

Brodawczaki górnych dróg oddechowych – nowe metody leczenia

Respiratory papillomatosis – new methods of treatment

Katarzyna Nowaczewska, Piotr Wójtowicz, Andrzej Kukwa, Jan Ratajczak, Marek Tulibacki

SUMMARY

Background: Respiratory papillomatosis is caused by HPV. The most common location in head and neck is larynx, palatine tonsils and arches of palate, uvula and mucosa oral and nasal cavity. The disease is benign but recurrent. The aim of this study was to estimate new methods of treatment respiratory papillomatosis based on intralesional injection of cidofovir into sites where papillomas had just been excised.

Methods: The purpose of the study were 59 patients treating in Otolaryngology Clinic Stomatology Department Medical University of Warsaw. The treatment was based on surgical excision of papilloma and after it intralesional injection of cidofovir in after 4-5 weeks.

Results: We observed the patients during 28 months. 41 patients had 4 times intralesional injection of cidofovir. 18 patients had increased number of injection of cidofovir because of recurrent papilloma. Rest of this group of the patients clinical studies showed remission disease.

Conclusion: Surgery with intralesional cidofovir injection in the place after removal of papilloma is very effective methods. We observed that this treatment caused long lasting remission of papilloma recurrence.

Hasła indeksowe: brodawczaki, infekcja HPV, cidofovir

Key words: planoepitheliale papilloma, HPV infection, cidofovir

©by Polskie Towarzystwo Otolaryngologów – Chirurgów Głowy i Szyi

Otrzymano/Received:

1. 12. 2009

Zaakceptowano do druku/Accepted:

4. 02. 2010

Klinika Otolaryngologii Instytutu Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego
Kierownik Prof. dr hab. med. A. Kukwa

Wkład pracy autorów/Authors contribution:

Prof. dr hab. n. med. Andrzej Kukwa – główny

badacz, przewodniczący zespołu autorów. Dr

n. med. Piotr Wójtowicz – przeprowadzanie

zabiegów chirurgicznych. Lek. Marek Tulibacki

– przeprowadzanie zabiegów chirurgicznych.

Lek. Katarzyna Nowaczewska – kwalifikowanie

pacjentów do leczenia przez ostrzykiwanie

roztworem cidofoviru, przeprowadzanie zabiegów

chirurgicznych, kontrola pacjentów po leczeniu,

analiza wyników i ich prezentacja. Dr n. med. Jan

Ratajczak – przeprowadzanie kontroli foniatrycznej

pacjentów przed i po leczeniu, doradztwo

w zakresie analizy wyników badań i ich prezentacji.

Konflikt interesu/Conflicts of interest:

Autorzy pracy nie zgłaszają konfliktu interesów.

Adres do korespondencji/

Address for correspondence:

imię i nazwisko: Katarzyna Nowaczewska

adres pocztowy:

Klinika Otolaryngologii Instytutu Stomatologii

Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego,

Szpital Czerniakowski

ul. Stępińska 19/25

00-739 Warszawa

tel./fax (22)31 86 266

Otolaryngol Pol 2010;
64 (1): 31-36

Wstęp – założenia i cel pracy

Brodawczaki górnych dróg oddechowych to zmiany rosnące egzofitycznie na błonach śluzowych wywołane wirusem brodawczaka ludzkiego – HPV. Wirus obecny jest w warstwie przypodstawnej nabłonka wielowarstwowego płaskiego. Zbadano, że największą wrażliwość na HPV wykazują komórki na granicy nabłonka płaskiego i walcowatego na poziomie krypt migdałkowych [1]. Sympmatologia związana jest z lokalizacją brodawczaków. Zmiany umiejscowione w krtani mogą powodować: chrypkę, bezgłos, a nawet duszność. Brodawczaki w jamie ustnej zazwyczaj nie dają znamienych objawów, natomiast zmiany w jamie nosa mogą powodować zaburzenia drożności nosa. Do tej pory poznano ponad 100 typów wirusa HPV. Górne drogi oddechowe są najczęściej zakażone typem niskoonkogennym HPV 6 oraz HPV 11 lub rzadziej typami wysokoonkogennymi HPV 16 i HPV 18. Liczne badania wskazują, że typ 16 wirusa brodawczaka ludzkiego może stymulować powstawanie raka płaskonabłonkowego jamy ustnej, krtani i gardła, a w szczególności migdałka [2, 3]. Chorują zarówno dzieci jak i dorośli, bez względu na płeć. U młodszych pacjentów częściej

niezbędne jest leczenie chirurgiczne oraz występuje większe ryzyko mnogich ognisk choroby [4].

Przebieg omawianej choroby ma charakter łagodny z częstą tendencją do nawrotów [5, 6], co wskazuje na duży problem w jej leczeniu. Nawrotowość brodawczaków spowodowana jest w dużej mierze uszkodzeniem nabłonka przy chirurgicznym usuwaniu zmian, a tym samym stymulacją do jego odbudowy, a przy tym także do reinfekcji. W proliferującym nabłonku wirus HPV ma dobre warunki rozwoju. Ewentualna transmisja nowotworowa znacznie utrudnia leczenie.

Jak do tej pory wszystkie metody leczenia brodawczaków górnych dróg oddechowych nie przynoszą radykalnej eliminacji wirusa.

Celem naszej pracy jest ocena metody polegającej na zastosowaniu leku o nazwie cidofovir w formie ostrzyknięć miejsca po usuniętych brodawczakach w rejonie górnych dróg oddechowych. Należy przy tym pamiętać, że czynnikiem warunkującym skuteczność powyższej metody jest wcześniejsze chirurgiczne usunięcie zmiany aby podczas zabiegu chirurgicznego usuwać zmianę głęboko wraz z warstwą rozrodczą

nabłonka gdzie znajduje się podłoże brodawczaka. Wydaje się, że ten sposób postępowania powoduje zahamowanie wzrostu i rozsiewu brodawczaków, co wpływa na poprawę komfortu życia pacjentów. Cidofovir jest to acykliczny fosfonian nukleozydu (cytydyny), który w sposób wybiórczy hamuje replikację cząsteczek DNA wirusa. Stosowany jest najczęściej w zakażeniu siatkówki wirusem CMV u pacjentów z nabytym zespołem upośledzenia odporności (AIDS) głównie w postaci wlewów dożylnych.

Materiał i metoda

Opisywane badanie prowadzone było w Klinice Otolaryngologii Oddziału Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego na podstawie zgody Komisji Bioetycznej. Ten nowy sposób leczenia brodawczaków wprowadzony został w kwietniu 2007 roku. Sposób zaliczenia do próby badawczej opierał się o zasadę doboru zupełnego. Spośród pacjentów zgłaszających się z brodawczakami górnych dróg oddechowych wyłączono 7 osób z próby poddanej badaniu w trakcie jego trwania z uwagi na przeciwwskazania i obiektywne czynniki uniemożliwiające obserwację (np. brak zgłoszenia się na leczenie).

Do chwili obecnej takiemu leczeniu poddało się 59 osób w tym 29 kobiet w wieku od 12 do 78 (średnia wieku to 36) i 30 mężczyzn w wieku od 12 do 81 (średnia wieku to 47,76).

W zależności od lokalizacji zmian i ich wielkości pacjenci zgłaszali różne dolegliwości. Brodawczaki w obrębie jamy ustnej czy nosa często nie powodują istotnych dolegliwości. Natomiast brodawczaki w obrębie krtani manifestowały się w postaci chrypki, a w przypadkach rozległej brodawczakowości nawet dusznością. Pacjentom z brodawczakami górnych dróg oddechowych po weryfikacji badaniem histopatologicznym proponowano leczenie chirurgiczne uzupełnione ostrzykiwaniem roztworem cidofoviru miejsca po usuniętym brodawczaku. W prezentowanym materiale lokalizacja zmian była następująca: nos i/lub zatoki oboczne nosa – 13 osób, gardło środkowe – 14 osób, krtani – 28 osób, język – 2 osoby, błona śluzowa jamy ustnej – 1 osoba, tchawica – 1 osoba. W obrębie krtani najczęstszą lokalizacją były fałdy głosowe oraz spoidło przednie. Należy dodać, że niektórzy pacjenci byli już wcześniej kilkakrotnie operowani, czasem w krótkim odstępie czasu, w tutejszej Klinice lub w innych ośrodkach, bez satysfakcjonującego efektu terapeutycznego. Ostrzykiwania roztworem cidofoviru prowadzone były co 4-5 tyg. U chorych z brodawczakami krtani usuwano zmiany w znieczuleniu ogólnym przy użyciu zestawu Kleinsassera przy pomocy skalpela, kleszczyków lub lasera Nd-Yag. Częstym powikłaniem po chirurgicznym usunięciu brodawczaków w okolicy spoidła przedniego był wzrost i nawrót procesu.

W takiej sytuacji, chcąc uniknąć kolejnych wzrostów, zazwyczaj podejmowano decyzję o zakładaniu separatora, który utrzymywany był przy pomocy szwu zewnętrznego i usuwany po kilku tygodniach. Skutek takiego postępowania był w każdym przypadku pozytywny.

Brodawczaki nosa, jamy ustnej i gardła usuwane były zazwyczaj w znieczuleniu miejscowym przy pomocy lasera Nd-Yag. Następnie ostrzykiwano roztworem cidofoviru łożę po usuniętych brodawczakach.

Zabiegi usuwania brodawczaków krtani były wykonywane w znieczuleniu ogólnym przy użyciu mikroskopu operacyjnego. Pojedyncza dawka leku wynosiła 5 mg/ml. Roztwór cidofoviru podawano pacjentom podśluzówkowo w miejscu usuniętych zmian od 0,5 do 5 ml w zależności od rozległości łoża kooperacyjnej. Zabieg powtarzano czterokrotnie w odstępach 4-5 tygodni. W przypadku konieczności zwiększenia ilości nastrzyknięć decyzję podejmowano każdorazowo indywidualnie biorąc pod uwagę dotychczasowy przebieg choroby. Jak wynika z dotychczasowych badań klinicznych przeprowadzonych w kraju i zagranicą przy zastosowaniu roztworu cidofoviru miejscowo w dawce 5 mg/ml nie obserwowano działania niepożądanego leku. Mimo to pacjenci poddani takiemu leczeniu mieli wykonywane kontrolne badania laboratoryjne krwi i moczu.

W kilku przypadkach nie udało się radykalnie usunąć brodawczaków z powodu dużej rozległości zmian, jednakże zastosowanie cidofoviru po częściowym usunięciu brodawczaków w naszej ocenie zmniejszyło zasięg tych zmian lub spowolniło ich wzrost a tym samym zmniejszyło częstość wymaganych interwencji chirurgicznych.

Omówienie

Przedstawiony projekt badawczy powstał w celu znalezienia skutecznej metody leczenia brodawczaków górnych dróg oddechowych.

Nawracająca brodawczakowość górnych dróg oddechowych (g.d.o.) spotykana jest zarówno u dzieci jak i u osób dorosłych. Często proces ten ma przebieg nawrotowy, zwłaszcza u dzieci. W przypadku lokalizacji krtaniowej obserwujemy chrypkę, bezgłos, a w miarę postępu choroby może dojść do zwężenia górnych dróg oddechowych i duszności [7]. Do chwili obecnej nieznane są mechanizmy odpowiedzialne za przetrwanie wirusa w organizmie pomimo wieloczynnikowego leczenia przeciwwirusowego.

Wiadomo, że wystąpienie brodawczaków górnych dróg oddechowych wywołane jest zakażeniem wirusem brodawczaka ludzkiego HPV typ 6 i 11 [8–11] wraz z towarzyszącymi mu zaburzeniami w układzie immunologicznym, zarówno w postaci obniżenia liczby limfocytów cytotoksycznych jak i nieprawidłowym

Tabela I. Porównanie wyników leczenia przez ostrzykiwanie roztworem cidofoviru miejsc po usuniętych brodawczakach

Lp.	Pacjent	Wiek	Lokalizacja	Ilość operacji przed zastosowaniem cidofoviru	Ilość operacji skojarzonych z ostrzykiwaniem cidofovirem	Czas obserwacji bez wznowy w miesiącach
1	M	34	migdałek podniebienny	1	4	27
2	K	24	krtań	3	4	26
3	K	12	krtań	15	5	26
4	M	71	krtań	1	4	nie zgłasza się na kontrolę
5	M	51	krtań	20	4	poniżej 15 m-cy*
6	M	40	tchawica	20	7	spowolnienie wzrostu zmian
7	M	46	krtań	8	5	14
8	M	39	krtań	1	4	25
9	K	45	nos, zatoka szczękowa	3	4	24
10	M	81	nos	3	4	27
11	M	81	nos	11	5	14
12	K	76	język	1	4	spowolnienie wzrostu zmian
13	K	20	nos	5	9	spowolnienie wzrostu zmian
14	M	51	łuk podniebienny	1	4	26
15	M	62	migdałek	1	4	26
16	K	30	krtań	1	6	poniżej 12 m-cy*
17	K	30	krtań	5	4	19
18	M	24	język	3	5	nie zgłasza się na kontrolę z ośw. 16 m-cy
19	K	51	nos	1	6	poniżej 12 m-cy*
20	M	71	nos	1	4	21
21	K	12	krtań	7	5	22
22	M	41	krtań	3	4	19
23	K	49	nos	1	4	24
24	K	35	nos	1	7	brak poprawy
25	M	58	krtań	1	4	10
26	M	67	krtań	2	4	19
27	M	33	krtań	3	5	poniżej 14 m-cy*
28	M	27	nos	1	4	nie zgłasza się na kontrolę
29	K	46	łuk podniebienny	1	4	21
30	K	28	krtań	4	5	10
31	K	58	łuk podniebienny	1	4	21
32	K	20	łuk podniebienny	1	4	20
33	M	70	krtań	2	5	poniżej 10 m-cy*
34	K	78	nos	1	5	spowolnienie wzrostu zmian
35	M	40	łuk podniebienny	1	4	19
36	M	57	języczek	1	4	19
37	K	62	nos	3	5	nie zgłasza się na kontrolę

Cd. ze strony 33.

Tabela I. Porównanie wyników leczenia przez ostrzykiwanie roztworem cidofoviru miejsc po usuniętych brodawczakach

38	K	48	jama ustna	5	4	spowolnienie wzrostu zmian
39	K	46	podniebienie miękkie	1	4	17
40	M	51	krtań	16	5	spowolnienie wzrostu zmian
41	K	22	podniebienie miękkie	1	4	poniżej 17 m-cy*
42	M	48	krtań	1	4	15
43	K	17	krtań	30	4	12
44	K	18	krtań	15	6	nie zgłasza się na kontrolę
45	M	58	krtań	1	4	10
46	M	25	krtań	brak danych	4	nie zgłasza się na kontrolę
47	M	23	krtań	6	7	spowolnienie wzrostu zmian
48	M	61	nos	1	4	3
49	M	12	krtań	30	4	4
50	M	33	krtań	2	4	9
51	K	47	migdałek	1	4	6
52	K	15	łuk podniebienny	1	4	nie zgłasza się na kontrolę
53	K	33	łuk podniebienny	1	4	2
54	M	30	łuk podniebienny	1	4	6
55	M	48	krtań	4	4	5
56	K	20	krtań	8	4	4
57	K	31	nos, zatoka szczękowa	1	4	3
58	K	30	krtań	7	4	2
59	K	41	krtań	7	4	6

* brak możliwości ustalenia dokładnego czasu pojawienia się odrostu brodawczaka z uwagi na niezgłoszenie się pacjenta do kontroli. Przyjęta liczba określa miesiąc badania które ujawniło występowanie wznowy.

rozpoznawaniu antygenów wirusowych na powierzchni komórek prezentujących antygen. W klinicznym materiale tkankowym stwierdzono obecność podtypów 16 i 18, które w zmianach brodawczakowatych są znacznie rzadziej spotykane [8–12]. Uważa się, że HPV 11 wywołuje bardziej agresywny przebieg choroby, a infekcja podtypami 16 i 18 częściej zagraża transformacji złośliwej [13, 14].

Obwodowa lokalizacja nabłonka w którym lokalizuje się infekcja HPV oraz brak naczyń krwionośnych w zdrowym nabłonku tłumaczy dlaczego dotarcie komórek odpornościowych w początkowej fazie zakażenia możliwe jest wyłącznie na zasadzie przesięku. W związku z tym, nie wywołuje to dostatecznie silnej odpowiedzi immunologicznej i wpływa na przewlekły charakter zakażenia HPV [15].

Infekcja HPV rozprzestrzenia się podczas bezpośredniego kontaktu z chorą osobą [16]. W okresie okołoporodowym drogą przenoszenia jest przechodzenie

wirusa przez łożysko lub przez bezpośredni kontakt w kanale rodym podczas porodu [17].

Znane są opinie, że wykonanie tracheotomii może spowodować rozsiew choroby na niższe odcinki układu oddechowego [18]. Dodatkowo, częstym powikłaniem leczenia chirurgicznego są zrosty w spoidle przednim i zwężenia podgłośniowe [19].

Do tej pory nie ma skutecznego sposobu leczenia brodawczaków. Prowadzone są badania nad nowymi metodami terapii, które przyczyniłyby się do długoterminowej remisji procesu. Wirusa HPV można wykryć nawet w niezmienionej błonie śluzowej przylegającej do ogniska chorobowego, co może stanowić rezerwuar i źródło odrostu nowych brodawczaków [20]. Szeroko stosowaną metodą leczenia jest mikrochirurgiczne usuwanie zmian brodawczakowatych przy użyciu lasera. Nawet przy zastosowaniu lasera Nd-Yag o głębokiej penetracji tkankowej oraz leczenia zachowawczego (interferon, acyklowir, kwas retinowy, ribawiryna,

metotreksat) nie udawało się nawet w 50% przypadków pozbyć obecności wirusa HPV w polu pooperacyjnym [8–11]. Leczenie zachowawcze jest kosztowne i istnieje ryzyko efektów ubocznych takiego leczenia. Stosowane w leczeniu zachowawczym preparaty mogą przyczynić się do uszkodzenia nerek i układu krwiotwórczego. Wyniki konwencjonalnego leczenia są mało zadowalające.

Opracowany przez nas schemat postępowania z brodawczakami górnych dróg oddechowych ma na celu miejscowe zastosowanie cidofoviru. Mechanizm działania tego leku polega na wybiórczym hamowaniu wirusowej polimerazy DNA podczas replikacji wirusa. W leczeniu brodawczaków górnych dróg oddechowych roztwór cidofoviru podawany jest miejscowo w łożu pooperacyjną [21]. Dawka leku jest w postaci roztworu 5 mg/ml. Nie opisywano działań nieporządanych nefro- i hepato- lub hemotoksycznych podczas ostrykiwania leku miejscowo do zmian brodawczakowatych [22, 23]. Natomiast opisywano, że stężenie leku w surowicy po podaniu miejscowym jest minimalne lub nieoznaczalne [24]. Pozytywne działanie cidofoviru u dzieci z ciężkim przebiegiem brodawczaków górnych dróg oddechowych było opisywane przez Pransky [25]. Akst [26] udowodnił remisję choroby podczas leczenia chirurgicznego poszerzonego o wstrzykiwanie cidofoviru w łożu pooperacyjną w odstępach czterotygodniowych.

Z uwagi na charakter naszego opisanego projektu badawczego należy wskazać, iż przy ocenie efektywności obranej metody nie uwzględniono zmiennych pośredniczących takich jak: wiek, współprzyjmowane preparaty, stopień zaawansowania choroby itp. Ostateczna ocena skuteczności przedmiotowej metody leczenia możliwa będzie dopiero po przeprowadzeniu badań katamnestycznych. Jednakże biorąc pod uwagę dotychczasowe wyniki badań przeprowadzonych w Klinice Otolaryngologii Oddziału Stomatologii Warszawskiego Uniwersytetu Warszawskiego można mieć nadzieję, że dotychczasowe leczenie rozszerzone o opisane nowe metody postępowania ukierunkowane na zahamowanie nawrotowości i eliminację wirusa HPV przyczynią się do długotrwałych remisji choroby a być może nawet wyleczenia.

Wniosek

Zastosowanie metody polegającej na ostrykiwaniu łoża po usuniętych brodawczakach roztworem cidofoviru wydaje się być skuteczną metodą leczenia, a co za tym idzie, daje nadzieję na zahamowanie nawrotowości schorzenia jakim są brodawczaki górnych dróg oddechowych.

PIŚMIENNICTWO :

1. Szyfter K, Wierzbicka M. Rola wirusa brodawczaka (HPV) w nowotworach głowy i szyi. *Postępy w chirurgii głowy i szyi* 2008; 2: 41-50.
2. Gilson ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L. Evidence for a casual association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709-20.
3. Morshed K. Udział wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV) w etiopatogenezie nowotworów głowy i szyi. *Otolaryng.* 2004,3 (3), 91-96.
4. Silverman DA, Pitman MJ. Najnowsze tendencje w diagnostyce i terapii nawracającej brodawczakowatości dróg oddechowych. *Current Opinion In otolaryngology & Head and Neck Burgery.* 2004;12: 532-537.
5. Salomon D, Smith RRL, Kashima HK Leventhal BG. Malignant transformation in non-irradiated respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1985; 95: 900-04.
6. Wetmore SJ, Key JM, Suen JY. Complications of laser surgery for laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 1985; 95: 798-801.
7. Gryczyńska D. Nawracające brodawczaki dróg oddechowych u dzieci. *Problemy laryngologiczne w codziennej praktyce.* 2006; 5: s. 3-6.
8. Kukwa A, Więclawska M, Borowicz K, Walczak L. obraz infekcji HPV w nowotworach górnych dróg oddechowych. *Nowa Medycyna.* 1997; 18: 17-20.
9. Kukwa A, Więclawska M, Borowicz K, Walczak L. Współzależność wirusa HPV z nowotworami jamy ustnej, gardła i krtani. *Gazeta Stomatologiczna.* 1997; 2, 5: 14-15.
10. Kukwa A, Więclawska M, Borowicz K, Walczak L: Wstępne obserwacje dotyczące współistnienia wirusów HPV z nowotworami j. ustnej, gardła i krtani. W: *Postępy w rozpoznawaniu i leczeniu chorób górnych dróg oddechowych o podłożu immunologicznym.* Pod redakcją Ligęziński A, Jurkiewicz D. Wydawnictwo Urban & Partner. 1999.: s. 13-22.
11. Więclawska M. Rola zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w chorobach jamy ustnej, gardła i krtani. *Streszczenie pracy doktorskiej.* *Otolaryng. Polska.* 2004; 5: 1039-1041.
12. Pou AM, Weems J, Deskin RW, Nason R, Payne DA. Molecular characterization of mutations in patients with benign and aggressive recurrent respiratory papillomatosis: a preliminary study. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2004; 113: 180-186.
13. Wiatrak BJ. Overview of recurrent respiratory papillomatosis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003; 11: 433-441.
14. Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 2001; 111: 57-69.
15. Borowicz K, Walczak L. Patomorfologia zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego Human Papilloma Virus (HPV) szyjki macicy i sromu. *Pat Pol.* 1990; 41: 43-51.
16. Kukwa A, Więclawska M. Zakażenie wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w rakach głowy i szyi. W: *Majewski S, Sikorski M, red. Szczepienia przeciwko HPV Profilaktyka raka szyjki macicy i innych zmian związanych z zakażeniem HPV.* Lublin, Wydawnictwo Czelej, 2006. s. 130
17. Borowicz K, Walczak L. Patomorfologia zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego Human Papilloma Virus (HPV) szyjki macicy i sromu. *Pat Pol.* 1990; 41: 43-51.

18. Cole RR, Myer CM, Cotton RT. Tracheotomy in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Head Neck*. 1989;11: 226-230.
19. Namysłowski G, Trybalska G, Widziszowska A, Hajduk A, Fira R. Problemy w leczeniu brodawczaków krtani u dzieci na podstawie materiału II Kliniki Laryngologicznej w Zabrzu. *Ann.Acad. Med. Siles*. 2004; 58,2: 99-104.
20. Shykhon M, Kuo M, Pearman K. Recurrent respiratory papillomatosis. *Clin.Otolaryngol*. 2002; 27: 237-243.
21. Wilson W, Hashemiyoan R, Hawrych A. Intralesional Cidofovir for recurrent laryngeal papillomas: preliminary report. *Ear Nose Throat J*. 2000; 79: 236-240.
22. Chhetri DK, Shapiro NL. A scheduled protocol for the treatment of juvenile recurrent respiratory papillomatosis with intralesional cidofovir. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129: 1081-1085.
23. Milczuk HA. Intralesional cidofovir for the treatment of severe juvenile recurrent respiratory papillomatosis: long-term results in 4 children. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 128: 788-794.
24. Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Van Ranst M, Nasesens L, De Clercq E i wsp. Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir. *J Med Virol*. 1998; 54: 219-225.
25. Pransky SM, Albright JT, Magit AE. Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope*. 2003; 113: 1583-1587.
26. Akst LM, Lee W, Discolo C, Knott D, Younes A, Koltai PJ. Stepped-dose protocol of cidofovir therapy in recurrent respiratory papillomatosis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2003; 129: 841-846.