

e-ISSN: 2345-0592

Online issue

Indexed in *Index Copernicus*

Medical Sciences

Official website:

www.medicisciences.com



Laryngeal papillomatosis

Jurgita Kupčinskaitė¹, Mindaugas Šilkūnas¹

¹*Lithuanian University of Health Science, Academy of Medicine, Faculty of Medicine*

Abstract

Laryngeal papillomatosis, a benign laryngeal tumor that is characterized by a characteristic morphology and a relapsing course, may be confounded. Papillomatosis is caused by the HPV virus. HPV-6 and HPV-11 subtypes are commonly found. E6 and E7 genes, which are involved in the regulation of cell division, proliferation and apoptosis, are essential for the pathogenesis of papillomatosis. Papillomas usually begin to develop in areas where the squamous epithelium is bordered by the oscillatory columnar epithelium. Laryngeal papillomatosis causes airway obstruction, and the most common symptoms are hoarseness and dyspnoea. Narrow-band imaging (NBI) combined with white light endoscopy is recognized as a more accurate method of diagnosis for laryngeal disease. The virus detection methods used today are in situ hybridization, liquid hybridization, and polymerase chain reaction (PCR). Surgical excision remains the primary method of treatment. CO₂ laser therapy is commonly used in laryngeal surgery, but the complications of laser surgery are increasingly shifting to microlaryngeal surgery. Medication for the treatment of laryngeal papillomatosis can only be used as adjuvant therapy after surgical intervention. The most commonly used antiviral agent for adjuvant treatment is cidofovir, a cytosine analogue. For both women and men, HPV infection can also cause other diseases. Therefore, vaccination is an important preventive measure. Recently, adjuvant use of a quadrivalent vaccine has been shown to improve disease progression and reduce relapse rates after vaccination. Therefore, the HPV vaccine is believed to have a beneficial therapeutic effect in preventing the development of new papillomas and preventing the spread of infection.

Keywords: laryngeal papillomatosis, HPV

Gerklų papilomatozė

Jurgita Kupčinskaitė¹, Mindaugas Šilkūnas¹

¹Lietuvos Sveikatos Mokslų Universitetas, Medicinos akademija, Medicinos fakultetas

Santrumpa

Gerklų papilomatozė – gerybinis gerklų navikas, kuris pasižymi būdinga morfologija, atsinaujinančia eiga, gali supiktybėti. Papilomatozę sukelia ŽVP virusas. Dažniausiai aptinkami ŽPV-6 ir ŽPV-11 subtipai. Papilomatozės patogenezėi svarbiausi E6 ir E7 genai, kurie susiję su ląstelių dalijimosi reguliavimu, proliferacija bei apoptoze. Papilomos dažniausiai pradeda vystytis tose vietose, kur plokščiasis epitelis ribojasi su virpamuoju stulpiniu epiteliumi. Gerklų papilomatozė sukelia kvėpavimo takų obstrukciją, o dažniausiai pasitaikantys simptomai yra balso užkimimas ir dispnėja. Pripažinta, jog gerklų ligoms diagnozuoti yra tikslesnis tyrimo būdas – siauros juostos vaizdavimas (NBI), kombinuotas su baltos šviesos endoskopija. O šiais laikais naudojami viruso nustatymo būdai yra in situ hibridizacija, skystoji hibridizacija bei polimerazių grandininė reakcija (PGR). Pagrindinis gydymo metodas išlieka chirurginė ekscizija. Paprastai gerklų chirurgijoje taikoma CO₂ lazerinė terapija, tačiau dėl lazerinės chirurgijos komplikacijų vis dažniau pereinama prie mikrolaringinės chirurgijos. Medikamentinis gerklų papilomatozės gydymas gali būti naudojamas tik kaip adjuvantinis gydymas po chirurginės intervencijos. Adjuvantiniam gydymui dažniausiai naudojamas antivirusinis preparatas – cidofoviras, citozino analogas. Tiek moterims, tiek vyrams, ŽPV infekcija gali sukelti ir kitas ligas. Todėl vakcinacija yra svarbi prevencijos priemonė. Neseniai ištirta, jog taikant keturvalentę vakciną adjuvantiškai, ligos eiga tampa geresnė, po vakcinacijos recidyvų dažnis mažesnis. Dėl to manoma, kad vakcina nuo ŽPV turi palankų terapinį efektą naujų papilomų susiformavimo prevencijai bei apsaugo nuo infekcijos plitimo.

Raktiniai žodžiai: gerklų papilomatozė, ŽPV

Įvadas

Gerklų papilomatozė – gerybinis gerklų navikas, pasižymintis būdinga morfologija, atsinaujinančia eiga, kartais supiktybėjantis. Jis apibūdinamas kaip egzofitiškai auganti, į karpą panaši masė. Ši susirgimą sukelia žmogaus papilomos virusas (ŽPV). Pirmasis mokslininkas, 1923 m. atradęs ryšį tarp ŽPV bei gerklų papilomatozės, buvo E.V. Ullman. Eksperimento metu jis savo ranką inokuliuo 6 metų vaiko papilomos audiniais [1]. Labai sunku prognozuoti susirgimo progresavimą, papilomatozė gali pasireikšti vidutinio sunkumo simptomais (pavyzdžiui, tik užkimimu) ir spontanine remisija, o kartais gali tapti agresyvia liga, plisti į apatinius kvėpavimo takus, dėl to gali atsirasti dažnų intervencinių procedūrų poreikis. Šios ligos diagnostika bei gydymo būdai dar nėra iki galo nustatyti.

Etiologija

Žmogaus papilomos virusas priklauso papovavirusų šeimai. Jį sudaro dvispiralė žiedinė DNR, koduojanti 8 genus, apsupta kapsidės. Iš tų 8 genų 6 laikomi „ankstyvaisiais“ (E1, E2, E4, E5, E6, E7), atsakingais už ląstelių ciklo sutrikdymą. Manoma, kad virusas prisitvirtina ir patenka į ląstelę – šeimininę, šiuo atveju, pamatinį keratinocitą, per paviršinio epitelio įtrūkimus, sukeltus mikrotraumos [2].

Šiuo metu identifikuoti 86 viruso subtipai. Papilomatozės atveju dažniausiai aptinkami ŽPV-6 ir ŽPV-11 subtipai. Kiek rečiau gerklų papilomatozę sukelia ŽPV-16 ir ŽPV-18 virusai. ŽPV-11 sukelta infekcija pasižymi agresyvesne eiga nei sergant ŽPV-6 sukelta infekcija. Tiek ŽPV-11, tiek ŽPV-6 laikomi „mažos rizikos“ virusais, atsižvelgiant į jų onkogeninį potencialą. Tuo tarpu ŽPV-16 ir ŽPV-18 subtipai apibūdinami kaip „didelės rizikos“ virusai [3].

Viruso DNR galima aptikti net ir makroskopiškai nepakitusiame epitelyje, kuris yra netoli papilomos. Tai gali paaiškinti dažnus gerklų papilomatozės recidyvus. Tačiau studijos parodė, jog ŽPV egzistavimo viršutinių kvėpavimo takų epitelyje nepakanka papilomų augimo indukcijai, kadangi ŽPV galima aptikti ir makroskopiškai nepažeistoje gleivinėje [4].

Patogeneze

Virusas, infekavęs viršutinius kvėpavimo takus, persistuoja juose, dėl to ligos eiga ilga. Taip pat pakinta ląstelių augimas bei dauginimasis, dėl to gerklose formuojasi papilomos, o viruso reprodukcija leidžia infekcijai plisti [5]. Kad infekcija išliktų ilgai, ŽPV genomai turi persistuoti dalinant ląsteles šeimininkei. Daugumoje papilomų virusas persistuoja kaip ekstrachromosominis žiedinis ŽPV genomai [6]. Kad šis genomai galėtų išlikti ląstelėje ir daugintis kartu, reikalinga „ankstyvųjų“ genų E1 ir E2 ekspresija. Dėl šių genų ekspresijos pasiekama replikacijos būklė, kuri panaši į nediferencijuotas bazalines ląsteles [7].

Papilomatozės patogenizei svarbiausi E6 ir E7 genai, kurie susiję su ląstelių dalijimosi reguliavimu, proliferacija bei apoptoze. Taip pat gerklų papilomos ląstelės pasižymi didele epitelio augimo faktoriaus receptorių ekspresija. Taip pat papilomose veikia daug pakitusių, nuo epitelio augimo faktoriaus receptorių priklausomų, signalizavimo kelių [8]. Kartu papilomos ląstelės ekspresuoja ir per didelį ciklooksigenazės-2 (COX-2) kiekį. Paprastai tai uždegimo mediatorius, tačiau dėl padidėjusios išraiškos slopinama epitelio diferenciacija bei apoptozė. Įrodyta, jog COX-2 ekspresiją reguliuoja nuo epitelio augimo faktoriaus receptorių priklausomi fermentai [9].

Dėl anksčiau išvardintų mechanizmų papilomos auga egzofitiškai, gali būti pavienės, mazgo pavidalo, savo forma primena kalafijorą arba karpą, su aplinkiniais audiniais gali būti susijęs ištaisai per visą ilgį, arba kojyte [10]. Papilomos dažniausiai pradeda vystytis tose vietose, kur plokščiasis epitelis ribojasi su virpamuoju stulpiniu epiteliu. Dėl to patogausios anatinės vietos vystytis virusui – nosies vestibulius, minkštojo gomurio nazofaringinis paviršius, antgerkliaus gerklinio paviršiaus vidurinė linija, viršutinė ir apatinė gerklų skilvelio ribos, apatinis balso klosčių paviršius, viršutinė trachėjos dalis (ypač, jei pacientui suformuota tracheostoma) [11].

Simptomai

Gerklų papilomatozė sukelia kvėpavimo takų obstrukciją, dėl to dažnai klaidingai diagnozuojama kaip astma, bronchitas, gerklų mazgeliai ar krupas, kas sąlygoja vėlyvą ligos diagnozę ir ūmias kvėpavimo takų komplikacijas [12,13]. Dažniausiai pasitaikantys simptomai yra balso užkimimas ir dispnėja, kurie pasireiškia beveik 100% sergančiųjų gerklų papilomatoze [14].

Maiga ir bendraautorai [15] nustatė, kad dažniausi simptomai, sergant gerklų papilomatoze, buvo disfonija kartu su kvėpavimo sutrikimu (58 proc. pacientų). Izoliuota disfonija pasireiškė 33 proc. atvejų. Kitais atvejais pasireiškė disfonijos, kosulio, dispnėjos deriniai.

James ir kiti [16], ištyrę 51 gerklų papilomatozės atvejį, konstatavo, jog dažniausiai tiriamuosius kamavo balso užkimimas (84 proc. visų atvejų) bei dusulys (68 proc.). Inspiracinis stridoras (15,7 proc.), knarkimas (7,8 proc.), kvėpavimas pro nosį (3,9 proc.), svetimkūnio jausmas gerklėje (2 proc.), svorio kritimas (5,9 proc.) pasireiškė rečiau.

Cuestas ir bendraautorai [17], atlikę tyrimą su 20 vaikų, nustatė, jog 19 pacientų (95 proc.) pasireiškė disfonija. Likęs pacientas patyrė sunkaus laipsnio kvėpavimo distresą. Keturiems pacientams (20 proc.) taip pat pasireiškė inspiracinis stridoras.

Diagnostika

Anksčiau ŽPV diagnostika apsiribodavo klinikinių požymių įvertinimu, histologio mėginio įvertinimu bei elektronine mikroskopija. Vėliau, XX a. VII deš., atsiradus DNR ir RNR hibridizacijos metodams, atsirado būdas identifikuoti virusą ištiriant jo genetinę medžiagą. Šiais laikais naudojami tobulesni viruso nustatymo būdai: in situ hibridizacija, skystoji hibridizacija bei polimerazių grandininė reakcija (PGR), pastarasis dažniau naudojamas klinikinėje praktikoje. Nors šie testai plačiai naudojami, tačiau jie tik padalina teigiamus ŽPV mėginius į didelės arba mažos rizikos grupes [2].

Gerklų ligoms, taip pat ir papilomatozei, diagnozuoti yra atliekama endoskopija naudojant baltą šviesą. Žmogaus akis yra prisitaikiusi šios šviesos atspindžiui, todėl tyrėjas gali radinius klasifikuoti į kelias grupes – normalius, uždegiminius, gerybinius ir piktybinius. Tačiau, kaip bebūtų, daugumoje atvejų net ir patyrusiam gydytojui yra sunku nustatyti

radinio kilmę, todėl diagnozė turi būti paremta histopatologiniu ištyrimu atlikus mikrolaringoskopiją. Todėl, pastaraisiais metais diagnostikoje taikomos naujos endoskopinės technikos, tokios kaip siauros juostos vaizdavimas (NBI), optinė kompiuterinė tomografija, iScan, fluorescescentinis vaizdavimas, kontaktinė endoskopija ir koherencijos tomografija. Šios technikos leidžia gauti papildomos informacijos apie gerklų morfologiją, lyginant su baltos šviesos endoskopija [18–23].

Siauros juostos vaizdavimas (NBI) – tai optinio filtro sistema, kuri yra prijungta prie baltos šviesos šaltinio ir pasirenka bangos ilgus iki 415 ir 540 nm. Tokio ilgio bangos yra lengvai absorbuojamos hemoglobino, kuris lemia paviršinių (415nm, spalva ruda) ir giliųjų (540 nm, spalva mėlyna) kraujagyslių kontrastinę ekspoziciją [24]. Kadangi gerklų papilomatozei būdinga tipinė kraujagyslinė struktūra, siauros juostos vaizdavimo technologija gali aptikti pažeidimus anksčiau, nei atliekant baltos šviesos endoskopiją [23]. *Tjon Pian Gi ir bendraautorai* atliktame tyrime, laringine papilomatoze sergantys pacientai buvo ištirti naudojant baltos šviesos endoskopiją bei siauros juostos vaizdavimo technologiją mikrolaringoskopijos metu. Vėliau pažeistos vietos buvo pašalintos chirurginiu būdu bei išsiųstos histopatologiniam ištyrimui. Buvo nustatyta, jog siauros juostos vaizdavimo kombinacija su baltos šviesos šaltiniu turėjo didesnę diagnostinę jautrumą nustatant gerklų papilomatozę nei vien tik baltos šviesos endoskopijos tyrimas [25].

Gydymas

Šiuo metu nėra nustatyta konkrečiai apibrėžto gydymo būdo. Tačiau pagrindinis gydymo metodas išlieka chirurginė ekscizija, dėl kurios užtikrinamas kvėpavimo takų funkcionavimas bei fonacijos kokybė [10]. Chirurginio gydymo tikslas – pašalinti kiek galima pakitusio audinio stengiantis tausoti normalias struktūras [26].

Gydymas „Šaltaisiais instrumentais“ literatūroje nagrinėjamas kaip monoterapija, arba lyginant su lazerine terapija. Paprastai gerklų chirurgijoje taikoma CO₂ lazerinė terapija [27]. Papaspyrou ir kiti, ištyrę 95 pacientus su gerklų papilomatoze nustatė, jog tiek gydant konvenciniais instrumentais, tiek naudojant lazerinį gydymą, ligos pasikartojimo dažnis statistiškai reikšmingai nesiskyrė [28]. Chirurginės komplikacijos gydant lazeriu, pavyzdžiui, kvėpavimo takų nudegimai, gerklų

stenozę, tracheozofaginę fistulę, priverstę specialistus pereiti nuo chirurginės ekscizijos lazeriu, prie mikrolaringinės chirurgijos su mikrogremžtuvais (*angl. microdebridors*). Mikrolaringinė chirurgija pranašesnė tuo, jog galimas tikslesnis pažeidimo pašalinimas, mažesnis aplinkinių audinių pažeidimas, normalaus epitelio išlaikymas. Mažesnis audinių traumavimas ir jų tausojimas itin gera charakteristika esant ligai, kuriai dažniausiai prireikia kelių intervencijų [29].

Šiuo metu atliekami klinikiniai tyrimai ir dėl kitų chirurginio gydymo metodų. Vieno iš jų, gydymo angiolitinio lazeriu, tikslas - pažeisti papildomų mikrocirkuliaciją. Dėl šio būdo galima užtikrinti gerklų audinio išsaugojimą [30]. Kitas metodas – transoralinė robotinė chirurgija, paprastai naudojama orofaringinėms piktybinėms masėms šalinti bei kvėpavimo takų chirurgijoje pediatrijoms pacientams. Nustatyta, kad naudojant robotinę chirurgiją gydant gerklų papildomatozę, geresnė papildomų vizualizacija, prieinamumas. Dėl to tinkamas būdas esant sunkiam ligos anatominiam variantui bei priėjimui. Bet dėl didelių kaštų, specialios įrangos ir specialaus personalo apmokymo poreikio šis būdas nėra plačiai naudojamas [31].

Medikamentinis gerklų papildomatozės gydymas gali būti naudojamas tik kaip adjuvantinis gydymas po chirurginės intervencijos. Šiuo metu pagrindinis kriterijus, kuomet skiriama adjuvantinė terapija, yra keturios arba daugiau chirurginės intervencijos kasmet, pasikartojanti papildomatozė su kvėpavimo takų obstrukcija bei distalinis daugiažidininis plitimas [10].

Adjuvantiniam gydymui dažniausiai naudojamas antivirusinis preparatas – cidofoviras, citozino analogas. Veikimo mechanizmas prieš ŽPV nežinomas, tačiau tyrimų metu nustatyta, jog injekcijos į papildomą chirurginės intervencijos metu sukelia dalinę arba pilną papildomos regresiją, padidina laiko tarpą tarp operacijų. Taip pat vietinės injekcijos metu nestebima jokių sisteminių ar lokalių nepageidaujamų reiškinių [32]. Kiti antivirusiniai preparatai (acicloviras, ribavirinas) neveikia ŽPV, tačiau apsaugo nuo koinfekcijos su *Epštein-Baro* ar *Herpes simplex* virusais. Taip išvengiama agresyvesnės gerklų papildomatozės formos [33].

Vienas iš pirmųjų preparatų medikamentiniam gydymui buvo interferonas. Interferonai – tai baltymai, kuriuos gamina žmonių leukocitai, kaip

atsaką į įvairius stimulus. Jie prisitvirtina prie specifinių membranos receptorių ir pakeičia ląstelių metabolizmą [34]. Vienas iš šio vaisto trūkumų – sisteminis toksiškumas, kurio metu gali padidėti serumo transaminazių lygis, taip pat galima leukopenija, trombocitopenija. Dar nėra pakankamai informacijos apie interferono naudojimą vietiškai [35]. Duomenys apie interferono naudą yra prieštaringi. Vieni literatūros šaltiniai nurodo, jog šio preparato veiksmingumas nepakankamas [36], kiti nustatė teigiamą poveikį su pediatrijais pacientais [37].

Fotodinaminė terapija taip pat naudojama gerklų papildomatozės gydymui. Tai minimaliai invazyvus metodas, kurio metu į papildomą injekuojama jautrumą šviesai sukelianti medžiaga, kuri lazerio pagalba sukelia apoptozę. Šios terapijos pranašumas slypi tame, kad selektyviai sunaikinamos pakitusios ląstelės, o sveikas audinys neveikiamas. Šiuo metu stebimas teigiamas šios terapijos efektas, sumažinantis recidyvų skaičių. Dėl gerėjančių injekuojamų medžiagų savybių bei kartu naudojamų gydymo būdų manoma, kad fotodinaminė terapija taps saugiu, efektyviu, minimaliai invazyviu gydymo metodu sergant gerklų papildomatoze [38].

Profilaktika

Tiek moterims, tiek vyrams ŽPV infekcija šalia gerklų papildomatozės gali sukelti ir kitas ligas – anogenitalines karpas, intraepitelines neoplazijas, onkologinius susirgimus. Šios ligos sukelia tiek psichologines, tiek fizines problemas, o gydymas reikalauja didelių kaštų [39]. Tad geriausias būdas išvengti ŽPV sukeltų komplikacijų yra viruso profilaktika. Šiuo metu sukurtos bivalentės, kurių taikinytis 16 ir 18 tipo ŽPV, bei keturvalentės vakcinos (prieš 6, 11, 16, 18 ŽPV tipus) [40].

Apie vakcinacijos taikymą pacientams, kuriems ŽPV sukelia pakitimus kvėpavimo takuose, kalbama jau daugiau nei dešimtmetį [41]. *Hirai ir kiti* [42] nustatė, jog keturvalentė vakcina sumažina ŽPV-DNR kiekį kraujo serume, taip pat patvirtino, kad ŽPV antikūnai, kurie gaminami gerklų gleivinėje, sustabdo pooperacinę reinfekciją intervencijos vietoje.

Taip pat neseniai ištirta, jog taikant keturvalentę vakciną adjuvantiškai, ligos eiga tampa geresnė, po vakcinacijos recidyvų dažnis mažesnis. Dėl to manoma, kad vakcina nuo ŽPV turi palankų terapinį efektą naujų papildomų susiformavimo prevencijai bei apsaugo nuo infekcijos plitimo [43].

Išvada

Visiems pacientams, kurie skundžiasi užkimimu, svetimkūnio jausmu gerklėje, dusuliu, inspiraciniu stridoru, reikėtų įtarti gerklų papilomatozę. Diagnozę patvirtinti arba atmesti derėtų atlikti histologinį, genetinį, endoskopinį (vaizdo laringoskopija arba naujesnį, pavyzdžiui, NBI) tyrimus. Patvirtinus diagnozę pagrindinis gydymo būdas – chirurginis. Norint sumažinti recidyvų dažnį arba susilpninti ligos eigą, galima taikyti adjuvantinį medikamentinį gydymą. Taip pat verta vakcinuoti tiek sergančius gerklų papilomatoze, tiek sveikus individus ŽPV viruso profilaktikai.

Literatūros šaltiniai

1. Ullman UV. On the aetiology of the laryngeal papillomata. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1923; 5: 317– 334.
2. Aaltonen LM, Rihkanen H, Vaheri A. Human papillomavirus in larynx. *Laryngoscope*. 2002;
3. Gerein V, Rastorguev E, Gerein J, Draf W, Schirren J. Incidence, age at onset, and potential reasons of malignant transformation in recurrent respiratory papillomatosis patients: 20 Years experience. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2005;132(3):392–4.
4. Andratschke M, Betz C, Leunig A. Larynxpapillomatoze: Ätiologie, Diagnostik und Therapie. *HNO*. 2008;56(12):1190–6.
5. Lee JH, Smith RJ. Recurrent respiratory papillomatosis: Pathogenesis to treatment. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;13(6):354–9.
6. Major T, Szarka K, Sziklai I, Gergely L, Czeglédy J. The characteristics of human papillomavirus DNA in head and neck cancers and papillomas. *J Clin Pathol*. 2005;58(1):51–5.
7. Egawa N, Wang Q, Griffin HM, Murakami I, Jackson D, Mahmood R, et al. HPV16 and 18 genome amplification show different E4-dependence, with 16E4 enhancing E1 nuclear accumulation and replicative efficiency via its cell cycle arrest and kinase activation functions. Vol. 13, *PLoS Pathogens*. 2017.
8. Ivancic R, Iqbal H, deSilva B, Pan Q, Matrk L. Immunological tolerance of low-risk HPV in recurrent respiratory papillomatosis. *Clin Exp Immunol*. 2020;199(2):131–42.
9. Wu R, Abramson AL, Shikowitz MJ, Dannenberg AJ, Steinberg BM. 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.
10. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL, Araujo Neto CA, Zanetti G, Hochhegger B, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: A state-of-the-art review. *Respir Med*. 2017;126:116–21.
11. Katsenos S, Becker HD. Recurrent respiratory papillomatosis: A rare chronic disease, difficult to treat, with potential to lung cancer transformation: Apropos of two cases and a brief literature review. *Case Rep Oncol*. 2011;4(1):162–71.
12. Derkay CS, Darrow DH. Recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2006; 115(1):1- 11.
13. Nwaorgu OG, Bakari AA, Onakoya PA, Ayodele KJ. Recurrent respiratory papillomatosis in Ibadan Niger. *Niger J Med*. 2004; 13(3):235-8.
14. James, M., Katundu, D., Chussi, D. and Shija, P., 2018. Prevalence, clinical presentations, associated risk factors and recurrence of laryngeal papillomatosis among inpatients attended at a Tertiary Hospital in Northern zone Tanzania. *Pan African Medical*.

15. Maïga S, Ndiaye C, Diouf M, Diallo BK, Ndiaye M, Diouf MS, et al. Laryngeal papillomatosis in Senegal: A ten-year experience. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* [Internet]. 2018;135(3):221–4.
16. James M, Katundu D, Chussi D, Shija P. Prevalence, clinical presentations, associated risk factors and recurrence of laryngeal papillomatosis among inpatients attended at a Tertiary Hospital in Northern zone Tanzania. *Pan Afr Med J*. 2018;30:1–7.
17. Cuestas G, Doormann F, Munz PB, Munz B. Papilomatosis laríngea: una causa poco frecuente de disfonía en el niño. *Serie de casos. Arch Argent Pediatr*. 2018;116(3):471–5.
18. Arens C, Vorwerk U, Just T, Betz CS, Kraft M. Advances in endoscopic diagnosis of dysplasia and carcinoma of the larynx. *HNO*. 2012;60:44-52.
19. Hughes OR, Stone N, Kraft M, Arens C, Birchall MA. Optical and molecular techniques to identify tumor margins within the larynx. *Head Neck*. 2010;32:1544-1553.
20. Watanabe A, Taniguchi M, Tsujie H, Hosokawa M, Fujita M, Sasaki S. The value of narrow band imaging endoscope for early head and neck cancers. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2008;138:446-451.
21. Hawkshaw MJ, Sataloff JB, Sataloff RT. New concepts in vocal fold imaging: a review. *J Voice*. 2013;27:738-743.
22. Caffier P, Schmidt B, Gross M, et al. A comparison of white light laryngostroboscopy versus autofluorescence endoscopy in the evaluation of vocal fold pathology. *Laryngoscope*. 2013;123:1729-1734.
23. Dippold, S., Becker, C., Nusseck, M., Richter, B. and Echternach, M., 2015. Narrow Band Imaging. *Annals of Otolaryngology & Rhinology*, 124(11), pp.886-892.
24. Kimza, H., Jackowska, J. and Wierzbicka, M., 2018. The usefulness of the NBI – narrow band imaging for the larynx assessment. *Otolaryngologia Polska*, 72(3), pp.1-5.
25. Tjon Pian Gi RE, Halmos GB, van Hemel BM, et al. Narrow band imaging is a new technique in visualization of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2012;122:1826-1830.
26. Wilcox LJ, Hull BP, Baldassari CM, Derkay CS. Diagnosis and management of recurrent respiratory papillomatosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(12):1283–4.
27. Mahnke CG, Werner JA, Fröhlich O, Lippert BM, Hoffmann H, Rudert HH. Klinische und molekularbiologische untersuchungen zur laryngealen papillomatose. *Laryngorhinootologie*. 1998;77(1):27–33.
28. Papaspyrou G, Schick B, Papaspyrou S, Eivazi B, Kadah BA. Retrospective analysis of laser vs other therapeutic modalities for laryngeal papillomatosis: European multicenter study. *J BUON*. 2016;21(5):1274–8.
29. Armstrong LR, Derhay CS, Reeves WC, Force T. Initial results from the national registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol - Head Neck Surg*. 1999;125(7):743–8.
30. Kuet ML, Pitman MJ. Photoangiolytic laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis: A scaled assessment. *J Voice* [Internet]. 2013;27(1):124–8.
31. Tan Wen Sheng B, Wong P, Teo Ee Hoon C. Transoral robotic excision of laryngeal papillomas with Flex® Robotic System — A novel surgical approach. *Am J Otolaryngol - Head Neck Med Surg* [Internet]. 2018;39(3):355–8.
32. Naiman AN, Ceruse P, Coulombeau B, Froehlich P. Intralesional Cidofovir and Surgical Excision for Laryngeal Papillomatosis. *Laryngoscope*. 2003;113(12):2174–81.
33. Chadha NK, James AL. Antiviral agents for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: A systematic review of the English-language literature. *Otolaryngol - Head Neck Surg*. 2007;136(6):863–9.
34. Leventhal BG, Kashima HK, Weck PW, Mounts P, Whisnant JK, Clark KL, et al. Randomized Surgical Adjuvant Trial of Interferon Alfa-n1 in Recurrent Papillomatosis. *Arch Otolaryngol Neck Surg*. 1988;114(10):1163–9.

35. King M, Kumar P, Michel D, Batta R, Foldvari M. In vivo sustained dermal delivery and pharmacokinetics of interferon alpha in biphasic vesicles after topical application. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. 2013;84(3):532–9.
36. Flanagan F, Healy F. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine Tracheostomy decision making: From placement to decannulation. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2019;(xxxx):101037. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2019.101037>
37. Nodarse-Cuní H, Iznaga-Marín N, Viera-Alvarez D, Rodríguez-Gómez H, Fernández-Fernández H, Blanco-López Y, et al. Interferon alpha-2b as adjuvant treatment of recurrent respiratory papillomatosis in Cuba: National Programme (1994–1999 report). *J Laryngol Otol*. 2004;118(09):681–7.
38. Zhang Chi, Jiang Jiaqi. Application and development prospect of photodynamic therapy in throat diseases [J]. *Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*, 2018,53 (4): 306-311.
39. Hillman RJ, Giuliano AR, Palefsky JM, Goldstone S, Moreira ED, Vardas E, et al. Immunogenicity of the quadrivalent human papillomavirus (type 6/11/16/18) vaccine in males 16 to 26 years old. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19(2):261–7.
40. Siddiqui MAA, Perry CM. Human Papillomavirus Quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) Recombinant Vaccine (Gardasil ®). 2006;66(9):1263–71.
41. Freed GL, Derkay CS. Prevention of recurrent respiratory papillomatosis: Role of HPV vaccination. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2006;70(10):1799–803.
42. Hirai R, Makiyama K, Matsuzaki H, Oshima T. Gardasil Vaccination for Recurrent Laryngeal Papillomatosis in Adult Men Second Report: Negative Conversion of HPV in Laryngeal Secretions. *J Voice* [Internet]. 2018;32(4):488–91.
43. Mauz PS, Schäfer FA, Iftner T, Gonser P. HPV vaccination as preventive approach for recurrent respiratory papillomatosis - a 22-year retrospective clinical analysis. *BMC Infect Dis*. 2018;18(1):1–6.