

Bevacizumab i cidofovir w leczeniu HPV-zależnej brodawczakowatości krtani – przegląd literatury

Outcomes of bevacizumab and cidofovir treatment in HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis – review of the literature

Wkład autorów:

A – Projekt badań
B – Zbieranie danych
C – Analiza statystyczna
D – Interpretacja danych
E – Przygotowanie manuskryptu
F – Analiza literatury
G – Zbieranie funduszy

Joanna Jackowska^{1ABDEF}, Hanna Klimza^{1ADEF}, Krzysztof Piersiala^{2BDE}, Małgorzata Wierzbicka^{1ADF}

¹Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Katedra Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej, Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Wierzbicka

²Studenckie Koło Naukowe działające przy Katedrze Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, Kierownik Kliniki: Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Wierzbicka

Article history: Received: 20.04.2018 Accepted: 15.05.2018 Published: 31.08.2018

STRESZCZENIE:

Cel: Brodawczakowatość krtani to choroba wywołwana przez wirus brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6 lub 11, która dotyczy zarówno dzieci, jak i dorosłych. Cechą charakterystyczną tej jednostki chorobowej są łagodne brodawczaki – będące proliferującym nabłonkiem płaskim – w obrębie układu oddechowego oraz pokarmowego. Największym problemem w leczeniu brodawczakowatości jest wysoka częstość nawrotów po zastosowaniu leczenia chirurgicznego.

Materiały i metody: Przeglądu literatury dokonano na podstawie dostępnych publikacji w bazach danych, tj. MedLine (US National Library of Medicine), PubMed oraz SciELO. Wszystkie publikacje w języku angielskim zostały poddane analizie (w tym badania przekrojowe, prospektywne, retrospektywne, przeglądy literatury oraz opisy przypadku).

Wyniki: W najnowszej dostępnej literaturze rekomenduje się kilka sposobów leczenia brodawczakowatości krtani, w tym mechaniczny debulking za pomocą lasera CO₂ oraz użycie terapii adjuwantowej. Śródnabłonkowe wstrzyknięcia bevacizumabu i cidofoviru wydłużają okresy pomiędzy kolejnymi zabiegami chirurgicznymi oraz zmniejszają liczbę koniecznych operacji w ciągu roku.

Wnioski: Europejskie Towarzystwo Laryngologiczne (ELS) nadal nie jest zgodne co do przewagi zalet nad skutkami ubocznymi terapii adjuwantowej w brodawczakowatości krtani. Przegląd literatury natomiast wskazuje na obiecujące długoterminowe korzyści płynące z zastosowania tej terapii. Bevacizumab oraz cidofovir przynoszą największe efekty w leczeniu zwłaszcza agresywnej postaci brodawczakowatości.

SŁOWA KLUCZOWE: brodawczakowatość krtani, cidofovir, bevacizumab, terapia adjuwantowa

ABSTRACT:

Objective: Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is caused by types 6 and 11 human papilloma virus and occurs in both children and adults. It is characterized by proliferation of benign squamous cell papillomas within the aerodigestive tract. The problem with recurrent respiratory papillomatosis treatment is high recurrence of papilloma growth following surgical removal.

Method: A literature review was carried out via surveys based on electronic data in public domains: MedLine (USA National Library of Medicine), PubMed and SciELO, using keywords such as: recurrent respiratory papillomatosis, ad-

juvant treatment, cidofovir, and bevacizumab. All types of papers written in English were included (cross-sectional, prospective and retrospective clinical trials, review papers, and case reports).

Results: In the recent literature, several types of treatment such as surgery with mechanical debulking or laser and adjuvant therapies are mentioned. Intralesional bevacizumab and cidofovir treatment may increase the interval between surgical procedures and decrease the number of procedures per year.

Conclusions: There is still an ongoing discussion within the European Laryngological Society regarding the balance between effectiveness and side effects of RRP adjuvant treatment, however, recent results show promising long-term effects. Bevacizumab and cidofovir in aggressive RRP give hope for improved treatment outcomes.

KEYWORDS:

recurrent respiratory papillomatosis, cidofovir, bevacizumab, adjuvant treatment

WSTĘP

Brodawczakowatość krtani to choroba przewlekła dotycząca zarówno dzieci, jak i dorosłych. Charakteryzuje się występowaniem brodawczaków, będących proliferującym nabłonkiem płaskim, w układzie oddechowych oraz pokarmowym. Brodawczakowatość zazwyczaj dotyczy krtani, jednak może także rozprzestrzenić się w płucach i ulec transformacji złośliwej [1]. Brodawczakowatość jest rezultatem infekcji wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6 i 11 należącym do rodziny Papillomaviridae [2].

Genom wirusa HPV składa się z 6 wczesnych (E1, E2, E4, E5, E6, E7) i 2 późnych (L1, L2) otwartych ramek odczytu oraz z obszaru niekodującego, które to zawierają informacje o budowie onkoprotein oraz białek kapsydu [3]. Infekcja HPV ma podstępny charakter i nieprzewidywalny przebieg. Może manifestować się jako postać latentna/subkliniczna lub aktywna, przebiegająca z szybkim zaostrzeniem i spontanicznym wyzdrowieniem.

Wyróżnia się dwie postacie brodawczakowatości krtani – w zależności od wieku, w jakim był pacjent, kiedy została postawiona diagnoza. Brodawczakowatość młodzieńcza krtani różni się od brodawczakowatości dorosłych zwłaszcza pod względem drogi zakażenia, przebiegu choroby oraz prognozy (tab. I) [4, 5, 6]. W brodawczakowatości młodzieńczej za główne źródło zakażenia przyjmuje się transmisję wertykalną, tzn. infekcję przekazaną od HPV(+) matki w trakcie porodu. W tym przypadku infekcja przebiega często subklinicznie, ale może także doprowadzić do wystąpienia objawów klinicznych. Ryzyko transmisji wertykalnej może być zredukowane poprzez wykonanie cięcia cesarskiego, jednak wciąż istnieje ryzyko transmisji przezłożyskowej [7]. Z kolei główną drogą zakażenia w przypadku brodawczakowatości dorosłych są kontakty seksualne [8]. HPV-DNA identyfikuje się w krtaniach 5–25% ogólnej populacji, co rzecz jasna nie jest równoznaczne z aktywną chorobą [9]. Wirus HPV jest również obecny w zdrowej tkance osób z już rozpoznaną chorobą. Udowodniono, że

pacjenci z rozpoznaną brodawczakowatością dorosłych mają większą skłonność do nosicielstwa wirusa w jamie ustnej w porównaniu z populacją ogólną [10].

Niestety nadal nie znaleziono pewnych czynników odpowiedzialnych za przejście infekcji HPV z fazy nosicielstwa do uaktywnienia się choroby [11]. Jednym z powodów tłumaczących, dlaczego tylko u nielicznych rozwija się pełnoobjawowa choroba, jest upośledzenie sprawności układu immunologicznego [12]. Udowodniono, że czynnikiem predysponującym są zaburzenia komórkowej odpowiedzi immunologicznej, które prowadzą do wystąpienia tolerancji w stosunku do HPV i tym samym do braku możliwości walki z infekcją [13, 14, 15, 16, 17, 18].

Różnice w przebiegu choroby oraz prognozie występują także w przypadku różnych typów wirusa – 6 i 11 (tab. II) [11, 19, 20, 21]. W grupie 0–20% pacjentów diagnozowane są zakażenia innym niż 6 lub 11 typem wirusa [22, 23], w tym 2–14% stanowią pacjenci z koinfekcją typem 6 i 11.

Aktualnie nie ma terapii dającej szansę na pełne wyzdrowienie. Dodatkowo nie ma możliwości na eradykację zakażenia przez zastosowanie tylko jednej metody leczenia. Złoty standard postępowania stanowi całkowite chirurgiczne usunięcie brodawczaków przy zachowaniu okolicy operowanej w jak najmniej zmienionym stanie. Kliniczne zaawansowanie brodawczakowatości definiowane jest na wiele sposobów, najczęściej poprzez określenie częstości zabiegów chirurgicznych koniecznych do utrzymania drożnego pasażu w drogach oddechowych. Za agresywną postać brodawczakowatości przyjmuje się taką, która wymaga 10 lub więcej zabiegów chirurgicznych (w tym minimum 3 w ciągu jednego roku) oraz zajmuje obszar podgłośniowy krtani. O ciężkim przebiegu świadczą również konieczność wykonania u pacjenta trachetomii lub transformacja złośliwa. Poszczególne techniki chirurgiczne nie różnią się znacznie między sobą pod względem skuteczności przy eradykacji brodawczakowatości [25]. Wirus pozostaje w formie latentnej nawet po wykonaniu skutecznej, całkowitej resekcji

Tab. I. Różnice pomiędzy brodawczakowością młodzieńczą krtani a brodawczakowością dorosłych [4, 5, 6].

	BRODAWCZAKOWATOŚĆ MŁODZIEŃCZA	BRODAWCZAKOWATOŚĆ DOROSŁYCH
Przewaga typu wirusa	HPV 11	HPV 6
Wiek postawienia diagnozy	Zazwyczaj poniżej 12 lat	Zazwyczaj powyżej 12 lat
Częstość występowania w USA	0,17–4,3 na 100 000 dzieci	0,54–1,8 na 100 000 dorosłych
Transmisja	Wertrykalna	Seksualna
Czynniki ryzyka	Matczyne, związane z występowaniem triady klinicznej: 1) młoda, nastoletnia matka, 2) pierworódka, 3) poród siłami natury	Wielu partnerów seksualnych Kontakt usta-usta Wysokie ryzyko – kontakt orogenitalny
Przebieg kliniczny	Przebieg bardziej agresywny Wysokie ryzyko tracheotomii (13–21%) Wyższe zachorowalność i śmiertelność	Mniej agresywny przebieg Ryzyko tracheotomii (4–6%) Choroby współwystępujące (astma, choroba refluksowa przełyku) mogą zaostrzać przebieg choroby
Szerzenie się poza krtani	30% przypadków	16% przypadków

zmian – niezależnie od zastosowanej techniki czy sprzętu. Zatem rozsądnym jest pozostawienie brodawczaków rezydualnych, jeśli ich usunięcie wiązałoby się z uszkodzeniem zdrowych tkanek i nadmiernym pooperacyjnym bliznowaceniem krtani.

Terapia adjuwantowa wymagana jest nawet w 20% przypadków. Zwłaszcza gdy obserwuje się szybką wznowę po poprzednim leczeniu oraz jeśli występuje wieloogniskowe rozprzestrzenianie się zmian w dystalnych partiach krtani. Celem tej pracy jest przegląd literatury dotyczącej nowych metod terapii adjuwantowej w agresywnych postaciach brodawczakowości.

METODY

Przeglądu literatury dokonano na podstawie dostępnych publikacji w bazach danych, tj. MedLine (US National Library of Medicine), PubMed oraz SciELO. Wszystkie publikacje w języku angielskim zostały poddane analizie (w tym badania przekrojowe, prospektywne, retrospektywne, przeglądy literatury i opisy przypadku).

WYNIKI

Przegląd literatury objął 24 artykuły poświęcone cidofovirowi oraz bevacizumabowi w leczeniu brodawczakowości krtani. Z powodu małej ilości dostępnych materiałów ciężko jest wyciągnąć jednoznaczne wnioski, jednak dane płynące z opublikowanych prac są obiecujące.

Cidofovir, czyli (S)-1-[3-hydroxy-2-(phosphonyl-methoxy)propyl]cytosine (HPMPC), jest nukleotydowym analogiem cystyny znanym ze swojego antywirusowego działania w stosunku do wirusów z rodziny Herpesviridae. Jest to inhibitor replikacji wirusa. Lek antywirusowy o nazwie Vistide (Gilead Sciences,

Tab. II. Różnice pomiędzy typem 6 i 11 wirusa brodawczaka ludzkiego [11, 19, 20, 21].

HPV 6	HPV 11
Diagnoza u starszych niż 12 lat	Diagnoza poniżej 12 roku życia
Mniej agresywny	Bardziej agresywny
Szerzenie się poza krtani – 16%	Szerzenie się poza krtani – 30%
Transformacja złośliwa – 2%	Transformacja złośliwa – 33%
Brak różnic w skali Dikkersa	Brodawczakowość w większej liczbie lokalizacji anatomicznych i zmiany bardziej rozległe (wyższa punktacja Derkay/Coltera)
	Większa oczekiwana liczba interwencji chirurgicznych

Inc. Foster City, CA) został zaakceptowany przez FDA w leczeniu infekcji cytomegalowirusem u pacjentów zakażonych HIV. Mimo że cidofovir nie został zarejestrowany w celu użycia miejscowego lub do wstrzyknięć śródnamionkowych, to był stosowany w przypadkach infekcji wirusowych obejmujących tkankę podskórną i błonę śluzową.

Pierwszą pracę opisującą użycie cidofoviru jako terapii adjuwantowej w ciężkiej postaci brodawczakowości krtani opublikowali w 1995 r. Van Cutsem i wsp. [27]. W 1998 r. Snoeck i wsp. [28] ogłosili wyniki leczenia w grupie dorosłych, natomiast Pransky i wsp. wykorzystali ten lek w grupie pacjentów pediatrycznych [29]. Standardy użycia cidofoviru opublikował w 2005 r. Derkay i wsp. [30], a w 2007 r. przez Chadha i wsp. [31] przygotowany został obszerny przegląd literatury. Użycie cidofoviru skutkowało trwałą remisją u wszystkich opisanych pacjentów w latach 1998–2011 (tab. III) [28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45]. W najnowszej literaturze cidofovir jest najlepiej opisanym i udokumentowanym lekiem wykorzystywanym w terapii adjuwantowej brodawczakowości. Mimo to w 2011 r. firma Gilead wycofała

Tab. III. Wyniki leczenia brodawczakowatości przy użyciu cidofoviru.

	ROK	LICZBA PACJENTÓW	DAWKA CIDOFOVIRU	METODA PODANIA LEKU	WYNIK MIEJSCOWA REGRESJA ZMIAN
Snoeck et al. [29]	1998	14	2,5 mg/ml	IEI*	+
Chhetri et al. [33]	2002	5	Brak danych	IEI	+
Co et al. [35]	2004	5	7,5 mg/ml	IEI	+
Lee et al. [36]	2004	13	5 mg/ml	IEI	+
Pontes et al. [34]	2006	10	Brak danych	IEI	+
Naiman et al. [37]	2006	19	5–7,5 mg/ml	IEI	+
Dijkers et al. [38]	2006	9	2,5 mg/ml	IEI	+
Podszuhn et al. [40]	2007	8	5 mg/ml	IEI	+
Tanna et al. [32]	2008	13	Brak danych	IEI	+
McMurray et al. [39]	2008	14	Brak danych	IEI	+
Wierzbicka et al. [42]	2011	26	5 mg/ml	IEI	+
Mikolajczak et al. [41]	2012	8	6,5 mg/ml	IEI	+
Graupp et al. [44]	2013	26	średnio 79,7 mg/ml	IEI	+
Grasso et al. [43]	2014	31	75 mg/ml	IEI	+
Murono et al. [45]	2017	10	7,5 mg/ml	IEI	+

* IEI – wstrzyknięcie śródnabłonkowe

ostrzeżenie o ryzyku związanym z użyciem cidofoviru poza wskazaniami (off-label), nie podając jednak ciężkości ani rodzaju możliwych powikłań. W 2012 r. Derkay i wsp. dokonali ponownej oceny skuteczności cidofoviru [46]. Badanie przekrojowe zostało przeprowadzone na grupie 82 chirurgów, którzy w sumie leczyli 801 dorosłych oraz 447 dzieci. Zgłosili oni poważne objawy niepożądane u 24 dzieci oraz 36 dorosłych. W tej grupie transformacja złośliwa oraz niewydolność nerek dotyczyła odpowiednio 1,7% i 1% pacjentów [46]. Do częściej występujących objawów ubocznych zgłoszono wysypkę, bóle głowy, miejscową odpowiedź zapalną, bliznowacenie fałdów głosowych, zwężenie pasażu powietrza w krtani oraz zaburzenia hematologiczne [47]. Dodatkowo wykazano skojarzenie użycia cidofoviru z wystąpieniem dysplazji [48] oraz opublikowano jeden opis przypadku, w którym to doszło do rozwoju raka płaskonabłonkowego wychodzącego z brodawczaka [49].

FDA uznaje cidofovir za lek o potencjalnym działaniu onkogenym, ponieważ wykazano, że jego użycie na szczurach zwiększa u nich częstość występowania gruczolakoraka piersi. Broekmema i wsp. opisali transformację złośliwą brodawczaka po zastosowaniu cidofoviru. Jednak w tym przypadku udało mi się wykluczyć związek użycia leku z transformacją złośliwą [50]. Nie wykazano także wpływu cidofoviru na aktywność genów odpowiedzialnych za proces transformacji złośliwej [51]. W Europejskim Towarzystwie Laryngologicznym (ELS) do dziś toczy się dyskusja na temat przewagi korzyści nad

skutkami ubocznymi użycia cidofoviru, natomiast podkreśla się, że przedstawiane wyniki są zdecydowanie obiecujące [43].

Bevacizumab (Avastin; Genentech, San Francisco, CA) to ludzkie przeciwciało monoklonalne, które wiąże i neutralizuje izoformy czynnika wzrostu śródbłonna naczyńowego (VEGF), dzięki czemu blokuje ich interakcje z receptorem [52]. Powstawanie nowych naczyń krwionośnych jest kluczowym czynnikiem determinującym to, w jakim tempie pojawiają się kolejne brodawczaki, stąd korzystny wpływ wykorzystania przeciwciał anti-VEGF. Rahbar i wsp. [53] wykazali silną ekspresję VEGF-A w nabłonku brodawczaków, a także VEGFR-1 oraz VEGFR-2 mRNA w komórkach endotelialnych. Dokładna analiza histologiczna wykazała regresję okołonaczyńowego obrzęku oraz normalizację struktury naczyń krwionośnych po śródnabłonkowym użyciu bevacizumabu [54]. W najnowszej literaturze istnieje zaledwie kilka artykułów opisujących wyniki śródnabłonkowych wstrzyknięć i systemowego użycia tego leku (tab. IV) [53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61].

DYSKUSJA

Z powodu retrospektywnego charakteru większości publikacji, małej liczby pacjentów, braku wstępnej oceny zaawansowania klinicznego, różnorodnych zabiegów terapeutycznych, w tym wielu opcji leczenia chirurgicznego (klasyczne narzę-

Tab. IV. Wyniki leczenia brodawczakowości przy użyciu bevacizumabu.

Rahbar R. et al. [53]	2005	12	Brak danych	IEI*	+
Nagel et al. [58]	2009	1	10 mg/ml	ogólnoustrojowo	+
Maturo et al. [59]	2010	3	1.25 mg/ml	IEI	+
Zeitels et al. [55]	2011	20	7,5–12,5 mg/ml	IEI, 4-krotnie, 6-tygodniowe interwały	+(95%)
Best et al. [57]	2012	43	15–88 mg/ml	IEI	+
Rogers et al. [60]	2013	10	2,5 mg/ml	3 IEI, 5–9-tygodniowe interwały	+
Sidell et al. [56]	2014	9	kolejno 5 mg/ml	IEI 5-krotnie, 6-tygodniowe interwały	+
Mohre et al. [54]	2014	5	5–40 mg/ml	ogólnoustrojowo	+
Bedoya et al. [61]	2017	2	5–15 mg/ml	ogólnoustrojowo	+

* IEI – wstrzyknięcie śródnaślankowe

dzia chirurgiczne, laser CO₂, laser angiolytyczny, mikrodebrider), ujednolicenie obserwacji stosowania cidofoviru i bevacizumabu jest trudne. W przypadku cidofoviru istnieje duże doświadczenie w nierandomizowanych grupach chorych [44] oraz dobrze udokumentowana skuteczność. Niestety wciąż pojawiają się nowe doniesienia o nieskuteczności terapii w niektórych przypadkach. W ostatnim czasie zaprezentowano konsensus, na który składało się 18 zaleceń odnośnie do stosowania cidofoviru jako terapii adjuwantowej u dorosłych i dzieci, zaakceptowany przez Grupę Roboczą Brodawczakowości Krtani (RRP Task Force). Co ważne, wstrzyknięcia śródnaślankowe nadal uznawane są za użycie leku poza jego wskazaniami (off-label). Tym samym wymaga się zwiększonej ostrożności w przeprowadzaniu tych zabiegów, ścisłego przestrzegania protokołów leczenia, regularnego pobierania biopsji oraz rzetelnego follow-upu.

Stosowanie bevacizumabu jest najnowszą metodą terapii adjuwantowej w przypadkach brodawczakowości o agresywnym przebiegu. Wykorzystywanie przeciwciał monoklonalnych w

przypadkach zmian złośliwych w przebiegu brodawczakowości także uznawane jest za użycie poza wskazaniami. Pacjenci decydujący się na skorzystanie z tej terapii muszą świadomie podpisać zgodę zawierającą informację o eksperymentalnym charakterze leczenia. Terapia adjuwantowa z wykorzystaniem bevacizumabu wydaje się atrakcyjną alternatywą, jednakże wciąż brakuje pewnych danych dotyczących optymalnej dawki, skuteczności i bezpieczeństwa stosowanego leku. Mała liczba badań randomizowanych, niewielkie grupy badawcze, brak szczegółów odnośnie do wykonanych procedur chirurgicznych i niechirurgicznych stwarzają problem z wytyczeniem jednoznacznych rekomendacji do rutynowego stosowania bevacizumabu.

Podsumowując, terapia adjuwantowa z wykorzystaniem leków antywirusowych i antyciał przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF) w agresywnych postaciach brodawczakowości krtani daje nadzieję na polepszenie wyników leczenia. Wieloośrodkowe badania z całą pewnością pomogłyby ustalić bezpieczeństwo i skuteczność ich użycia oraz ostatecznie stworzyć uniwersalny schemat leczenia.

PIŚMIENNICTWO

1. Derkay C.S., Wiatrak B.: Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008; 118 (7): 1236–1247.
2. de Villiers E.M., Fauquet C., Broker T.R., Bernard H.U., zur Hausen H.: Classification of papillomaviruses. *Virology*. 2004; 324 (1): 17–27. doi:10.1016/j.virol.2004.03.033.
3. Seedat R.Y., Combrinck C.E., Burt F.J.: HPV associated with recurrent respiratory papillomatosis. *Future Virol*. 2013; 8 (5): 477–492. doi:10.2217/fvl.13.31.
4. 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): 2338–2344.
5. Omland T., Lie K.A., Akre H., Sandlie L.E., Jebson P., Sandvik L. et al.: Recurrent respiratory papillomatosis: HPV genotypes and risk of high-grade laryngeal neoplasia. *PLoS One*. 2014; 9 (6): e99114.
6. McKenna M., Brodsky L.: Extrasophageal acid reflux and recurrent respiratory papilloma in children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2005; 69 (5): 597–605.
7. Mammas I.N., Sourvinos G., Spandidos D.A.: The paediatric story of human papillomavirus (Review). *Oncology Letters*. 2014; 8 (2): 502–506.
8. Ruiz R., Achlatis S., Verma A., Born H., Kapadia F., Fang Y., Pitman M., Sulica L., Branski R.C., Amin M.R.: Risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2014; 124: 2338–2344. doi:10.1002/lary.24730.

9. Gillison M.L., Broutian T., Pickard R.K., Tong Z.Y., Xiao W., Kahle L. et al.: Prevalence of oral HPV infection in the United States, 2009–2010. *Journal of the American Medical Association*. 2012; 307 (7): 693–703.
10. Born H., Ruiz R., Verma A., Taliercio S., Achlatis S., Pitman M. et al.: Concurrent oral human papilloma virus infection in patients with recurrent respiratory papillomatosis: A preliminary study. *Laryngoscope*. 2014; 124 (12): 2785–2790.
11. Tjon Pian Gi R.E., San Giorgi M.R., Slagter-Menkema L., van Hemel B.M., van der Laan B.F., van den Heuvel E.R. et al.: Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: Comparison between aggressiveness of human papillomavirus-6 and human papillomavirus-11. *Head Neck*. 2014 Jun 23.
12. Bonagura V.R., Vambutas A., DeVoti J.A., Rosenthal D.W., Steinberg B.M., Abramson A.L., Shikowitz M.J., Gjertson D.W., Reed E.F.: HLA alleles, IFN- γ responses to HPV-11 E6, and disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Human Immunology*. 2004; 65 (8): 773–782.
13. Rosenthal D.W., DeVoti J.A., Steinberg B.M., Abramson A.L., Bonagura V.R.: T(H)2-like chemokine patterns correlate with disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Molecular Medicine*. 2012; 18: 1338–1345.
14. Bonagura V.R., Vambutas A., DeVoti J.A., Rosenthal D.W., Steinberg B.M., Abramson A.L., Shikowitz M.J., Gjertson D.W., Reed E.F.: HLA alleles, IFN- γ responses to HPV-11 E6, and disease severity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Human Immunology*. 2004; 65 (8): 773–782.
15. Gelder C.M., Williams O.M., Hart K.W., Wall S., Williams G., Ingrams D. et al.: HLA class II polymorphisms and susceptibility to recurrent respiratory papillomatosis. *Journal of Virology*. 2003; 77 (3): 1927–1939.
16. DeVoti J., Hatam L., Lucs A., Afzal A., Abramson A., Steinberg B. et al.: Decreased Langerhans cell responses to IL-36 γ : altered innate immunity in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Molecular Medicine*. 2014; 20: 372–380.
17. Venkatesan N.N., Pine H.S., Underbrink M.P.: Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2012; 45 (3): 671–694.
18. Rodman R., Mutasa S., Dupuis C., Spratt H., Underbrink M.: Genetic dysregulation in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2014; 124 (8): E320–325.
19. Lee L.A., Cheng A.J., Fang T.J., Huang C.G., Liao C.T., Chang J.T. et al.: High incidence of malignant transformation of laryngeal papilloma in Taiwan. *Laryngoscope*. 2008; 118 (1): 50–55.
20. Rabah R., Lancaster W.D., Thomas R., Gregoire L.: Human papillomavirus-11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2001; 4 (1): 68–72.
21. 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):2338–2344.
22. Sanchez G.I., Jaramillo R., Cuello G., Quintero K., Baena A., O'Byrne A. et al.: Human papillomavirus genotype detection in recurrent respiratory papillomatosis (RRP) in Colombia. *Head and Neck*. 2013; 35 (2): 229–234.
23. Draganov P., Todorov S., Todorov I., Karchev T., Kalvatchev Z.: Identification of HPV DNA in patients with juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis using SYBR Green real-time PCR. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2006; 70(3): 469–473.
24. Doyle D.J., Gianoli G.J., Espinola T., Miller R.H.: Recurrent respiratory papillomatosis: juvenile versus adult forms. *Laryngoscope*. 1994; 104: 523–527.
25. Campisi P., Hawkes M., Simpson K.: Canadian Juvenile Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis Working Group. The epidemiology of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis derived from a population level national database. *Laryngoscope*. 2010; 120 (6): 1233–1245.
26. Derkay C.S., Wiatrak B.: Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*. 2008; 118 (7): 1236–1247.
27. Van Cutsem E., Snoeck R., Van Ranst M., Fiten P., Opdenakker G., Geboes K. et al.: Successful treatment of a squamous papilloma of the hypopharynx-esophagus by local injections of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine. *Journal of Medical Virology*. 1995; 45 (2): 230–235.
28. Snoeck R., Wellens W., Desloovere C., Van Ranst M., Naesens L., De Clercq E. et al.: Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injections of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl)cytosine]. *Journal of Medical Virology*. 1998; 54 (3): 219–225.
29. Pransky S.M., Albright J.T., Magit A.E.: Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope*. 2003; 113 (9): 1583–1587.
30. Derkay C.S., Smith R.J., McClay J., van Burik J.A., Wiatrak B.J., Arnold J., Berger B., Neefe J.R.: HspE7 treatment of pediatric recurrent respiratory papillomatosis: final results of an open-label trial. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2005; 114 (9): 730–737.
31. Chadha N.K., James A.L.: Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review of the English-language literature. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2007; 136 (6): 863–869.
32. Tanna N., Sidell D., Joshi A.S., Bielamowicz S.A.: Adult Intralesional Cidofovir Therapy for Laryngeal Papilloma. *Arch. Otolaryngol. Neck Surg*. 2008; 134: 497. doi:10.1001/archotol.134.5.497.
33. Chhetri D.K., Blumin J.H., Shapiro N.L., Berke G.S.: (2002) Office-based treatment of laryngeal papillomatosis with percutaneous injection of cidofovir. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 126: 642–648.
34. Pontes P., Avelino M., Pignatari S., Weckx L.L.M.: Effect of Local Application of Cidofovir on the Control of Recurrences in Recurrent Laryngeal Papillomatosis. *Otolaryngol. Neck Surg*. 2006; 135: 22–27. doi:10.1016/j.otohns.2005.10.060.
35. Co J., Woo P.: Serial Office-Based Intralesional Injection of Cidofovir in Adult-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol*. 2004; 113: 859–862. doi:10.1177/000348940411301102.
36. Lee A.S., Rosen C.A.: Efficacy of cidofovir injection for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Journal of Voice*. 2004; 18 (4): 551–556.
37. Naiman A.N., Abedipour D., Ayari S., Fresnel E., Coulombeau B., Bour J.B., Froehlich P.: Natural history of adult-onset laryngeal papillomatosis following multiple cidofovir injections. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology*. 2006; 115 (3): 175–181.
38. Dikkers F.G.: Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with microsurgery in combination with intralesional cidofovir – a prospective study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2006; 263 (5): 440–443.

39. McMurray J.S., Connor N., Ford C.N.: Cidofovir Efficacy in Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Ann. Otol. Rhinol. Laryngol.* 2008; 117: 477–483. doi:10.1177/000348940811700702.
40. Pudszuhn A., Welzel C., Bloching M., Neumann K.: Intralesional cidofovir application in recurrent laryngeal papillomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2007; 264 (1): 63–70.
41. Mikolajczak S., Quante G., Weissenborn S., Wafaisade A., Wieland U., Lüers J.C., Klussmann J.P., Beutner D.: The impact of cidofovir treatment on viral loads in adult recurrent respiratory papillomatosis. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* 2012; 269: 2543–2548. doi:10.1007/s00405-012-2103-7.
42. Wierzbicka M., Jackowska J., Bartochowska A., Józefiak A., Szyfter W., Kędzia W.: Effectiveness of cidofovir intralesional treatment in recurrent respiratory papillomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2011; 268 (9): 1305–1311.
43. Grasso M., Remacle M., Bachy V., Van Der Vorst S., Lawson G.: Use of cidofovir in HPV patients with recurrent respiratory papillomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2014; 271 (11): 2983–2990.
44. Graupp M., Gugatschka M., Kiesler K., Reckenzaun E., Hammer G., Friedrich G. Erratum to: Experience of 11 years use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngology.* 2013; 270: 2785–2785. doi:10.1007/s00405-013-2569-y.
45. Muroso S., Nakanishi Y., Tsuji A., Endo K., Kondo S., Wakisaka N., Yoshizaki T.: Intralesional cidofovir injection for recurrent respiratory papillomatosis in Japan. *Auris Nasus Larynx.* 2016; 43: 541–545. doi:10.1016/j.anl.2016.01.005.
46. Derkay C.S., Volsky P.G., Rosen C.A., Pransky S.M., McMurray J.S., Chadha N.K. et al.: Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 2013; 123 (3): 705–12.
47. Broekema F.I., Dikkers F.G.: Side-effects of cidofovir in the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology.* 2008; 265 (8): 871–879.
48. Sajjan J.A., Kerschner J.E., Merati A.L., Osipov V., Szabo S., Blumin J.H. Prevalence of dysplasia in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery.* 2010; 136 (1): 7–11.
49. Lott D.G., Krakovitz P.R.: Squamous cell carcinoma associated with intralesional injection of cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope.* 2009; 119 (3): 567–570.
50. Avelino M.A., Zaiden T.C., Gomes R.O.: Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology.* 2013; 79 (5): 636–642.
51. Donne A.J., Rothera M.P., Homer J.J.: Scientific and clinical aspects of the use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2008; 72 (7): 939–944.
52. Maturo S., Hartnick C.J.: Use of 532-nm pulsed potassium titanyl phosphate laser and adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children: initial experience. *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery.* 2010; 136 (6): 561–565.
53. Rahbar R., Vargas S.O., Folkman J., McGill T.J., Healy G.B., Tan X. et al.: Role of vascular endothelial growth factor-A in recurrent respiratory papillomatosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2005; 114 (4): 289–295.
54. Mohre M., Schliemann C., Biermann C., Schmidt L.H., Kessler T., Schmidt J. et al.: Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncology Letters.* 2014; 8 (5): 1912–1918.
55. Zeitels S.M., Barbu A.M., Landau-Zemer T., Lopez-Guerra G., Burns J.A., Friedman A.D. et al.: Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2011; 120 (10): 627–634.
56. Sidell D.R., Nassar M., Cotton R.T., Zeitels S.M., de Alarcon A.: High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2014; 123 (3): 214–221.
57. Best S.R., Friedman A.D., Landau-Zemer T., Barbu A.M., Burns J.A., Freeman M.W.: Safety and dosing of bevacizumab (avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Annals of Otolaryngology, Rhinology & Laryngology.* 2012; 121 (9): 587–593.
58. Nagel S., Busch C., Blankenburg T., Schütte W.: Treatment of respiratory papillomatosis – a case report on systemic treatment with bevacizumab. *Pneumologie.* 2009; 63 (7): 387–389.
59. Maturo S., Hartnick C.J.: Use of 532-nm pulsed potassium titanyl phosphate laser and adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children: initial experience. *Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery.* 2010; 136 (6): 561–565.
60. Rogers D.J., Ojha S., Maurer R., Hartnick C.J.: Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngology—Head & Neck Surgery.* 2013; 139 (5): 496–501.
61. Bedoya A., Glisinski K., Clarke J., Lind R.N., Buckley C.E., Shofer S.: Systemic Bevacizumab for Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Single Center Experience of Two Cases. *Am. J. Case Rep.* 2017; 18: 842–846.

Word count: 3280 Tables: 3 Figures: – References: 61

Access the article online: DOI: 10.5604/01.3001.0012.0484 Table of content: <https://otolaryngologypl.com/issue/11348>

Corresponding author: Joanna Jackowska, e-mail: drjackowska@gmail.com

Copyright © 2018 Polish Society of Otorhinolaryngologists Head and Neck Surgeons. Published by Index Copernicus Sp. z o.o. All rights reserved.

Competing interests: The authors declare that they have no competing interests.

Cite this article as: Jackowska J., Klimza H., Piersiala K., Wierzbicka M.; Outcomes of bevacizumab and cidofovir treatment in HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis – review of the literature; Otolaryngol Pol 2018; 72 (4): 1-8
