



REKÜRREN LARİNGEAL PAPİLLOMATOZİSTE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

CURRENT MANAGEMENT APPROACHES FOR RECURRENT LARYNGEAL PAPILLOMATOSIS

 Elvan Onan

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kulak Burun Boğaz Anabilim Dalı, Adana, Türkiye

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Elvan Onan E-mail: uygurelvan@hotmail.com

Geliş Tarihi/Received: 12.07.2021 Kabul Tarihi-Accepted: 25.08.2021 Available Online Date/Çevrimiçi Yayın Tarihi: 31.08.2021

Cite this article as: Onan E. Rekürren Laringeal Papillomatosis Güncel Tedavi Yaklaşımları. J Cukurova Anesth Surg. 2021;4(2):131-7.

Doi: 10.36516/jocass.2021.81

Öz

Laringeal papillomlar, solunum yolunun farklı yerlerinde epitel hücrelerinde aşırı büyümeye neden olan viral bir enfeksiyonun neden olduğu iyi huylu bir lezyondur. Etken Human Papilloma Virüsüdür. Standart tedavi yöntemi lezyonların cerrahi olarak eksizyonudur. Lazer, mikrodebrider, soğuk cerrahi aletler veya bunların kombinasyonu kullanılarak genel anestezi altında operasyon gerçekleştirilir. Cerrahi tedavi ile kontrol altına alınamayan olgularda adjuvan tedavi seçenekleri planlanır.

Anahtar kelimeler: Rekürren laringeal papillomatosis, human papilloma virüs, rekürren respiratuvar papillomatosis

Abstract:

Recurrent laryngeal papillomas are the benign lesions caused by a viral infection with overgrowth of epithelial cells in different parts of the respiratory tract. It is caused by the human papillomavirus. Standard treatment method is surgical excision of the lesions. Laser, microdebrider, cold surgical instruments or combinations can be used in operation under general anesthesia. Adjuvant treatment options are planned in cases that cannot be controlled by surgical treatment.

Keywords: Recurrent laryngeal papillomatosis, human papillomavirus, recurrent respiratory papillomatosis

Giriş

Rekürren respiratuar papillomatozis olarak da bilinen laringeal papillomatozis, çocuklarda larinksin en sık görülen benign epitelyal neoplazmidir. Respiratuar trakt epitelinin benign proliferasyonu ile karakterizedir. Tekrarlama oranının yüksek olması ve komşu solunum yollarına yayılma eğilimi nedeniyle tedavisi ve yönetimi zor bir patolojidir.

Hastaların yaşına bağlı olarak juvenil başlangıçlı veya yetişkin başlangıçlı olarak incelenir. On iki yaş altı juvenil başlangıçlı laringeal papillomatozis olarak kabul edilirken, 12 yaş üzeri başlangıç yetişkin başlangıçlı laringeal papillomatozis olarak kabul edilir. Juvenil başlangıçlı papillomatozis olgularında bulaş doğum esnasında vertikal geçiş ile yakından ilişkilidir. Annenin ilk doğumunun olması, genital siğil varlığı ve ilk doğan çocuk olması risk faktörleri arasındadır¹. Erişkin başlangıçlı papillomatoziste risk faktörlerinin ise cinsel partner sayısı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir¹.

Juvenil başlangıçlı laringeal papillomatozis daha agresif seyirlidir. Hava yolu obstrüksiyonuna neden olma, birden fazla bölge tutulumu ve sık cerrahi müdahalelere ihtiyaç duyma oranı daha yüksektir. Yetişkin başlangıçlı olan ise daha selim seyirli olma eğilimindedir. Yine de bazı erişkin başlangıçlı tipler çoğunlukla HPV alt tipine bağlı olarak agresif seyirli olabilmektedir.

Rekürren Laringeal papillomatozis (RLP), viral bir etiyolojinin neden olduğu bir hastalıktır. Etken Human Papilloma virüsüdür (HPV). HPV, epitel hücrelerini enfekte etme eğiliminde, Papovaviridea ailesinden deoksiribonükleik asit (DNA) içeren zarfsız bir virüstür. Pek çok alt tipi olmasına rağmen, HPV 6 ve HPV 11'in kondiloma lata ile ilişkili olduğu görülmüştür. HPV 16 ve 18 in aksine düşük malignite potansiyeline sahiptir. Literatür, popülasyonun %5'inin larinksinde HPV DNA taşıdığını ancak yalnızca küçük bir

kısımında RLP geliştiğini tahmin etmektedir². HPV 11'in, HPV 6'ya göre daha agresif bir kliniğe neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur³. Ayrıca RLP hastalarında %2 oranında malign dejenerasyon olabileceğine dair çalışmalar mevcuttur⁴.

Fiberoptik nazofaringolarinoskop, ameliyat öncesi tanı ve diğer ayırıcı tanıları ayırt etmek için faydalıdır. Muayene esnasında saplı veya sapsız olabilen pembemsi üzüm benzeri yapılar olarak gözlenirler. Vokal kordlar, psödostratifiye epitelden stratifiye epitele geçiş bölgesidir. Bu nedenle, respiratuar epitelde her yerde görülebilmekle birlikte, vokal kordlar papillom lezyonlarının çok sık görüldüğü bir yerdir. Hastalık için tamamen kür şansı neredeyse yoktur. Tedavide amaç hava yolu açıklığını sağlamak ve ses kalitesinin korunmasıdır. Hastalar genellikle bir yılda birden fazla kez cerrahi tedaviye gereksinim duyar. Cerrahi ile kontrol altına alınamayan hastalarda adjuvan tedavilere yer verilir. Tanının ilk beş yılında ortalama ameliyat sayısının yılda 5,1 olduğu, 15 yıl sonra ise yılda 0,1'e düştüğü bildirilmiştir⁵.

RLP, tedavisi ve yönetimi zor bir hastalıktır. Geleneksel tedavi yöntemi cerrahidir. Genel anestezi altında, lazer, mikrodebrider veya soğuk cerrahi aletler kullanılarak operasyon gerçekleştirilir.

• Cerrahi yöntem

RLP için standart tedavi yöntemi lezyonların cerrahi olarak eksizyonudur. Cerrahinin amacı yeterli hava yolu açıklığını sağlamak ve ses kalitesini sürdürmektir. Papillomların daha geniş kapsamlı eksizyonunun, rekürrens oranını azaltmadığı görülmüştür⁶. Aksine agresif eksizyon, mukozal hasarı arttıracığından HPV ile enfekte olan hücrelerin varlığını arttırabilir. Normal dokuya verilen hasarı en aza indirmek için özen gösterilmelidir. Ön ve arka komissür tutulumu durumunda, cerrahinin sınırlı yapılması ve aşamalı cerrahi endikedir.

Hava yolu riski bu hastalarda ciddi bir endişe kaynağıdır. Bu hastalarda trakeostomiden kaçınmak gerekir. Fleksible bronkoskop veya videolaringoskop ile endotrakeal entübasyon önceliklidir. Trakeostomi, lezyonun daha hızlı alt hava yollarına yayılımına neden olabileceğinden, solunum yolu obstrüksiyonu riski olmadan tercih edilmemelidir. Trakeostomi kaçınılmazsa, hava yolu açıklığı sağlandıktan sonra en kısa zamanda dekanulasyon planı yapılmalıdır¹.

Cerrahi tedavide lazerler, elektrikli aletler, soğuk aletler ve bunların kombinasyonu kullanılabilir. Lazerlere kıyasla soğuk enstrümanlarda, komplikasyon oranında artış ve ses kalitesinde düşüş bildirilmiştir⁷.

- *Lazerler*

Süspansiyon mikrolaringoskopi eşliğinde lazer ile lezyon eksizyonu cerrahide altın standarttır.

Lazer cerrahisinin çeşitli avantaj ve dezavantajları vardır. Soğuk cerrahi aletlere göre daha iyi hemostatik özelliğe sahiptir ve daha uzun çalışma mesafelerinde çalışmaya olanak sağlar. Bununla birlikte yüksek kurulum ve bakım maliyetlerine sahiptir. Beraberinde trakea yaralanmalarına, trakeoözefageal fistül oluşumuna ve hava yolu yanıklarına neden olabilir.

İki çeşit lazer kategorisi vardır. Karbondioksit (CO₂) ve Thulium lazerler gibi suyu hedefleyen kesici /ablatif lazerler ve Potasyum Titanil fosfat (KTP) gibi hemoglobini hedefleyen fotoanjolitik lazerlerdir⁸. Günümüzde CO₂ lazer RLP olgularında en sık tercih edilen lazer çeşididir. CO₂ lazerin fotoabsorbsiyon özelliğinin yanında düşük düzeyde derin doku penetrasyonuna ve yeterli doku vaporizasyonuna sahip oluşu nedeniyle tercih sebebidir. Kesme, koterizeasyon ve vaporize etme etkisi oldukça iyidir.

- *Mikrodebrider*

Mikrodebriderler, lazer kullanımına bağlı olası riskler (trakea yaralanmaları, hava

yolu yanıkları gibi) nedeniyle son zamanlarda popülerlik kazanmıştır. Hızlı dönen bıçakları ve aspirasyon yapabilmesi nedeniyle hızlı bir debridman sağlar. Sıklıkla lazerler ile kullanılır. Mikrodebriderler papillomların büyük bir kısmını çıkartır. Ardından lazer ile hemostaz ve koterizasyon sağlanır. Termal yaralanma olmaması ve cerrahi süreyi kısaltma nedeniyle mikrodebrider kullanımı avantajlıdır.

- *Adjuvan terapiler*

RLP olgularında primer tedavi cerrahidir. Ancak cerrahi tedavi ile kontrol altına alınamayan olgularda adjuvan tedavi gereksinimi olabilir. Kesin bir endikasyon olmamakla birlikte yıl içerisinde 4-5'ten fazla cerrahiye ihtiyaç olan hastalarda cerrahlar adjuvan tedavi seçeneğini düşünüyor. Adjuvan tedavi seçenekleri arasında sidofovir, bevasizumab, fotodinamik terapi, interferon, indol 3 karbinol ve proton pompa inhibitörleri vardır. En sık kullanılan tedavi interferon alfa 2 iken, yüksek yan etkileri nedeniyle sidofovir bu ilacın yerini almıştır.

- *İnterferon*

İnterferon tedavisi RLP olgularında kullanılan ilk sistemik tedavilerden biridir⁶. İnterferonlar viral enfeksiyonlar da dahil olmak üzere çeşitli uyaranlara yanıt olarak lökositlerden salınan antijen üretimini arttıran ve immün hücreleri aktive eden proteinlerdir. İnterferon kullanımıyla birlikte rekürrenslerin azaldığını gösteren çalışmalar olmakla birlikte, tedavinin rekürrensi uzun dönemde azaltmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur⁶. Nörolojik bozukluklar, zihinsel problemler, trombositopeni, karaciğer enzim yükselmesi, böbrek fonksiyon bozukluğu, lökopeni, saç dökülmesi, ateş gibi yan etkileri mevcuttur. Sistemik ve lokal yan etkileri nedeniyle kullanımı sınırlıdır.

- *Sidofovir*

Sidofovir, DNA polimerazı inhibe ederek DNA virüslerinin replikasyonunu bloke eden bir sitozin nükleotid analogudur. Sitomegalovirüs, Herpes Simpleks virüs tip 1 ve 2, Varisella Zoster virüs, Ebstein-Barr virüs, Human Herpes virüs tip 6 ve 8, Human Papilloma virüs ve adenovirüslere karşı potent bir etkiye sahiptir. RLP hastalarının tedavisinde 1998 yılından beri kullanılmaktadır.

İlaç genel anestezi altında mikrolaringoskopi eşliğinde yapılan operasyon sonrası papillomların derecesine göre değişen miktarlarda (2,5- 37,5 mg/ml) intralezyonel enjekte edilir, 3mg/kg dozu geçmemelidir. İntralezyonel enjeksiyon iyi tolere edilir ve sistemik toksisitesi azdır. 3-4 hafta aralıklarla uygulanır⁹.

Sidofovir kullanımıyla lezyonların gerilediği, rekürrens oranlarının ciddi oranda azaldığı, remisyona sağlandığı gösterilmiştir. Yapılan bir kohort çalışmasında, RLP hastalarında intralezyonel sidofovir enjeksiyonunun 24 aya kadar hastalıkta stabilizasyon ve %89 tam remisyona sağladığı gösterilmiştir⁹⁻¹⁰.

HPV 11 ve 6'nın larinks skuamöz hücreli karsinomuna neden olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. HPV 6 ve 11 nedenli rekürren laringeal papillomatozis hastalarında malign transformasyon gelişimi %2-3 oranındayken, sidofovir sonrası displazi gelişimi %1.48'dir¹¹. Yapılan çalışmalar, HPV enfekte hastalarda sidofovir kullanımının displastik değişimi indüklediğini göstermektedir¹¹⁻¹².

- *Bevasizumab*

Bevasizumab, insan vasküler endotelial büyüme faktörü A (VEGF-A)'yı inhibe ederek anjiogenezi inhibe eden rekombinant bir monoklonal antikordur. 2004 yılında FDA onayı almıştır ve metastatik kanserlerde anjiogenez inhibitörü olarak kemoterapide kullanılmıştır. Tümörlerde kan akımını engeller ve tümör büyümesinde

yavaşlamaya neden olur. Yapılan bir çalışmada, papillom dokularında VEGF-A ve reseptörleri VEGFR-1 ve 2'nin güçlü mRNA ekspresyonu gözlenmiştir¹³. Bu gözlem üzerine papillomatozis hastalarında bevasizumab kullanımı değerlendirilmiştir. Bevasizumab, viral DNA ve apoptoz üzerine bir etkiye sahip değildir, anjiogenezi etkileyerek tümör büyümesini engeller. 2009 yılında Nagel ve arkadaşları intralezyonel bevasizumabın laringeal papillomatoziste kontrolü sağladığını bildirmiştir¹⁴. Son zamanlarda agresif papillomatozis hastalarında sistemik ve lokal bevasizumab kullanımını ve güvenliğini bildiren çalışmalar mevcuttur¹⁵⁻¹⁶. Viral enfeksiyonu ortadan kaldırmaz ancak lezyonların küçülmesine neden olur. Son yıllarda yapılan çalışmalar 200'den fazla hastada uygulanan KTP lazer ve intralezyonel bevasizumab enjeksiyonundan sonra komplikasyon gelişmemesi ve olumlu klinik sonuçlar alınması, bu tedavi yaklaşımının tedavi seçenekleri arasında listenin başlarına getirmiştir¹⁷⁻¹⁸.

- *Selekoksisib*

Selekoksisib; osteoartrit, romatoid artrit, ankilozan spondilit, yetişkinlerde akut ağrı, ağrılı menstrüasyon ve juvenil romatoid artrit belirti ve semptomlarını tedavi etmek için kullanılan siklooksijenaz-2 (COX-2) selektif nonsteroid antiinflamatuvar ilaçtır. Papillom dokusunda COX-2'nin aşırı ekspresyonu gözlenmiştir ve bu artışın epitelyal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ve fosfatidilinositol 3 kinaz (PI-3K) sinyalinin bir sonucu olduğu öne sürüldü¹⁹. Limsukon ve arkadaşları, papillomların EGFR, COX-2 ve prostaglandin E2'yi aşırı eksprese ettiğini öne sürerek 150 mg/gün dozunda erlotinib (tirozin kinaz inhibitörü) ve 400mg/gün dozunda selekoksisib kombinasyonunu kullanmışlardır ve trakeal ve ana bronşial yayılımı olan bir rekürren laringeal papillomatozis hastasını bu kombinasyon ile başarılı bir şekilde tedavi etmişlerdir²⁰.

Bunun ardından randomize çift körlü bir çalışma yakın zamanda tamamlanmıştır (NCT 00571701). Birincil sonuç verilerine göre selekoksib tedavisinden sonraki 12. ay değerlendirmesinde, başlangıca kıyasla papillom büyüme oranında bir değişiklik olmadığı görülmüştür. İkincil sonuç verilerine göre ise selekoksib verilen hastalarda yaş, cinsiyet ve HPV alt tipinin karşılaştırılmasında papillom büyüme oranında azalmaya neden olmadığını gösterdi.

- *PD-1 İnhibitörleri (Pembrolizumab)*

Lökositlerin yüzeyinde bulunan programlanmış hücre ölüm proteini 1 (PD-1), antijen sunan hücreler (APC) üzerindeki PD-L1 ve PD-L2 ligandlarına bağlandığında bağışıklık sistemini negatif olarak düzenler. PD-L1'in HPV ilişkili baş boyun skuamöz hücreli karsinomlarında aşırı eksprese edildiği görülmüştür. Pembrolizumab gibi PD-1 inhibitörleri, PD-1 ve ligandları arasındaki etkileşimi bloke eder ve HPV ile ilişkili baş boyun skuamöz hücreli karsinomları dahil olmak üzere çok sayıda tümörde klinik etkinliğe sahiptir. Bu durum araştırmacıları HPV'nin neden olduğu RLP hastalarında da bu ilacın etkinliğini araştırmaya da sevk etmiştir. Halen süren bir klinik çalışma mevcuttur (NCT02632344)).

- HPV Aşısı

Şu an güncel olarak 2 HPV aşısı mevcuttur. Biri, HPV-16 ve HPV-18'in L1 kapsid proteinlerine karşı tasarlanmış bir bivalan aşı, diğeri ise HPV-6, HPV-11, HPV-16 ve HPV-18'e karşı profilaktik bir etkiye sahip kuadrivalan aşıdır. Bivalan aşı HPV-16 ve HPV-18'e karşı olması nedeniyle serviks kanserlerinden korusa da HPV-6 ve HPV-11'in neden olduğu RLP'yi etkilemez. Kuadrivalan aşı ise HPV'nin RLP etyolojisinde tanımlandığından beri hastalık yönetiminde kullanılmaya başlandı²¹. Retrospektif olarak yapılan bir çalışmada, kuadrivalan aşı yapılan 20 RLP hastasında

%65 oranında tam veya kısmi remisyon ve cerrahi müdahaleler arasında 3,1 aylık bir artış raporlamışlardır²². Yapılan olgu sunumlarında kuadrivalan aşı ile tedavi edilen papillomatozisli hastalarda, ameliyat aralarında artış ve azalan nüks oranları bildirildi²³.

Sonuç

Rekürren laringeal papillomatozis, hem yetişkinleri hem de çocukları etkileyebilen solunum yollarının kronik bir durumudur. Birinci basamak sağlık hizmeti hekimleri, acil servis hekimleri, kulak burun boğaz uzmanları, enfeksiyon hastalıkları uzmanları ve anestezi uzmanlarını içeren bir ekip tarafından yönetilmelidir. Birincil tedavisi cerrahidir. Cerrahide lazerler, elektrikli aletler, soğuk aletler ve bunların kombinasyonu cerrahın deneyimine ve hastane koşullarına göre seçilebilir. Hava yolu riski taşıyan hastalarda fleksible bronkoskop veya videolaringoskop ile endotrakeal entübasyon önceliklidir. Trakeostomi kaçınılmazsa en kısa sürede dekanülasyon planı yapılmalıdır. Adjuvan tedaviler, cerrahinin hastalığı kontrol edemediği durumlarda kullanılır ve adjuvanların etkinliği, cerrahi prosedürler arasındaki zaman aralığını artırmakla sınırlıdır.

Finansal destek

Bu makalede açıklanan çalışma için herhangi bir finansman alınmadı.

Çıkar çatışması

Yazarlar arasında herhangi bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

Kaynaklar

1. Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, et al. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2018;14:22-34.
<https://dx.doi.org/10.1002/lio2.132>
2. Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies. *Laryngoscope* 1987;97:678-85.
<https://dx.doi.org/10.1288/00005537-198706000-00005>
3. Rabah R, Lancaster WD, Thomas R, et al. Human papillomavirus11-associated recurrent respiratory papillomatosis is more aggressive than human papillomavirus-6-associated disease. *Pediatr Dev Pathol* 2001;4:68-72.
<https://dx.doi.org/10.1007/s100240010105>
4. Nebesio CL, Mirowski GW, Chuang TY. Human papillomavirus: clinical significance and malignant potential. *Int J Dermatol* 2001;40:373-9.
<https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-4362.2001.01232.x>
5. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, et al. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130(6):711-6.
<https://dx.doi.org/10.1001/archotol.130.6.711>
6. Siegel B, Smith LP. Management of complex glottic stenosis in children with recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77:1729-33.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.08.003>
7. Xu W, Han D, Hou L, et al. Voice function following CO2 laser microsurgery for precancerous and early-stage glottic carcinoma. *Acta Otolaryngol* 2007;127(6):637-41.
<https://dx.doi.org/10.1080/00016480600987776>
8. Yan Y, Olszewski AE, Hoffman MR. Use of lasers in laryngeal surgery. *J Voice* 2010;24(1):102-9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2008.09.006>
9. Coulombeau B, Nusa Naiman A, Ceruse P, et al. [Anti-viral injectable treatment (cidofovir) in laryngeal papillomatosis]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2002;123(5):315-20.
10. Naiman AN, Ayari S, Nicollas R, et al. Intermediate-term and long-term results after treatment by cidofovir and excision in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115(9):667-72.
<https://dx.doi.org/10.1177/000348940611500903>
11. Gazia F, Gallett B, Freni F, 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.
<https://dx.doi.org/10.26355/eurrev.202001.20081>
12. Grasso M, Remacle M, Bachy V, et al. Use of cidofovir in HPV patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2014; 271: 2983-90.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00405-014-3055-x>
13. Rahbar R, Vargas SO, Folkman J, et al: Role of vascular endothelial growth factor-A in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005;114:289-95.
<https://dx.doi.org/10.1177/000348940511400407>
14. Nagel S, Busch C, Blankenburg T et al. Treatment of respiratory papillomatosis - a case report on systemic treatment with bevacizumab. *Pneumologie*, 2009; 63:387-9.
<https://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1214714>
15. Mohr M, Schliemann C, Biermann C, et al. Rapid response to systemic bev-acizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncol Lett* 2014;8:1912-8.
<https://dx.doi.org/10.3892/ol.2014.2486>
16. Carnevale C, Cierva L, Pérez G, et al. Safe use of systemic bevacizumab for respiratory recurrent papillomatosis in two children. *Laryngoscope*. 2019;129(4):1001-4.
<https://dx.doi.org/10.1002/lary.27674>
17. Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, 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.
<https://dx.doi.org/10.1177/000348941112001001>
18. Ramet J, van Esso D, Meszner Z, European Academy of Paediatrics Scientific Working Group on Vaccination Position paper – HPV and the primary prevention of cancer: improving vaccine uptake by paediatricians. *Eur J Pediatr*. 2011;170(3):309-21.
<https://dx.doi.org/10.1007/s00431-010-1265-9>
19. Wu R, Abramson AL, Shikowitz MJ, et al. Epidermal growth factor-induced cyclooxygenase-2 expression is mediated through phosphatidylinositol-3 kinase, not mitogen-activated protein/ extracellular signal-regulated kinase kinase, in recurrent respiratory papillomas. *Clin Cancer Res* 2005;11(17):6155-61.
<https://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-04-2664>
20. Limsukon A, Susanto I, Hoo GW, et al. Regression of recurrent respiratory papillomatosis with celecoxib and erlotinib combination therapy. *Chest* 2009;136(3):924-6.
<https://dx.doi.org/10.1378/chest.08-2639>

21. Makiyama K, Hirai R, Matsuzaki H. Gardasil vaccination for recurrent laryngeal papillomatosis in adult men: first report: changes in HPV antibody titer. *J Voice* 2017;31(1):104–6.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2016.01.008>
22. Young DL, Moore MM, Halstead LA. The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma. *J Voice*. 2015;29(2):223–9.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jvoice.2014.08.003>
23. Dion GR, Teng S, Boyd LR, et al. Adjuvant human papillomavirus vaccination for secondary prevention: a systematic review. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017;143(6):614–22.
<https://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2016.4736>