikinėmis formomis (8). Į organizmą ŽPV patenka per odos/gleivinių pažeidimus. Patekęs virusas lokalizuojasi epitelio bazinio sluoksnio ląstelėse. ŽPV yra siejamas su daugybe tiek gerybinių, tiek piktybinių epitelinio audinio auglių. Piktybiniai procesai dažniausiai siejami su

ŽPV ir gimdos kaklelio karcinomomis bei kitais anogenitaliniais (pvz.: išangės, varpos, makšties) augliais (1,9).

ŽPV subtipai yra skirstomi į didelės ir mažos rizikos tipus pagal jų gebėjimą sukelti piktybinius pokyčius epitelinėse ląstelėse (4). 6 ir 11 subtipai yra siejami su 90% GP atveju, o 11 subtipas laikomas pačiu dažniausiu. Šie du subtipai yra priskiriami prie mažos rizikos tipo ir dažniausiai piktybinių procesų nesukelia. Tačiau buvo pastebėta, kad pacientai infekuoti 11 subtipo ŽPV (lyginant su 6 subtipu) suserga sunkesne ir agresyvesne ligos forma, dažniausiai reikalaujančia pakartotinių operacijų, adjuvantinės terapijos bei kartais tracheostomos suformavimo, siekiant išlaikyti kvėpavimo takų praeinamumą (1). Subtipai 16 ir 18 yra priskiriami didelės rizikos tipui ir siejami su didesne plokštelastelinės karcinomos išsivystymo rizika. Kiti subtipai kaip 31 ir 33 taip pat siejami su GP, tačiau šią ligą jie sukelia palyginus retai (10). GP išsivystymą tikėtina lemia keli viruso mechanizmai (11). Už onkogeninį potencialą atsakingi ŽPV baltymai, koduojami E6 ir E7 genomo srityse, saveikauja su tumoro supresijos baltymais p53 ir pRB ir taip veikia ląstelių proliferaciją, genetinį stabilumą ir apoptozę (12). Neseniai atlikti tyrimai rodo, jog žemos rizikos subtipai (pvz.: 6 ir 11) yra genetiškai nulemti koduoti žemesnio onkogeninio potencialo baltymus, atvirkščiai nei aukštos rizikos tipai (pvz.: 16 ir 18). Būtent dėl šios priežasties yra manoma, jog skiriasi virusų subtipų gebėjimas sukelti vėžinius procesus (13). Taip pat ŽPV geba aktyvinti epidermio augimo faktorių, lemiantį epitelio ląstelių dauginimosi greičio padidėjimą. Tačiau piktybinės transformacijos dažnis SGP yra mažas ir dažniausiai tokie pakitimai buvo stebimi suaugusiesiems, kurie turėjo ir kitų rizikos veiksnių, pavyzdžiui, tabako vartojimas ar radiacijos poveikis (4).

Mokslininkai taip pat tyrė ŽPV paplitimą sveikų žmonių gerklose ir atlikta metaanalizė parodė, kad didelės rizikos ŽPV DNR buvo aptikta iki 10 % normaliai atrodančių burnos gleivinių (14). Be to, makroskopiškai normaliose SGP sergančių pacientų gleivinėse neaktyvios formos buvo rastos 61 % atveju (4). Ši latentinė ŽPV DNR gali vėl aktyvuotis ir sukelti papildomų recidyvus. Mechanizmas, lemiantis ŽPV infekcijos progresavimą iki SGP, nėra aiškus, tačiau tikėtina, kad prie patogenezės prisideda ir kiti veiksniai, aktyvuojantys arba reaktyvuojantys ŽPV (15). Todėl buvo pradėta ieškoti patogenų ar veiksnių, kurie galėtų prisidėti prie šių procesų. Neseniai atliktame tyrime 2 tipo *Herpes simplex* viruso (HSV-2) koinfekcija buvo žymiai dažnesnė pacientų, sergančių SGP, biopsijose nei pacientų su sveika gerklų gleivine (16). Tai leidžia manyti, kad HSV-2 ir galbūt kiti herpetiniai virusai gali būti tikėtini SGP rizikos veiksniai, prisidedantys prie SGP išsivystymo bei latentinės ŽPV

infekcijos reaktyvavimosi. Kitame tyrime buvo tiriamas Epšteino-Baro virusas (EBV) ir autoriai įtaria, kad EBV sąveikauja su ŽPV, didindamas ląstelių proliferaciją ir net trečdalyje ligos atvejų prisidedamas prie SGP progresavimo (15). Taip pat buvo pastebėtas reikšmingas ryšys tarp ligos pasireiškimo balso klosčių srityje ir protonų pompos inhibitorių vartojimo (16). Todėl kilo papildomų klausimų apie galimą gastroezofaginio reflukso ligos (GERL) ir jos medikamentinio gydymo bei SGP sąveiką, tačiau dar nė viename tyrime nenustatyta, kad gydant GERL sumažėtų ligos pasikartojimas ar sunkumas (17,18).

Patogenezė

GP lokalizuojasi vietose, kur audiniai yra labiausiai fiziškai ar chemiškai traumuojami arba ten, kur ribojasi plokščiasis ir virpamasis epiteliai. Tai dažniausiu atveju būna balso klosčių, antgerkliaus paviršiai ir viršutinė gerklų riba, rečiau nosies priekinis, minkštasis gomurys, labai retai stebimas plitimas į stemplę ar žemesnius kvėpavimo takus. Plaučių pažeidimai nėra būdingi SGP (sudaro tik apie 1% atvejų) (8).

Plokščialąstelinė karcinoma yra dažniausia stebima piktybinė transformacija sergant GP (19). Tikslūs malignizacijos procesai nėra iki galo aiškūs, tačiau net ir žemos onkogeninės rizikos subtipai gali sukelti patologinius piktybinius procesus. Aplinkos veiksniai, tokie kaip tabako gaminių vartojimas, radioterapija, taip pat didina riziką onkogeninių pokyčių išsivystymui (14).

Gydymas

Efektyvaus etiopatogenetinio GP gydymo kol kas nėra, todėl yra taikomas chirurginis ir/arba terapinis ligos simptomų gydymas. Kadangi ŽPV lokalizuojasi ne tik makroskopiškai matomose papilomose, bet gali būti aptinkamas ir gretimose gleivinėse, radikalus chirurginis gydymas paprastai nėra veiksmingas norint pilnai eradikuoti virusą (3,10). Kaip jau buvo minėta anksčiau, virusas lokalizuojasi tik epitelyje, todėl net ir gili rezekcija negarantuotų visiško ŽPV pašalinimo iš audinių. Dėl šios priežasties svarbiausias gydymo tikslas yra organų funkcijos išsaugojimas. Gerklų pažeidimo atveju tai reiškia ne tik balso išsaugojimą, bet ir kvėpavimo bei rijimo praeinamumo užtikrinimą (3). Tipiškai GP eigai po chirurginio gydymo yra būdingas papilomų recidyvavimas, todėl dažnai atliekamos pakartotinės operacijos (20). Kiti GP gydymo tikslai – išvengti tracheotomijos bei užkirsti kelią gerybinės ligos

supiktybėjimui. 1-oje lentelėje apibendrinamos įvairios GP gydymo strategijos, kurios buvo dažniausiai minimos literatūroje.

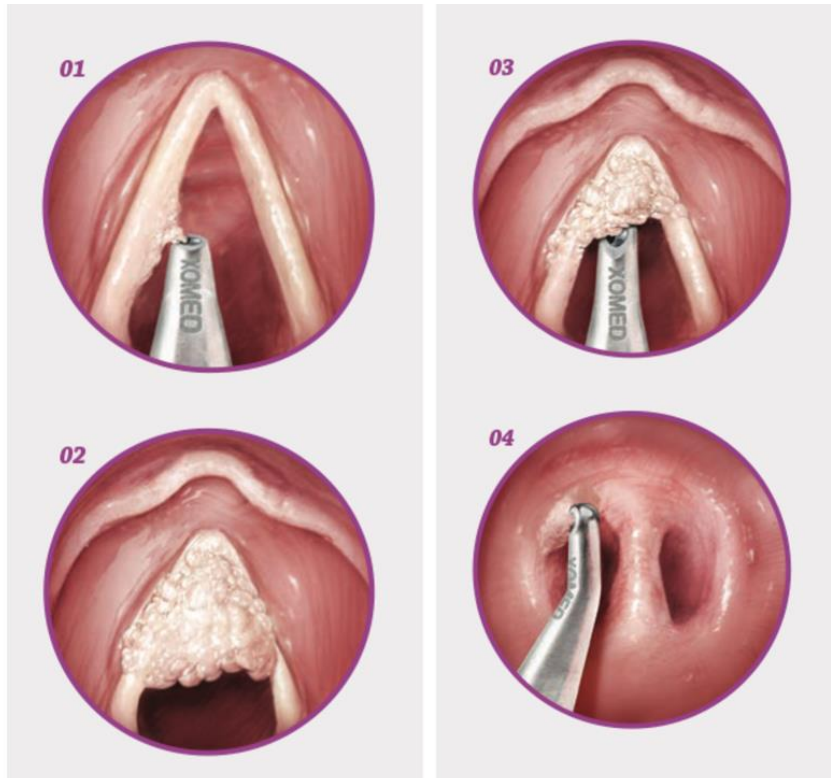
Gydymo būdas	Priemonės/medikamentai	Pagrindimas
Chirurginis	Šeiveris	Paviršinis papilomų pašalinimas stengiantis išsaugoti sveikus aplinkinius kvėpavimo takų audinius
	Lazeriai (CO ₂ , TruBlue ir t.t.)	
Fotodinaminė terapija	Dihematoporfirino eteris	Patologinių ląstelių nekrozė
	Temoporfinas	
Adjuvantinė terapija	α -Interferonas	Blokuoja viruso RNR arba DNR replikaciją
	Ribavirinas	Vartojamas kūdikių respiracinio sincitinio viruso gydymui ir agresyviai GP gydyti
	Acikloviras	GP gydymas, kai kartu yra HSV-1, EBV arba citomegaloviruso koinfekcija
	Cidofoviras	Citozino analogas, mažinantis DNR transkripcijos veiksmingumą.
	Ranitidinas	Pasižymi imunomoduliuojamuoju poveikiu ir mažina GP recidyvų riziką
	Žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus (KEAF) inhibitoriai	Slopina KEAF aktyvumą ir užkerta kelią receptorių aktyvacijai, todėl pailgėja laikas tarp chirurginių

		intervencijų ir palengvinama GP eiga
Vakcinos	Cervarix	ŽPV vakcina (16 ir 18 subtipai)
	Gardasil	ŽPV vakcina (6, 11, 16 ir 18 subtipai)
	Gardasil-9	ŽPV vakcina (6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 ir 58 subtipai)
	INO-3016	DNR vakcina. Taikiniai – ŽPV E6/E7 onkoproteinai. Sukelia T-ląstelių imunologinį atsaką

1 lentelė. Gydomo strategijų, taikomų gydyti SGP, apibendrinimas

Chirurginis gydymas

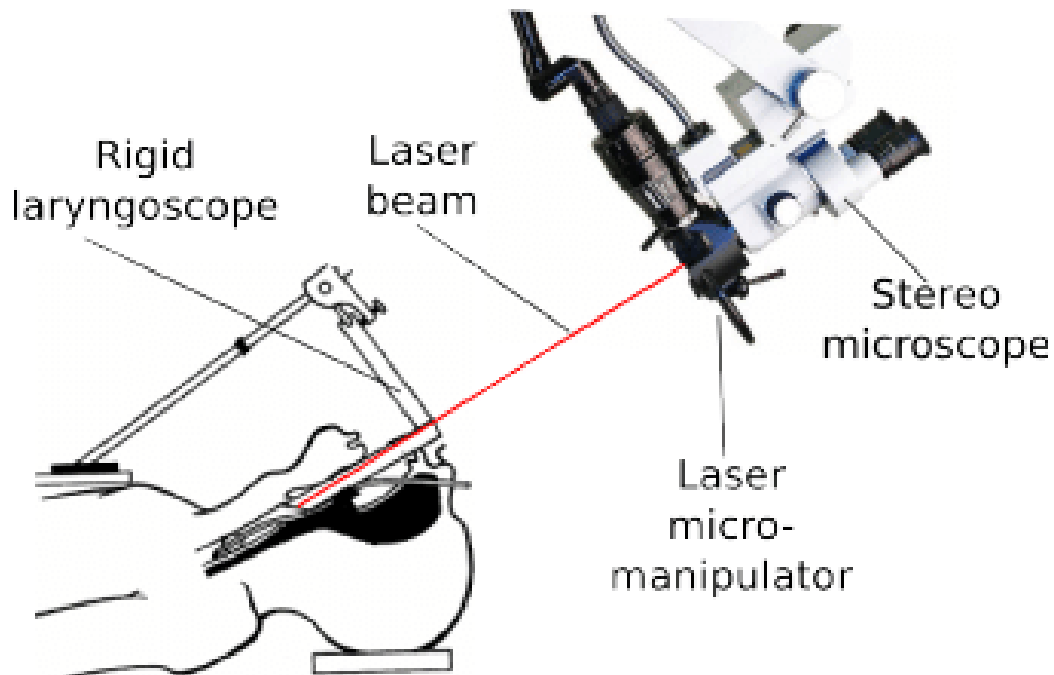
Chirurgijoje pasitelkiamas endolaringinis mikrochirurginis papilomų šalinimas lazerio arba šeiverio pagalba. Kol kas apžvelgus literatūra nepastebimas reikšmingas vieno ar kito metodo pranašumas prieš kitą. Šeiveriai (*angl. shaver*) nuo 1990-ųjų naudojami sinusų chirurgijoje, o pirminė idėja buvo pasiskolinta iš ortopedinėje chirurgijoje naudojamų instrumentų (21). Toliau modifikuojant ir tobulinant šį įrankį, jį buvo galima pradėti naudoti ir mikrolaringinėje chirurgijoje (1 pav.). Techninis principas - siurbimo ir ekscizijos derinimas rotaciniu pjovimo įrankiu. Papilomos į besisukančius ašmenis įtraukiamos siurbimo būdu. Taip sveiki subpapilominiai audiniai turėtų likti minimaliai arba visai nepažeisti. Lyginant su lazeriu, vienas pagrindinių šio metodo pranašumų yra tai, jog nėra terminio nudegimo ir ŽPV dalelių aerolizacijos rizikos. Tačiau reikia paminėti, kad taikant didelio intensyvumo siurbimą vis tiek gali būti įsiurbti ir taip pažeisti sveiki audiniai (18). Dar vienas privalumas – tai galimybė prie papilomos prieiti ir operuoti kampu, ko su CO₂ lazeriu be specialių priedų padaryti neįmanoma.



1 pav. Mikrolaringinėje chirurgijoje naudojamas šeiveris ir chirurginė technika
 (<https://www.thiemed.cl/web/content/183785?unique=bda6af266d19fea732cc51d4e4c70032fc85a3ae&>)

Kitas anksčiau minėtas chirurginis metodas - lazeris. Šio metodo didžiausias privalumas – minimalus kraujavimas operacijos metu (22). Lazeriai skirstomi pagal savo savybes – vieni geba pjauti (pvz.: CO₂ lazeris), kiti pasižymi fotoangioliziniėmis savybėmis (pvz.: impulsinis dažų lazeris (*angl. pulsed dye laser*)). Auksiniu standartu mikrolaringinėje chirurgijoje yra tapęs CO₂ lazeris (2 pav.). Jį kombinuojant kartu su chirurginiu mikroskopu galima tiksliai ir be kraujavimo pašalinti papilomas, ribotai pažeidžiant po jomis esančius sveikus audinius. Tačiau galimos komplikacijos, tokios kaip kvėpavimo takų nudegimai, balsu klosčių randai ar jų stenozė, laringocelės susiformavimas, distaliniai trachėjos ir stemplės sužalojimai. CO₂ lazeris taip pat nėra lankstus, todėl anatomines sritis, kurias sunku pasiekti

tiesiogiai ir reikalingas priėjimas iš kampo, galima pasiekti tik naudojant brangius įrangos priedus (23).



2 pav. CO₂ lazerio naudojimas gydant SGP ir šio metodo limitacijos dėl lazerio nelankstumo (https://www.researchgate.net/figure/Current-laryngeal-laser-surgery-setup_fig1_260779170)

Tačiau šia problemą bandoma spręsti tobulinant lazerių technologijas ir vystant transnazalinę lanksčių lazerių chirurgiją. Naujausioje literatūroje minimas 445 nm mėlynasis lazeris (*TruBlue; A.R.C Laser Company*). Tai kol kas naujausias pasiekimas transnazalinėje lanksčių lazerių chirurgijoje (24). Naudojant šį lazerį kombinuojamos fotoangiolizė ir pjovimas. Lazeris veikia raudonos spalvos struktūras (šios ligos atveju – papildomų kraujagysles) ir nepažeidžia aplinkinių struktūrų. Taip pat dar vienas šio lazerio privalumas – tai savybė būti perduodamam mažais 300 ir 400 μm stiklo pluoštais, pavyzdžiui, per lankstaus transnazalinio endoskopo darbo kanalą (25). Tai leidžia intervencijas atlikti vietinėje nejautroje ir taip sumažina bendrosios anestezijos poreikį. Taip pat svarbu paminėti, jog pats lazeris yra labai nedidelis ir todėl portabilus.

Tracheotomija taip pat yra vienas iš chirurginio gydymo variantų. Tačiau ji atliekama tik agresyviausiais atvejais, kai gresia kvėpavimo takų nepraeinamumas ir/ar pažeidimas ir kai kelios papildomų šalinimo operacijos anksčiau minėtais metodais buvo nesėkmingos (4). Kai tracheotomija neišvengiama, ją atlikus rekomenduojama kuo anksčiau apsvarstyti galimybę

atlikti dekaniuliaciją, kai ligos eiga yra suvaldyta ir stabili (3). Tracheostoma tarnauja kaip kanalas distaliniam ligos plitimui į trachėją ir bronchų medį. Klinikiniuose tyrimuose buvo pastebėta, kad papildomos trachėjoje buvo aptinkamos daugiau nei pusei SGP sergančių pacientų, kuriems buvo atlikta tracheotomija (10).

Fotodinaminė terapija

Fotodinaminė terapija (FDT) yra nechirurginis gydymo metodas, kuris buvo tiriamas kaip galimas SGP gydymo būdas. FDT apima fotosensibilizatoriaus, aktyvuojamo tam tikro bangos ilgio šviesa, naudojimą. Paveikus medžiagą šviesa susidaro deguonies radikalai ir selektyviai yra sukeliama vėžinių ar prieš vėžinių ląstelių nekrozė bei žūtis (26). 2014 m. buvo atlikta sisteminė literatūros analizė ir apžvelgti tuomet atlikti tyrimai su FDT. Buvo nerasta pakankamai įrodymų, kad FDT pati savaime ar kombinuojant su chirurginiais metodais yra veiksminga gydant SGP. Nebuvo aiškių įrodymų, kad gydymo grupėje stebėtas poveikis skyrėsi nuo kontrolinės grupės poveikio (26). Tačiau naujesni tyrimai rodo, kad FDT visgi gali būti potencialo turintis SGP gydymo būdas. 2020 m. buvo atliktas tyrimas su 8 pacientais, sergančiais SGP. Daugumai pacientų po FDT pagerėjo gyvenimo kokybė (83 proc.) ir sumažėjo reikalingų intervencijų dažnis (87 proc.). Komplikacijų dažnis buvo minimalus (27). Taigi galime daryti išvadą, kad FDT veiksmingumas yra abejotinas. Naudą bei metodo efektyvumą patvirtinti arba paneigti reikalinga atlikti daugiau tyrimų, tačiau naujais rezultatai teikia vilties, kad tai gali būti daug žadantis nechirurginis šios būklės gydymo būdas.

Medikamentinis gydymas

Atsižvelgiant į šios būklės etiologiją, GP buvo bandoma gydyti medikamentais. Deja, nepaisant iškeltų teorijų, daugelis gydymo metodų pasirodė esą neveiksmingi ir iš esmės medikamentinis gydymas šiuo metu gali būti laikomas tik pagalbine priemone šalia chirurginio gydymo. Visgi siekiant ligos kontrolės, apie 20% pacientų, sergančių SGP, reikia ne tik chirurginio, bet ir papildomo medikamentinio gydymo. Dabartiniai papildomo terapinio gydymo kriterijai yra: poreikis atlikti daugiau nei keturias chirurgines procedūras per metus, greitas papildomos atsinaujinimas su kvėpavimo takų pažeidimu ir distalinis ligos išplitimas keliose vietose. Dauguma gydymo medikamentais būdų veikia imunomoduliuodami ir slopindami ŽPV replikaciją bei proliferaciją. Tokiam gydymui naudojami vaistai yra α -interferonas, antivirusiniai preparatai (acikloviras, ribavirinas, cidofoviras), retinoidai ir

žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriai. Detaliau bus apžvelgti medikamentai, kurie paskutinių tyrimų metu parodė geriausius rezultatus gydant SGP.

α -Interferonas

α -Interferonas (IFN α) yra citokinas, pasižymintis antivirusinėmis ir antiproliferacinėmis savybėmis. Šis preparatas buvo vienas iš ankstyvųjų medikamentinio gydymo pasirinkimų (28). Apibendrinus kelių tyrimų su nedideliu pacientų skaičiumi duomenis, skiriant IFN α 35% atvejų preparatas buvo vertinamas kaip itin efektyvus, 38% iš dalies efektyvus, o 21% registruotas minimalus arba jokie efektyvumo (29). Reikšmingiausias tyrimas apie IFN α veiksmingumą buvo atliktas 1988 m., kai 123 pacientams atsitiktinės atrankos būdu buvo paskirta vien tik chirurginė operacija arba operacija ir interferonas ir jie buvo stebimi dvejus metus. IFN α intraveniškai buvo skiriamas kasdien vieną savaitę, o vėliau vienerius metus tris kartus per savaitę. Po to pacientai buvo stebimi dar vienerius metus. Per pirmuosius šešis mėnesius pastebėta, kad IFN α grupėje ligos progresavimas gerokai sumažėjo, tačiau šis pokytis nebuvo ilgalaikis. Padaryta išvada, kad vien IFN α nėra nei gydomasis, nei vertingas kaip papildoma priemonė ilgalaikėje perspektyvoje (30). Taip pat IFN α vartojimas nėra plačiai paplitęs, nes jis pasižymi sisteminiu toksiškumu (transaminazių kiekio serume padidėjimu, galima leukopenija ir trombocitopenija) ir dažnais šalutiniais poveikiais (trumpalaikis karščiavimas, nuovargis, pykinimas, artralgija, galvos skausmas bei spastinė diplegija kūdikiams).

Manoma, kad pegiliuota IFN α forma sustiprina medikamento veikimą. Taip pat palyginus su įprastine forma preparatą reikia vartoti rečiau (kartą per savaitę), todėl vaistas daug patogesnis pacientui, ir jis turi mažiau šalutinių poveikių. Pegiliuota forma buvo naudojama kartu su granuliocitų-monocitų kolonijas stimuliuojančiu faktoriumi (GM-KSF) SGP pacientams gydyti. 9 iš 11 pacientų, kuriems šis gydymas buvo skiriamas, ligos recidyvas neregistruotas (29). Tai gali reikšti, kad pegiliuoto IFN α poveikis užtikrina geresnius rezultatus, tačiau reikalingi tolesni tyrimai. Taip pat pastaruoju metu tiriamas vietinis IFN α vartojimas per dvifazes vezikules (tai unikali lipidų pagrindu sukurta vaistų pernešimo sistema), nes įtariama, jog šalutiniai vaisto poveikiai tokių būdu gali būti sumažinti ar visai panaikinti, tačiau patvirtinti šiai hipotezei taip pat reikalingi tolesni tyrimai su SGP sergančiais pacientais (31).

Cidofoviras

Cidofoviras – citozino nukleotido analogas, stabdantis DNR virusų replikaciją slopindamas jų DNR polimerazę. Jo veikimo prieš ŽPV mechanizmas nėra tiksliai išaiškintas, nors buvo iškelta hipotezė, jog jis veikia stiprindamas imuninę sistemą. Paprastai vaistas suleidžiamas bendroje anestezijoje po chirurginės intervencijos. Cidofoviras, vartojamas injekcijomis į papildomas, buvo gana gerai toleruojamas, o sisteminis toksiškumas buvo minimalus (32). 2013 metais atliktas tarptautinis retrospektyvinis tyrimas (jame dalyvavo 11 šalių, 16 ligoninių, 635 pacientai, iš kurių 43% buvo gydomi cidofoviru) neparodė statistiškai reikšmingų neutropenijos, inkstų funkcijos sutrikimų ar viršutinių kvėpavimo takų epitelio piktybinės transformacijos padidėjimo skirtumų po cidofoviro vartojimo lyginant su kontroline grupe (33). Nauji tyrimai su pacientais, gydytais cidofoviro injekcijomis, parodė ryškia papildomų regresiją ir visišką ligos remisiją tiek SGP, tiek JGP populiacijose. Įdomu tai, jog 5 iš 188 (2,7 %) pacientų, gydomų cidofoviru, išsivystė displazija. Tačiau galiausiai buvo padaryta išvada, jog cidofoviras tikriausiai nebuvo šių displazijų priežastis, nes spontaninių displazijų dažnis sergant GP yra 2-3 %. 2020 m. atliktoje sisteminėje analizėje buvo prieita išvados, jog cidofoviras nesukėlė jokių žymių šalutinių poveikių net ir vartojant dideles sumines dozes, o gydymas injekcijomis atrodo saugus ir nedidina gerklų displazijos rizikos. Remiantis literatūros rekomendacijomis, cidofoviras indikuotinas ir jį galima paskirti, kai kas du-tris mėnesius pacientui reikalingos chirurginės intervencijos. Dozavimas neturėtų viršyti nustatytų saugių kiekių (3 mg/kg) (10,17,34). Taigi apžvelgus naujausios literatūros duomenis galima teigti, jog cidofoviras yra vienas efektyviausių ir saugiausių adjuvantinės terapijos variantų.

Bevacizumabas

Bevacizumabas yra rekombinantinis humanizuotas monokloninis antikūnas, slopinantis kraujagyslių endotelio augimo faktorių A (KEAF-A) (35). 2005 m. buvo atliktas tyrimas, siekiant nustatyti KEAF-A vaidmenį pacientų, sergančių GP, patogenezėje. Visų 12-os pacientų plokščiajame epitelyje nustatyta stipri KEAF-A mRNA raiška, o papildomų kraujagyslių endotelio ląstelėse - stipri KEAF-1 ir KEAF-2 receptorių raiška (3). Šie rezultatai tapo pagrindu pradėti tolimesnius tyrimus dėl bevacizumabo vartojimo SGP pacientams. Keletas tolimesnių tyrimų parodė, kad bevacizumabas yra palyginti saugus ir veiksmingas tiek JGP, tiek SGP (36). Buvo testuojamas vaisto sisteminis bei vietinis poveikis, kombinuojant papildomų pašalinimą lazeriu ir vietines bevacizumabo injekcijas. Tyrime dalyvavo 20

suaugusių pacientų, kurie sirgo SGP ir papilomos buvo aptiktos ant abiejų balso klosčių. Papilomos nuo abiejų balso klosčių buvo šalinamos lazeriu ir balso klostė, kurioje liga buvo labiau išplitusi papildomai vietiškai gydoma bevacizumabu. Rezultatai parodė, jog ligos kontrolė, nepaisant didesnio ligos priešoperacinio išplitimo, 19 iš 20 pacientų buvo geresnė toje pusėje, kur buvo taikomas kombinuotas gydymas (37). Remiantis šiais rezultatais, buvo atlikta ir daugiau tyrimų, kur kartu su lazeriu bevacizumabas buvo naudojamas sisteminiam agresyvios ir išplitusios papilomatozės gydymui (20,38). Sisteminėje analizėje buvo pastebėta, jog šalutiniai sisteminio bevacizumabo poveikiai, tokie kaip proteinurija, epistaksė, hemoptizė, hipertenzija, padidėjęs kreatinino kiekis, galvos skausmas, trombocitopenija, hipertirozė, disgeuzija, pykinimas ir priešlaikinė menopauzė, pasireiškė 44 % atvejų (19 iš 43), tačiau buvo apibūdinami kaip lengvi ir savaime praeinantys. Likusiems 56 % atvejų (24 iš 43) šalutiniai reiškiniai nepasireiškė (39). Nors dabartiniai įrodymai apsiriboja pavieniais atvejų aprašymais ar nedidelių grupių tyrimais, tačiau bevacizumabo gydymo efektyvumas yra daug žadantis.

Vakcinacija

Pirmoji ŽPV vakcina, skirta 2 onkogeniniams ŽPV 16 ir 18 subtipams, buvo pradėta gaminti 2004 m., visų pirma siekiant išvengti gimdos kaklelio vėžio. 2006 m. buvo išleista nauja vakcina, nukreipta prieš 6, 11, 16 ir 18 ŽPV subtipus, taip užkertant kelią ne tik gimdos kaklelio vėžiui, bet ir kitoms ŽPV sukeliams ligoms tarp jų ir SGP (40). Visai neseniai po šių vakcinų buvo sukurta 9-valentė ŽPV vakcina skirta 5 papildomiems onkogeniniams subtipams (31, 33, 45, 52 ir 58) (41). Keliose šalyse, tarp jų ir Lietuvoje (nuo 2016 m. mergaitės, o nuo 2023 m. ir berniukai), įvesta paauglių profilaktinė ŽPV vakcinacija, kuri gali sumažinti sergamumą su ŽPV susijusiomis ligomis, tokiomis kaip gimdos kaklelio vėžys, burnos ir ryklės vėžys, genitalijų karpos ir SGP (42,43). Dabartinės ŽPV vakcinos pasižymi puikiu saugumo profiliu ir turi nedaug šalutinių poveikių (29).

Skiepai nuo ŽPV gali būti ne tik prevencinio pobūdžio, bet ir svarbūs gydant SGP. Manoma, kad pasiskiepijus ŽPV vakcina pagerėja SGP sergančių pacientų imuninis atsakas ir sumažėja klinikiniai simptomai, todėl vakcina gali turėti ir terapinį poveikį šiai ligai. Efektyvaus imuniteto sukėlimas skiepijant ŽPV vakcina gali padėti suvaldyti ligą, sumažinti recidyvo dažnį ar net galimai išgydyti. Paprastai vakcinacija buvo atliekama tik jauniems pacientams esant toli pažengusioms stadijoms ir labai sudėtingai klinicinei eigai (21). Per pastaruosius kelerius metus buvo publikuoti keli atvejai, kai 9-valentinė „Gardasil“ vakcina buvo panaudota kaip papildoma priemonė prie pirminio chirurginio papilomų šalinimo ir buvo

pastebėta, jog papildoma vakcinacija prailgino intervalą tarp chirurginių procedūrų. Neseniai atliktoje sisteminėje apžvalgoje ir metaanalizėje buvo įvertinta 12 publikacijų ir įtraukti 63 pacientai, sergantys SGP, kuriems buvo taikytas gydymas „Gardasil-9“. Šių duomenų metaanalizė parodė, kad po ŽPV vakcinacijos statistiškai reikšmingai sumažėjo atliekamų operacijų skaičius. Vidutinis tarpoperacinis intervalas po vakcinacijos pailgėjo nuo 7 mėnesių iki 34 mėnesių (41). Tai leidžia ne tik itin pagerinti pacientų gyvenimo kokybę, bet ir sumažinti gydymo kaštus. Vakcinacija nuo ŽPV buvo tirama kaip papildoma priemonė kitoms ŽPV sukeltoms ligoms, įskaitant anogenitalines karpas ir gimdos kaklelio vėžį, gydyti, tačiau statistiškai reikšmingos naudos antrinei prevencijai nepastebėta (18).

Tikslus „Gardasil-9“ vakcinės terapinio poveikio mechanizmas nėra žinomas. Yra manoma, kad jis yra susijęs su vakcinės sukeltu humoraliniu atsaku, slopinančiu latentinę ŽPV infekciją, kuri lieka pažeidimo vietoje ar aplink ją po chirurginės operacijos (44). Tokia sąveika mažina ligos pasikartojimo riziką bei dažnį. Be to, yra įrodymų, kad SGP sergantys pacientai turi stipresnį imunologinį atsaką į ŽPV vakciną, palyginti su jų organizmo atsaku į neaktyvią ŽPV infekciją, o tai galėtų paaiškinti vakcinės, kaip gydymo būdo, veiksmingumą (45).

Be šiuo metu turimos vakcinės "Gardasil-9" daug vilčių dedama į naująją ŽPV DNR vakciną. „Gardasil-9“ veikia viruso kapsidės L-1 baltymą ir dėl to susidaro neutralizuojantys antikūnai, o naujos DNR vakcinės veikia E6 ir E7 onkoproteinus (46). Buvo nustatyta, kad E6 ir E7 pasižymi didele raiška su ŽPV susijusiuose navikuose ir ligose, o tai didina galimą terapinį veiksmingumą (47). Potenciali DNR vakcinų nauda gydant su ŽPV susijusias ligas yra susijusi su gebėjimu iššaukti stipresnį T ląstelių imunologinį atsaką (48). Naujoji vakcina tiek *in vitro*, tiek *in vivo* iššaukė pakankamą imunologinį atsaką ir kliniškai reikšmingai sumažino operacinių intervencijų dažnį (19,47). Be to, šiuo metu yra atliekami dar du ŽPV-DNA vakcinų tyrimai, kurie turėtų įrodyti vakcinės veiksmingumą. Šios DNR vakcinės ateityje gali būti geresnis terapinio gydymo vakcinomis variantas. Verta paminėti, kad visi šie eksperimentiniai tyrimai buvo atlikti su suaugusiųjų populiacija, todėl nėra žinoma kaip šios vakcinės veikia vaikų populiaciją.

Sprendimas taikyti adjuvantinį gydymą turi būti grindžiamas naujausiais įrodymais, įvertinant šalutinius poveikius ir vaisto naudą - šis pasirinkimas turi būti atliktas vertinant kiekvieną pacientą individualiai. Deja, šiuo metu nėra tarptautinių ar apibendrintų gairių dėl medikamentinio gydymo pasirinkimo, sprendimai dėl gydymo yra priimami remiantis skirtingais tyrimais ir skirtingose šalyse taikomos nevienodos praktikos. Dėl šios būklės retumo

sunku atlikti patikimus atsitiktinių imčių kontroliuojamus tyrimus, kad būtų galima toliau vertinti įvairių terapijos būdų veiksmingumą. Tolimesni tyrimai bendradarbiaujant įvairiems gydymo centrams yra reikalingi norint gauti patikimus tyrimų rezultatus ir rasti tinkamiausią bei efektyviausią ligos gydymo būdą.

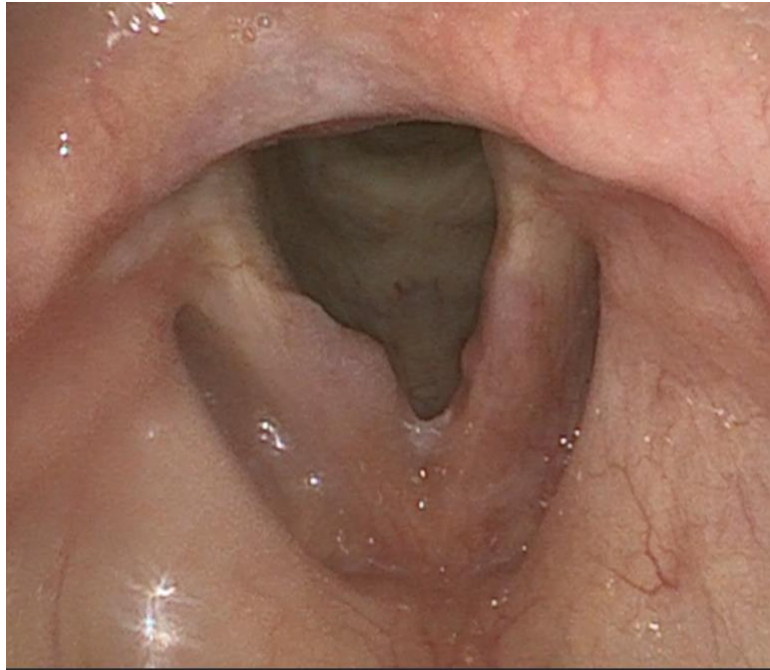
KLINIKINIS ATVEJIS

Pacientei SGP diagnozuota 2019 metais, nuo tada papilomos šalintos 3 kartus. Pagrindiniai pacientės skundai, varginę ją jau 2 metus – balso prikimimas ir greitas balso nuovargis kalbant. Prieš operaciją ant abiejų balso klosčių buvo stebimi hiperplastiniai audiniai (kiek daugiau kairėje pusėje), klostės stebimos nelygios, fonuojant yra judrios bei gaudžiasi, balso plyšys kvėpavimui buvo įvertintas kaip pakankamas (1 pav.).



1 pav. Abiejų balso klosčių papilomatozė (vaizdas prieš operaciją)

2022 metais buvo atliktas papilomos nuo kairės balso klostės pašalinimas šeiveriu (bendrai tai buvo jau trečioji operacija). Operacija praėjo sėkmingai, po jos pacientė jautėsi gerai, balsas buvo prikimęs. Kairė balso klostė įvertinta kaip judri, paburkusi, nelygi, o dešinė klostė - judri, kiek paraudusi. Fonuojant klostės glaudžiasi, balso plyšys kvėpavimui pakankamas (2 pav.).



2 pav. Būklė po kairės balsų klostės papilomos šalinimo

Po 8 mėnesių nuo paskutinės operacijos, pacientei papilomatozė recidyvavo. Buvo išbandytas papildomas gydymas ŽPV vakcina, tačiau teigiamų rezultatų nebuvo pastebėta. Pacientė kol kas skundus toleruoja, todėl pakartotinė operacija yra numatoma tik būklei progresuojant.

IŠVADOS

Suaugusiųjų gerklų papilomatozė yra reta liga, kurią sukelia žmogaus papilomos virusas. Dėl būdingos recidyvuojančios ligos eigos labai suprastėja pacientų gyvenimo kokybė ir generuojami dideli ligos gydymo kaštai. Šiuo metu kol kas nėra ligos etiopatogenetinio gydymo, o auksiniu standartu laikomas chirurginis papilomų šalinimas. Nors medikamentai ar vakcinos kol kas naudojamos kaip papildomos priemonės prie chirurginio gydymo, tačiau per pastaruosius kelerius metus įvyko didžiulis progresas ieškant efektyvesnio gydymo būdo. Vis geriau suprantant viruso etiologiją buvo tobulinti nechirurginiai gydymo metodai. Taip pat dabartiniai duomenys rodo, kad dėl vis labiau prevencijai naudojamos ŽPV vakcinos sergamumas SGP turėtų gerokai sumažėti. Gydytojai gali prisidėti paspartinant šį procesą skatindami pacientus skiepytis ŽPV vakcina. Naujausi tyrimai su įvairiais antivirusiniais preparatais, žmogaus kraujagyslių endotelio augimo faktoriaus inhibitoriais bei DNR vakcinų tobulinimas ateityje galimai pasiūlys naujų būdų kaip sumažinti chirurginių intervencijų kieki,

suvaldyti ar net visai išgydyti ligą. Deja, dėl ligos retumo, kyla problemų atlikti didelės apimties tyrimus. Todėl tikslams pasiekti reikalingas daugiacentrinis bendradarbiavimas ir tolimesnis tyrimų vykdymas.

LITERATŪROS ŠALTINIAI

1. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochegger B, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med.* 2017;126:116–21.
2. Ndour N, Maiga S, Houra A, Deguenonvo REA, Ndiaye C, Pilor N, et al. Laryngeal Papillomatosis in Adults: Assessment for Ten Years at the ENT Department of the National University Hospital of Fann (Dakar, Senegal). *Int J Otolaryngol.* 2020;2020:1–5.
3. Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrk L. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018;3(1):22–34.
4. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* [Internet]. 2012;45(3):671–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.otc.2012.03.006>
5. Ruiz R, Achlatis S, Verma A, Born H, Kapadia F, Fang Y, et al. Risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 2014;124(10):2338–44.
6. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *Apmis.* 2010;118(6–7):450–4.
7. World Health Organisation. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans VOLUME 90 Human Papillomaviruses [Internet]. Vol. 90, Iarc Monographs On The Evaluation Of Carcinogenic Risks To Humans. 2007. 670 p. Available from: <http://scholar.google.com/scholar?hl=en&btnG=Search&q=intitle:Monographs+on+the+Evaluation+of+Carcinogenic+Risks+to+Humans+VOLUME+90+Human+Papillomaviruses#0>
8. 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. *Acta Otorhinolaryngol Ital* [Internet]. 2014;34(6):375–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25762828> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4346993>
9. Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: An overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2008;265(2):147–51.
 10. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall’Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: Current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:731–8.
 11. Leoncini E, Ricciardi W, Cadoni G, Arzani D, Petrelli L, Paludetti G, et al. Adult height and head and neck cancer: A pooled analysis within the INHANCE Consortium. *Head Neck*. 2014;36(10):1391.
 12. Villa LL, Costa RLR, Petta CA, Andrade RP, Ault KA, Giuliano AR, et al. Prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in young women: A randomised double-blind placebo-controlled multicentre phase II efficacy trial. *Lancet Oncol*. 2005;6(5):271–8.
 13. Taliercio S, Cespedes M, Born H, Ruiz R, Roof S, Amin MR, et al. Adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: A review of disease pathogenesis and implications for patient counseling. *JAMA Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2015;141(1):78–83.
 14. Donne AJ, Hampson L, Homer JJ, Hampson IN. The role of HPV type in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(1):7–14.
 15. Formánek M, Formánková D, Hurník P, Vrtková A, Komínek P. Epstein-Barr virus may contribute to the pathogenesis of adult-onset recurrent respiratory papillomatosis: A preliminary study. *Clin Otolaryngol*. 2021;46(2):373–9.
 16. Formánek M, Jančatová D, Komínek P, Matoušek P, Zeleník K. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case–control study). *Clin Otolaryngol*. 2017;42(3):597–601.
 17. Derkay CS, Bluher AE. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2019;52(4):669–79.
 18. Benedict JJ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: A 2020 perspective. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021;6(2):340–5.
 19. Aggarwal C, Cohen RB, Morrow MP, Kraynyak KA, Sylvester AJ, Cheung J, et al. Immune therapy targeting E6/E7 oncogenes of human papillomavirus type 6 (Hpv-6)

- reduces or eliminates the need for surgical intervention in the treatment of HPV-6 associated recurrent respiratory papillomatosis. *Vaccines*. 2020;8(1).
20. Avelino MAG, Zaiden TCDT, Gomes RO. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2013;79(5):636–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/1808-8694.20130114>
 21. Langer C, Wittekindt C, Wolf G. Rezidivierende respiratorische Papillomatose: Aktuelles zu Diagnose und Therapie. *Onkol up2date*. 2020;2(02):107–18.
 22. Kim HT, Baizhumanova AS. Is recurrent respiratory papillomatosis a manageable or curable disease? *Laryngoscope*. 2016;126(6):1359–64.
 23. Remacle M, Ricci-Maccarini A, Matar N, Lawson G, Pieri F, Bachy V, et al. Reliability and efficacy of a new CO 2 laser hollow fiber: A prospective study of 39 patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology*. 2012;269(3):917–21.
 24. Miller BJ, Abdelhamid A, Karagama Y. Applications of Office-Based 445 nm Blue Laser Transnasal Flexible Laser Surgery: A Case Series and Review of Practice. *Ear, Nose Throat J*. 2021;100(1_suppl):105S-112S.
 25. Hess MM, Fleischer S, Ernstberger M. New 445 nm blue laser for laryngeal surgery combines photoangiolytic and cutting properties. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2018;275(6):1557–67. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00405-018-4974-8>
 26. Lieder A, Khan MK, Lippert BM. Photodynamic therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(6).
 27. Glisinski K, Kurman JS, Spandorfer A, Pastis NJ, Murgu S, Cheng GZ. Photodynamic therapy for the treatment of tracheobronchial papillomatosis: A multicenter experience. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020;30.
 28. Nick Roland, Duncan McRae AM. *Key Topics in Otolaryngology*. 3rd ed. Thieme; 2019.
 29. Donne AJ, Kinshuck A. Pharmacotherapy for recurrent respiratory papillomatosis (RRP): a treatment update. *Expert Opin Pharmacother* [Internet]. 2021;22(14):1901–8. Available from: <https://doi.org/10.1080/14656566.2021.1935870>
 30. Tasca RA, Clarke RW. Recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Dis Child*. 2006;91(8):689–91.
 31. Foldvari M. Biphasic vesicles: A novel topical drug delivery system. *J Biomed Nanotechnol*. 2010;6(5):543–57.

32. Ballestas SA, Shelly S, Soriano RM, Klein A. Trends in recurrent respiratory papillomatosis treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2021;72(2):109–20.
33. Tjon Pian Gi REA, Ilmarinen T, Van Den Heuvel ER, Aaltonen LM, Andersen J, Brunings JW, et al. Safety of intralesional cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis: An international retrospective study on 635 RRP patients. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2013;270(5):1679–87.
34. Galletti B, Freni F, Bruno R, Sireci F, Galletti C, Meduri A, et al. Use of intralesional cidofovir in the recurrent respiratory papillomatosis: A review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(2):956–62.
35. Ouda AM, Elsabagh AA, Elmakaty IM, Gupta I, Vranic S, Al-Thawadi H, et al. Hpv and recurrent respiratory papillomatosis: A brief review. *Life.* 2021;11(11):1–17.
36. Torres-Canchala L, Cleves-Luna D, Arias-Valderrama O, Candelo E, Guerra MA, Pachajoa H, et al. Systemic Bevacizumab for Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Scoping Review from 2009 to 2022. *Children.* 2023;10(1):1–13.
37. Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, et al. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: A prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2011;120(10):627–34.
38. Sidell DR, Balakrishnan K, Best SR, Zur K, Buckingham J, De Alarcon A, et al. Systemic Bevacizumab for Treatment of Respiratory Papillomatosis: International Consensus Statement. *Laryngoscope.* 2021;131(6):E1941–9.
39. Pogoda L, Ziylan F, Smeeing DPJ, Dikkers FG, Rinkel RNPM. Bevacizumab as treatment option for recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology* [Internet]. 2022;279(9):4229–40. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00405-022-07388-6>
40. Pawlita M, Gissmann L. Recurrent respiratory papillomatosis: indication for HPV vaccination? *Dtsch Med Wochenschr.* 2009;134 Suppl:100–2.
41. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehllum CS, Dyrvig AK, Wehberg S, Chirilă M, et al. Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis.* 2019;219(7):1016–425.
42. Nuo ŽPV bus skiepijami ir berniukai [Internet]. Nacionalinis visuomenės sveikatos centras prie Sveikatos apsaugos ministerijos. 2023. Available from:

<https://npsc.lrv.lt/lt/naujienos/nuo-zpv-bus-skiepijami-ir-berniukai>

43. Garland SM, Kjaer SK, Muñoz N, Block SL, Brown DR, DiNubile MJ, et al. Impact and Effectiveness Of the Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: A Systematic Review of Ten Years of Real-World Experience. 2016;1–9.
44. Makiyama K, Hirai R, Matsuzaki H. Gardasil Vaccination for Recurrent Laryngeal Papillomatosis in Adult Men: First Report: Changes in HPV Antibody Titer. *J Voice* [Internet]. 2017;31(1):104–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.01.008>
45. Buchinsky FJ, Ruskay N, Valentino W, Derkay CS, McClay JE, Bastian RW, et al. In RRP, serologic response to HPV is frequently absent and slow to develop. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(3):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0230106>
46. Coordes A, Grund D, Mainka A, Olze H, Hanitsch L, von Bernuth H, et al. Recurrent laryngeal papillomatosis. *HNO*. 2022;77–82.
47. Morrow MP, Kraynyak KA, Sylvester AJ, Shen X, Amante D, Sakata L, et al. Augmentation of cellular and humoral immune responses to HPV16 and HPV18 E6 and E7 antigens by VGX-3100. *Mol Ther - Oncolytics* [Internet]. 2016;3(September):16025. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/mto.2016.25>
48. Derkay CS, Bluher AE. Recurrent respiratory papillomatosis: Update 2018. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26(6):421–5.