








Przesłano do redakcji:
2.08.2024
Zaakceptowano po recenzji:
2.09.2024
Opublikowano:
30.12.2024

Charakterystyka grupy pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu nawracającej brodawczakowości krtani

Characteristics of a group of patients surgically treated for recurrent laryngeal papillomatosis

Wkład autorów:
A Projekt badania
B Gromadzenie danych
C Analiza danych
D Interpretacja danych
E Przygotowanie pracy
F Przegląd literatury
G Gromadzenie funduszy

Beata Miałkiewicz^{1ABD-F} , Aleksandra Panasiewicz-Wosik^{1B} ,
Elżbieta Gos^{2CE} , Paulina Krasnodębska^{1B} , Dominika Oziębło^{3E} ,
Monika Ołdak^{3E} , Agata Szkiełkowska^{1AD} 

¹ Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Klinika Audiologii i Foniatrii, Warszawa/Kajetany

² Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Zakład Teleaudiologii i Badań Przesiewowych, Warszawa/Kajetany

³ Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, Światowe Centrum Słuchu, Zakład Genetyki, Warszawa/Kajetany

Streszczenie

Wprowadzenie: Nawracająca brodawczakowość układu oddechowego (RRP) jest rzadką chorobą, która może powodować zaburzenia głosu o różnym stopniu nasilenia oraz ograniczenie drożności dróg oddechowych. Wśród wirusów brodawczaka ludzkiego (HPV) typu 6 i 11 – należące do grupy niskoonkogennych wirusów – są odpowiedzialne za ponad 90% przypadków RRP. Największym problemem w leczeniu tej choroby jest bardzo duża skłonność do nawrotów, wymagających kolejnych, niejednokrotnie częstych reoperacji. Celem pracy była charakterystyka grupy pacjentów leczonych chirurgicznie z powodu nawracającej brodawczakowości krtani.

Materiał i metody: Materiał obejmował 38 pacjentów z RRP leczonych chirurgicznie. U wszystkich osób przeprowadzono badanie podmiotowe oraz badanie laryngologiczno-foniatryczne obejmujące laryngowideostroboskopię (LVS), ocenę percepcyjną i akustyczną głosu oraz subiektywną ocenę głosu przez pacjenta z wykorzystaniem kwestionariusza *Voice Handicap Index* (VHI). Zaawansowanie zmian brodawczakowatych w obrębie krtani było oceniane klinicznie i anatomicznie na podstawie systemu opracowanego przez Derkaya i wsp. Oznaczanie typu wirusa HPV przeprowadzono z pobranej tkanki przy pomocy komercyjnego zestawu Maxwell FSC DNA IQ Casework Kit na aparacie Maxwell RSC zgodnie z protokołem producenta.

Wyniki: Najczęściej występującym typem wirusa w badanej grupie był HPV 6 (78,9% badanych). Analiza wyników nie wykazała zależności istotnych statystycznie pomiędzy typem wirusa HPV a płcią, wiekiem pacjentów czy liczbą przebytych zabiegów operacyjnych ($p \geq 0,390$). Najczęściej występującym czynnikiem ryzyka wystąpienia RRP okazał się refluks krtaniowo-gardłowy (57,9% badanych). Zaobserwowano wyższe wartości skali Derkaya u pacjentów z HPV 11 niż u pacjentów z HPV 6, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie ($p = 0,470$). U pacjentów niezaszczepionych przeciw HPV wartości skali Derkaya były istotnie statystycznie wyższe w stosunku do pacjentów zaszczepionych ($p = 0,003$).

Wnioski: Należy rozważyć działania profilaktyczne i terapeutyczne w odniesieniu do refluksu krtaniowo-gardłowego oraz szczepienie przeciwko HPV jako terapii uzupełniających i wpływających na częstość nawrotów RRP.

Słowa kluczowe: nawracająca brodawczakowość krtani • RRP • *Voice Handicap Index* • skala Derkaya • Cidofovir

Abstract

Introduction: Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a rare disease that may cause voice disorders of varying severity and airway obstruction. HPV 6 and 11, belonging to the group of low-oncogenic viruses, are responsible for over 90% of RRP cases.

Autor korespondencyjny: Beata Miałkiewicz, Klinika Audiologii i Foniatrii, Instytut Fizjologii i Patologii Słuchu, ul. Mokra 17, Kajetany, 05-830 Nadarzyn; email: b.mialkiewicz@ifps.org.pl

The biggest problem in the treatment of this disease is the very high tendency to recurrence, requiring subsequent, often frequent re-operations. The aim of the study was to characterize a group of patients surgically treated for recurrent laryngeal papillomatosis. **Material and methods:** The material included 38 patients with RRP treated surgically. All patients underwent a laryngological and phoniatric examination, including laryngovideostroboscopy (LVS), perceptual and acoustic assessment of the voice and the patient's subjective assessment of the voice using the *Voice Handicap Index* (VHI) questionnaire. The advancement of papillomatous lesions in the larynx was assessed clinically and anatomically based on the grading system developed by Derkay et al. Determination of the HPV virus type was performed from the collected tissue using the commercial Maxwell FSC DNA IQ Casework Kit on the Maxwell RSC apparatus according to the manufacturer's protocol.

Results: The most common type of virus in the study group was HPV 6 (78.9% of subjects). The analysis of the results did not reveal any statistically significant relationships between the type of HPV virus and the patient's gender, age or number of surgical procedures ($p \geq 0.390$). The most common risk factor was laryngopharyngeal reflux (in 57.9% of patients). Higher Derkay's system values were observed in patients with HPV 11 than HPV 6, but this difference was not statistically significant ($p = 0.470$). In patients not vaccinated against HPV, the Derkay's system values were statistically significantly higher than in vaccinated patients ($p = 0.003$).

Conclusions: Preventive and therapeutic measures for laryngopharyngeal reflux and vaccination against HPV should be considered as complementary therapies and influencing the recurrence rate of RRP.

Key words: recurrent laryngeal papillomatosis • RRP • *Voice Handicap Index* • Derkay staging system • Cidofovir

Wykaz skrótów

Skrót	Rozwinięcie skrótu	Znaczenie/odpowiednik skrótu w języku polskim
AoRRP	adult-onset RRP	postać RRP rozwijająca się w wieku dorosłym
GRBAS	<i>Grade, Roughness, Breathiness, Asthenic, Strained</i>	skala GRBAS (stopień chrypki, szorstkość głosu, głos chuchający, głos słaby, głos napięty)
HPV	<i>Human papillomavirus</i>	wirus brodawczaka ludzkiego
JoRRP	juvenile-onset RRP	postać RRP zapoczątkowanej we wczesnym dzieciństwie
LVS	laryngeal videostroboscopy	laryngowideostroboskopia
MDVP	<i>multidimensional voice program</i>	program do wieloparametrycznej oceny akustycznej głosu
PCR	polymerase chain reaction	łańcuchowa reakcja polimerazy
RRP	recurrent respiratory papillomatosis	nawracająca brodawczakowość układu oddechowego
VHI	<i>Voice Handicap Index</i>	kwestionariusz VHI

Wprowadzenie

Nawracająca brodawczakowość układu oddechowego (ang. *recurrent respiratory papillomatosis*, RRP) jest rzadką chorobą, która może powodować zaburzenia głosu o różnym stopniu nasilenia oraz ograniczenie drożności dróg oddechowych. Wywoływana jest przez infekcję wirusem brodawczaka ludzkiego (ang. *Human papillomavirus*, HPV). RRP jest klasyfikowana jako postać dziecięca mająca swój początek we wczesnym dzieciństwie (Jo-RRP) oraz postać rozwijająca się w wieku dorosłym (Ao-RRP), a za graniczny wiek uważa się 12 roku życia [3]. Wskaźnik zachorowalności w wieku dorosłym wynosi 1,8 na 100 000, a u dzieci – 4,3 na 100 000 [4].

Na podstawie analizy genomów zidentyfikowano około 200 typów HPV, które w zależności od stopnia ryzyka wpływu na przemianę nowotworową zostały podzielone na grupy wysoko- i niskoonkogenne. Wśród wirusów brodawczaka ludzkiego odpowiedzialnych za rozwój nawracającej brodawczakowości krtani rzadziej spotykane typy: 16, 18, 31 i 33 należą do grupy o zwiększonym ryzyku onkogennym. Z kolei HPV 6 i 11, odpowiedzialne za ponad 90% przypadków RRP, należą do grupy niskoonkogennych wirusów, jednak uważa się, że typ 11 jest odpowiedzialny za bardziej agresywny przebieg kliniczny choroby [1,2].

Pomimo że RRP należy do łagodnych zmian patologicznych krtani, jednak jej przebieg może być poważny w przypadku istotnego zwężenia dróg oddechowych. Opisywane są też przypadki spontanicznej transformacji w nowotwór złośliwy (2–3%) [5,6]. Do monitorowania nasilenia zmian brodawczakowatych w obrębie krtani, przebiegu choroby oraz efektów leczenia Derkay i wsp. [1,7,8] stworzyli system stopniowania oparty na ocenie anatomicznego zaawansowania zmian oraz ich wpływie na stan ogólny pacjenta, nazywany w niniejszym artykule skalą Derkaya. W literaturze anglojęzycznej: *Derkay staging system* lub rzadziej (*anatomic*) *Derkay score* [1,8,9].

Największym jednak problemem w leczeniu tej choroby jest bardzo duża skłonność do nawrotów wymagających kolejnych, niejednokrotnie częstych reoperacji. Leczenie RRP polega na chirurgicznym usuwaniu zmian (lasery: CO₂, KTP, TruBlue; mikrodebrider, terapia fotodynamiczna, klasyczne instrumentarium) w celu przywrócenia drożności dróg oddechowych i poprawienia jakości głosu. Jednak powtarzające się procedury operacyjne często prowadzą do powstawania blizn, które w konsekwencji powodują nieodwracalne zaburzenia głosu, a nawet zwężenie drogi oddechowej. Wspomagająco stosowane są również dodatkowe terapie w postaci leczenia ogólnoustrojowego, za pomocą: interferonu, rybawiryny (ang. *ribavirin*), acyklowiru (ang. *acyclovir*), celekoksylu (ang. *celecoxib*),

oraz miejscowego, za pomocą: cydofowiru (ang. *cidofovir*) i bewacyzumbabu (ang. *bevacizumab*). W ostatnich latach coraz większą popularność zyskuje zastosowanie szczepionek przeciwko HPV, nie tylko w celach prewencyjnych, lecz także jako terapii wspomagającej u osób z częstymi nawrotami lub agresywnym przebiegiem RRP [2,10,11]. Celem pracy była charakterystyka grupy pacjentów Instytutu Fizjologii i Patologii Słuchu (IFPS) leczonych chirurgicznie z powodu nawracającej brodawczakowatości krtani.

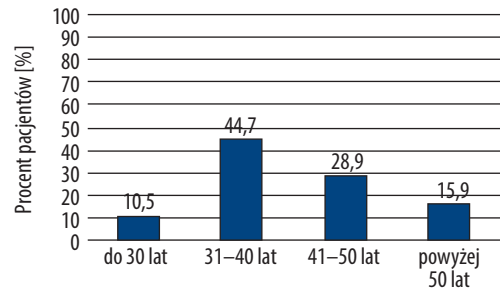
Materiał i metody

W okresie od września 2018 roku do marca 2024 w IFPS w Kajetanach było leczonych chirurgicznie 38 pacjentów z RRP. U wszystkich osób przeprowadzono badanie podmiotowe oraz badanie laryngologiczno-foniatryczne obejmujące: laryngowideostroboskopię (ang. *laryngeal videostroboscopy*, LVS), ocenę percepcyjną, akustyczną głosu i subiektywną ocenę głosu przez pacjenta z wykorzystaniem kwestionariusza *Voice Handicap Index*. Ocenę LVS krtani przeprowadzono przy użyciu aparatury EndoStrob DX Xion 327. W badaniu oceniano lokalizację zmian brodawczakowatych w obrębie struktur krtani i gardła dolnego, stopień zwarcia fałdów głosowych podczas fonacji oraz parametry wibracyjne fałdów głosowych podczas fonacji.

Do oceny głosu pacjentów zastosowano skalę GRBAS opracowaną przez Japońskie Towarzystwo Logopedów i Foniatorów i opisaną przez Hirano w 1981 roku [11]. W metodzie tej w skali od 0 do 3 oceniano: stopień chrypki – G (*grade of hoarseness*), szorstkość głosu – R (*roughness*), głos chuchający – B (*breathiness*), głos słaby – A (*asthenic*) oraz głos napięty – S (*strained*) [12,13].

Obiektywną akustyczną ocenę głosu z wykorzystaniem programu MDVP (ang. *multidimensional voice program*), przeprowadzono przy użyciu aparatury firmy KAY CSL. Do badań wykorzystano samogłoskę „a” o przedłużonej fonacji, którą zarejestrowano przy użyciu mikrofonu pojemnościowego firmy AKG cechowanego przez firmę KAY. Analizie poddano wybrane parametry określające cechy fizyczne głosu: parametry oceniające względną zmianę częstotliwości i amplitudy oraz parametry względnych pomiarów hałasu.

Zaawansowanie zmian brodawczakowatych w obrębie krtani było oceniane klinicznie i anatomicznie na podstawie systemu stopniowania opracowanego przez Derkaya i wsp. [7]. Ocena kliniczna dotyczy jakości głosu, obecności stridoru, pilności interwencji oraz występowania zaburzeń oddychania. Możliwy zakres wyników wynosi od 0 do 11 punktów, przy czym im wyższy wynik, tym bardziej zaburzona funkcjonalność pacjenta. Ocena anatomiczna dotyczy obecności i nasilenia zmian w 25 obszarach układu oddechowego, w tym głównie krtani. Dla każdego z obszarów dokonuje się oceny w skali od 0 do 3 punktów, przy czym 0 oznacza brak zmian, 1 – zmianę powierzchowną, 2 – zmianę lekko uwypukloną, 3 – zmianę wydatną (egzofityczną). Możliwy zakres wyników wynosi od 0 do 75 punktów; im wyższy wynik, tym większe nasilenie zmian [7].



Rycina 1. Wiek pacjentów

Figure 1. Age of patients

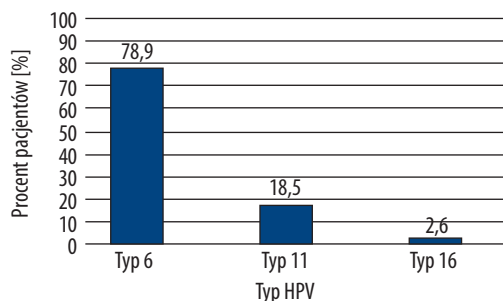
Wszyscy pacjenci z badanej grupy zostali zakwalifikowani do chirurgicznego usunięcia zmian brodawczakowatych z krtani w znieczuleniu ogólnym dotchawiczym przy użyciu podwieszanego mikrolaryngoskopu Kleinsassera. Zmiany przerostowe o typie brodawczaka były dokładnie ocenione w powiększeniu mikroskopu operacyjnego, a następnie kleszczykami pobierano materiał do badania histopatologicznego (pojemnik z formaliną) oraz na badanie typu HPV (pojemnik z solą fizjologiczną). Pozostałą tkankę patologiczną odparowywano przy pomocy lasera CO₂ AcuDuo (Lumenis), używając trybu ciągłego i mocy 16 W. Gaziki z solą fizjologiczną oraz z adrenaliną były stosowane do kontroli krwawienia, usuwania zdenaturowanej tkanki i chłodzenia operowanego pola, co jest szczególnie ważne podczas usuwania laserem zmian z fałdów głosowych. Na zakończenie operowaną powierzchnię pokrywano klejem tkankowym Tissucol (Baxter, Vienna). Z uwagi na nawracający charakter choroby 25 osób spełniło kryteria kwalifikacyjne i wyraziło chęć przystąpienia do terapii RRP z ostrzykiwaniem zmian brodawczakowatych w krtani rozwtorem Cidofoviru. Dane na ten temat będą przedstawione w kolejnych publikacjach autorów.

Oznaczenie typu wirusa HPV przeprowadzono w Zakładzie Genetyki IFPS. DNA wirusa izolowano z pobranej tkanki przy pomocy komercyjnego zestawu Maxwell FSC DNA IQ Casework Kit na aparacie Maxwell RSC zgodnie z protokołem producenta (Promega, Walldorf, Niemcy). Genotypowanie wirusa przeprowadzono z użyciem metody PCR w czasie rzeczywistym z wykorzystaniem komercyjnego zestawu sond dla dwóch genotypów HPV niskiego ryzyka (6 i 11) i 14 genotypów HPV wysokiego ryzyka (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 oraz 68). Reakcje przeprowadzono zgodnie z protokołami producenta (Sacace Biotechnology, Como, Włochy) na aparacie Applied Biosystems 7500 Real-Time PCR System (Life Technologies, Waltham, MA, USA).

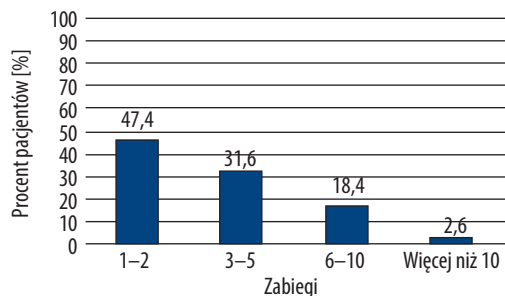
Praca otrzymała zgodę Komisji Bioetycznej IFPS (IFPS: KB/15/2017).

Charakterystyka pacjentów

W badanej grupie znajdowało się 15 kobiet i 23 mężczyzn, co stanowiło odpowiednio 39,5% i 60,5% wszystkich pacjentów. Pacjenci mieli od 25 do 79 lat. Średni wiek wynosił 40,7 lat ($SD = 10,6$). Na rycinie 1 przedstawiono rozkład procentowy wieku. Z danych wynika, że najbardziej liczna



Rycina 2. Zidentyfikowane typy wirusa brodawczaka ludzkiego
Figure 2. Identified types of human papillomavirus



Rycina 3. Liczba zabiegów przed ostrzykiwaniem lekiem Cidofovir
Figure 3. Number of treatments before Cidofovir injection

Tabela 1. Czynniki ryzyka zakażeniem wirusa brodawczaka ludzkiego (HPV)
Table 1. Risk factors for human papillomavirus infection (HPV)

Czynnik ryzyka	Tak		Nie		Brak danych	
	n	%	n	%	n	%
Palenie papierosów	2	5,3	28	73,6	8	21,1
Praca głosem	9	23,7	23	60,5	6	15,8
Refluks krtaniowo-gardłowy	22	57,9	13	34,2	3	7,9

Opis: n – liczba osób

grupę (44,7%) stanowili pacjenci w wieku od 31 do 40 lat, a najmniej było pacjentów do 30 roku życia (10,5%).

Wyniki

Typy HPV

W badanej grupie zidentyfikowano 3 genotypy wirusa brodawczaka ludzkiego: typ 6 u 30 osób, typ 11 u 7 osób i typ 16 u 1 osoby. Najwięcej pacjentów (78,9%) było zainfekowanych niskoonkogennym typem 6 HPV, najrzadziej występował wysokoonkogenny typ 16 HPV (2,6%). Dane przedstawiono na **rycynie 2**.

Szczepienia

Wśród pacjentów było 8 osób (21,1%), które przyjęły szczepionkę przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (Gardasil-4 lub Gardasil-9), a pozostałe 30 osób (78,9%) nie było zaszczepionych. Jedynie 2 osoby zostały zaszczepione przed rozpoczęciem cyklu ostrzykiwań cydofowirem (Cidofovir), pozostałe przyjęły szczepionkę w trakcie zabiegów ostrzykiwania cydofowirem (5 osób) lub po zakończeniu terapii (1 osoba).

Liczba zabiegów operacyjnych

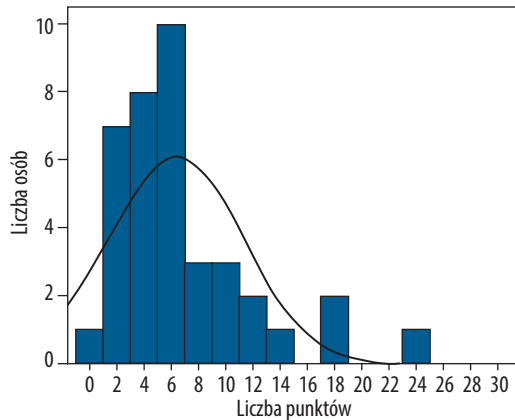
Liczba zabiegów operacyjnych przed przystąpieniem do terapii z użyciem cydofowiru wahała się od 1 do 170, przy czym niemal wszyscy pacjenci (37 osób z 38) mieli nie więcej niż 10 zabiegów, a tylko jeden pacjent miał dysproporcjonalnie dużą liczbę interwencji chirurgicznych wynoszącą 170. W takiej sytuacji średnia liczba zabiegów (równa 7,9) nie jest odpowiednią miarą poziomu przeciętnego. Bardziej wiarygodną miarą jest mediana jako

wartość środkowa wynosząca 3. Na **rycynie 3** przedstawiono rozkład procentowy liczby interwencji chirurgicznych. Jak można zauważyć, najwięcej pacjentów (47,4%) miało 1 lub 2 zabiegi, 31,6% pacjentów – od 3 do 5 zabiegów, a pozostali pacjenci (21%) – więcej niż 6 zabiegów.

Typ wirusa a inne czynniki

Zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, najczęściej występował typ 6 HPV, odpowiednio: 80% i 78%. Typ 11 występował u 13% kobiet i 22% mężczyzn. Typ 16 został stwierdzony u jednej kobiety (7%). Związek między płcią a typem wirusa był nieistotny statystycznie: $\chi^2 = 1,89$; $p = 0,390$. Nie stwierdzono również istotnego związku między wiekiem a typem wirusa. Osoby z typem 6 HPV miały średnio 40,3 lat ($SD = 10,8$), a osoby z typem 11 HPV – 42,3 lata ($SD = 11,4$) i różnica ta nie była istotna statystycznie ($U = 94,5$; $p = 0,683$). Osoba z typem 16 miała 42 lata, zatem również nie odbiegała wiekiem od pacjentów z typem 6 i 11.

Porównano również liczbę zabiegów u pacjentów z różnymi typami wirusa, przy czym wzięto pod uwagę dwie grupy pacjentów: z typem 6 (30 osób) oraz z typem 11 (6 osób). W tej drugiej grupie pominięto wynik pacjenta, który miał nieproporcjonalnie dużą liczbę zabiegów (170), ponieważ ten skrajny wynik zaburzyłby analizę. U pacjentów z typem 6 liczba zabiegów wynosiła od 1 do 10, średnio było to 3,5 zabiegu ($SD = 2,6$). U pacjentów z typem 11 liczba zabiegów wynosiła od 1 do 8, średnio było to 3,8 zabiegu ($SD = 2,5$). Zatem pacjenci z typem 11 mieli średnio nieco więcej zabiegów niż pacjenci z typem 6, jednak różnica między grupami była nieistotna statystycznie ($U = 79,0$; $p = 0,635$). Pacjentka z typem 16 miała jeden zabieg.



Rycina 4. Ocena anatomiczna w skali Derkaya

Figure 4. Anatomical assessment on the Derkay's scale

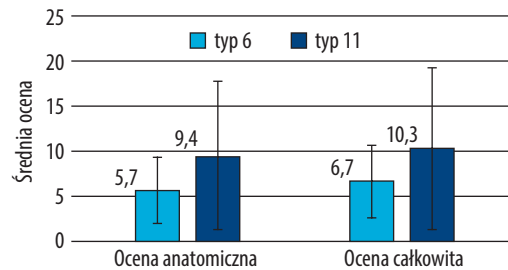
Czynniki ryzyka

W tabeli 1 zestawiono dane dotyczące czynników ryzyka zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego zidentyfikowanych wśród pacjentów. Najczęściej występującym czynnikiem ryzyka był refluks krtaniowo-gardłowy (57,9% pacjentów), rzadziej była to praca głosem (23,7%) lub palenie papierosów (5,3%). Ze względu na to, że takie czynniki ryzyka jak palenie papierosów i praca głosem występowały u dość nielicznej grupy pacjentów, w dalszych analizach posłużono się zagregowanym wskaźnikiem czynników ryzyka. Wyodrębniono dwie grupy: pacjentów bez żadnych czynników ryzyka ($n = 8$) oraz pacjentów z obecnością co najmniej jednego czynnika ryzyka ($n = 24$). W przypadku 6 pacjentów występowały braki danych i nie można było stwierdzić z całą pewnością występowania lub niewystępowania u nich czynników ryzyka, więc nie uwzględniono ich w tej analizie. Sprawdzone, czy występuje związek między obecnością czynników ryzyka a liczbą zabiegów. U pacjentów nieobciążonych żadnym czynnikiem ryzyka liczba zabiegów wynosiła od 1 do 10, średnio było to 3,9 zabiegów ($SD = 3,2$). U pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka liczba zabiegów wynosiła od 1 do 8, średnio było to 3,4 zabiegów ($SD = 2,2$). Liczba interwencji chirurgicznych w obu grupach była podobna, różnica okazała się nieistotna statystycznie ($U = 83,5$; $p = 0,981$).

Ocena funkcjonalna i anatomiczna

W ocenie stanu klinicznego (ocena funkcjonalna) pacjentów, dokonanej przy użyciu systemu Derkaya, zakres wyników wahał się od 0 do 3 punktów, przy czym 32 osoby (84%) uzyskały 1 punkt, cztery osoby – 0 punktów, 1 osoba – 2 punkty i 1 osoba – 3 punkty. Wyniki te wskazują, że mimo obecności brodawczaków, stan funkcjonalny pacjentów był zaburzony w niewielkim stopniu.

W ocenie anatomicznej badani uzyskali od 0 do 24 punktów, średni wynik to 6,3 punktu ($SD = 4,9$). Na rycinie 4 przedstawiono rozkład wyników w zakresie oceny anatomicznej. W badanej grupie najwyższy wynik oceny anatomicznej, wynoszący 24 punkty, uzyskał jeden pacjent. Był to 35-letni mężczyzna z typem 6 HPV. Brodawczaki były u niego



Rycina 5. Ocena anatomiczna i całkowita w skali Derkaya a typ wirusa HPV

Figure 5. Anatomical and total assessment on the Derkay's scale and the type of HPV virus

zlokalizowane na fałdach głosowych, spoidle przednim i innych miejscach w obrębie krtani. W ocenie całkowitej, będącej sumą dwóch ocen składowych, badani uzyskali od 0 do 26 punktów, przeciętny wynik to 7,3 ($SD = 5,3$).

Porównano ocenę anatomiczną i całkowitą w skali Derkaya u pacjentów z różnymi typami wirusa. U pacjentów z typem 6 HPV ocena anatomiczna wynosiła średnio $M = 5,7$ ($SD = 3,7$) i była nieco niższa niż u pacjentów z typem 11 ($M = 9,4$; $SD = 8,4$), jednak różnica okazała się nieistotna statystycznie ($U = 86,5$; $p = 0,470$). Podobnie w przypadku oceny całkowitej – u pacjentów z typem 6 wynosiła średnio $M = 6,7$ ($SD = 4,0$) i była nieco niższa niż u pacjentów z typem 11 ($M = 10,3$; $SD = 8,9$), jednak i tym razem różnica okazała się nieistotna statystycznie ($U = 92,5$; $p = 0,626$). Wyniki porównania w tych dwóch grupach przedstawiono na rycinie 5. W analizie nie uwzględniono pacjentki z typem 16, która w ocenie anatomicznej uzyskała 2 punkty, a w ocenie całkowitej – 3 punkty.

Nieistotny statystycznie okazał się związek między oceną w skali Derkaya a obecnością czynników ryzyka wystąpienia RRP. U pacjentów nieobciążonych czynnikami ryzyka ocena anatomiczna wynosiła średnio $M = 6,4$ ($SD = 2,8$) i była podobna do wyników uzyskanych u pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka ($M = 6,8$; $SD = 5,9$); różnica była nieistotna statystycznie ($U = 82,5$; $p = 0,555$). Podobnie było w przypadku oceny całkowitej u pacjentów nieobciążonych żadnym czynnikiem ryzyka – wynosiła ona średnio $M = 7,3$ ($SD = 3,1$) i była zbliżona do uzyskanej w grupie pacjentów z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka ($M = 7,8$; $SD = 6,3$); różnica była nieistotna statystycznie ($U = 84,0$; $p = 0,600$).

Porównano wyniki oceny anatomicznej i całkowitej w skali Derkaya u osób zaszczepionych i niezaszczepionych przeciw HPV. U pacjentów zaszczepionych ocena anatomiczna wynosiła średnio $M = 11,3$ ($SD = 6,7$) i była znacząco wyższa niż u pacjentów niezaszczepionych ($M = 4,9$; $SD = 3,5$); różnica była istotna statystycznie ($U = 38,0$; $p = 0,003$). Podobnie było w przypadku oceny całkowitej – u pacjentów zaszczepionych wynosiła ona średnio $M = 12,4$ ($SD = 7,0$) i była znacząco wyższa niż w grupie pacjentów niezaszczepionych ($M = 5,9$; $SD = 3,8$); różnica była istotna statystycznie ($U = 38,5$; $p = 0,002$).

Dyskusja

Z uwagi na powszechność wirusa HPV niektórzy autorzy szacują, że 5% wszystkich ludzi ma cechy infekcji HPV w krtani [14]. Badania przeprowadzone na małej liczbie próbek wykazały występowanie HPV 11 w 25% preparatów zdrowych krtani i w 19% preparatów z cechami przewlekłego zapalenia krtani [15,16].

Dane literaturowe pokazują, że szczyt występowania postaci Ao-RRP przypada na 20–40 rok życia z nieznaczną predyspozycją płci męskiej [3,6,17]. Podobne obserwacje wynikają z analizy badanej grupy pacjentów, w której przeważali mężczyźni (60,5%), średnia wieku wyniosła 40,7 lat, a dominującą grupą wiekową był przedział wiekowy 31–40 lat (44,7%). Podobnie jak w obserwacjach innych autorów [6,18] również w naszej grupie pacjentów najczęściej występował typ 6 HPV (78,9%), rzadziej typ 11 (18,5%), a tylko u jednej pacjentki stwierdzono typ 16. Nie odnotowaliśmy także zależności pomiędzy typem wirusa a płcią czy wiekiem pacjentów. Szacuje się, że u 1% populacji współwystępują infekcje HPV 6 i HPV 11 [17]. W badanej grupie u jednego pacjenta w pierwszym badaniu HPV stwierdzono współwystępowanie typów 6 i 11, jednak badanie próbek pobranych przy kolejnych operacjach wykazało obecność jedynie typu 6 HPV.

Powszechnie uważa się, że typ 11 HPV związany jest z bardziej agresywnym przebiegiem choroby w porównaniu z typem 6 i w związku z tym pacjenci z infekcją HPV 11 wymagają częstszych i liczniejszych zabiegów chirurgicznych [19,20]. Są jednak badania, które pokazują, że taka zależność jest spotykana w populacji dziecięcej (Jo-RRP), natomiast w przypadkach rozpoznania choroby pomiędzy 40 a 60 rokiem życia większa liczba zabiegów chirurgicznych związana jest z infekcją HPV 6 [19,20]. W badanej grupie pacjentów nieco więcej zabiegów wykonano u pacjentów z HPV 11 niż HPV 6, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie.

Jednoznaczne czynniki ryzyka wystąpienia RRP nie zostały jeszcze rozpoznane. W grupie pacjentów dorosłych wymienia się większą liczbę partnerów seksualnych, jednak badania dotyczące zachowań seksualnych jako czynników ryzyka przyniosły niejednoznaczne wyniki [22]. Niektóre prace pokazują, że do wystąpienia RRP może przyczynić się palenie papierosów i że koreluje ono z nasileniem objawów, lokalizacją, wiekiem pacjenta, liczbą interwencji chirurgicznych oraz przebiegiem klinicznym choroby [23]. Z kolei niektóre badania nad przyczynami agresywnego przebiegu RRP wskazują na pewne czynniki predysponujące, wśród których są wymieniane: typ 11 HPV, wczesne szerzenie się infekcji w rejon podgłośnia, początek choroby poniżej 5 roku życia, refluks żołądkowo-przełykowy oraz wystąpienie infekcji spowodowanych innymi wirusami [18]. Badania nad wpływem refluksu żołądkowo-przełykowego na częstość nawrotów RRP były przeprowadzone w populacji dziecięcej [24,25] – zauważono istotne zmniejszenie liczby nawrotów po leczeniu inhibitorami pompy protonowej. W grupie pacjentów IFPS palenie papierosów było najrzadziej występującym czynnikiem ryzyka (5,3%), natomiast najczęściej występującym czynnikiem predysponującym był refluks żołądkowo-przełykowy obserwowany u 57,9% badanych.

System służący do oceny stanu pacjenta z RRP stworzony przez Derkaya i wsp. [7] bierze pod uwagę lokalizację, wielkość, rozległość i stopień zaburzeń oddychania, a uzyskany wynik pomaga w podjęciu właściwych decyzji terapeutycznych i monitorowaniu progresu choroby [7,8,26]. Według tych badaczy na podstawie oceny anatomicznej można ocenić, czy istnieje wskazanie do zastosowania leczenia wspomagającego. Przyjęli oni, że wynik co najmniej 20 punktów w ocenie anatomicznej sygnalizuje konieczność zastosowania tego rodzaju leczenia. Jednak badania te dotyczyły populacji dziecięcej, a dane literaturowe wskazują, że przebieg Jo-RRP jest bardziej agresywny (średnia wartość skali Derkaya wynosi 10,9) niż w przypadku Ao-RRP (średnia wartość skali Derkaya wynosi 8,2) [20,27]. W związku z tym wielu autorów włącza leczenie wspomagające przy niższym niż 20 wyniku w skali Derkaya [18,28–30]. Przeprowadzona w badanej grupie pacjentów IFPS analiza zależności pomiędzy typem wirusa a wynikami anatomicznej oceny przeprowadzonej w skali Derkaya wykazała nieco wyższe wartości dla pacjentów z HPV 11 niż HPV 6, ale różnica ta nie była istotna statystycznie.

RRP jest przewlekłą chorobą, trudną do wyleczenia z powodu nieprzewidywalnych nawrotów i nierzadko agresywnego przebiegu. W ostatnich latach, z uwagi na brak jednej skutecznej metody leczenia RRP, stosowane są tzw. terapie kombinowane, które łączą chirurgiczne usunięcie brodawczaków z ogólnym lub miejscowym leczeniem, co przynosi zadowalające efekty kliniczne [1,2,6,26,30–34]. Według Berglera i wsp. [35] celem leczenia chirurgicznego powinno być przyniesienie ulgi w zakresie dolegliwości, a nie doszczętne usunięcie zmian. Uważa się, że uraz chirurgiczny z uszkodzeniem zdrowego nabłonka może indukować wzrost nowych zmian brodawczakowatych [35].

Wśród różnych form leczenia wspomagającego jednym z najdłużej (od końca lat 90. XX wieku) i najczęściej stosowanych leków przeciwwirusowych jest Cidofovir, który w licznych pracach udowodnił swoją skuteczność przy miejscowym wstrzykiwaniu [5,6,31,36]. Pomimo że Cidofovir jest stosowany ze wskazań pozarejestryjnych i nadal nie ma jasnego protokołu co do dawki, stężenia oraz częstości podawania leku, pozostaje akceptowaną formą terapii, ponieważ wydłuża przerwy między kolejnymi zabiegami oraz zmniejsza liczbę niezbędnych interwencji chirurgicznych w ciągu roku [1,17]. W badanej grupie pacjentów IFPS leczeniu z użyciem leku Cidofovir, zgodnie z ustalonym protokołem kwalifikacji i terapii, poddano 25 osób.

Badania naukowe z ostatnich lat wskazują na skuteczność szczepionki przeciw HPV jako nie tylko działania profilaktycznego, lecz także leczenia wspomagającego w RRP [30]. Zwłaszcza w przypadkach o agresywnym przebiegu bądź w przypadku częstych i szybkich nawrotów rekomenduje się szczepionkę przeciwko HPV 4-walentną (typ 6, 11, 16, 18) lub 9-walentną (typ 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58) [1,4,11,26,30].

Matsuzaki i wsp. [30] raportują, że zastosowanie leczenia chirurgicznego połączonego ze szczepieniem przeciw HPV (Gardasil-4) zmniejsza ciężkość przebiegu choroby oraz częstość nawrotów, a także zmniejsza ogólny wynik uzyskiwany w skali Derkaya. Dostępne publikacje wskazują na

skuteczność włączania leczenia wspomagającego z użyciem 4-walentnej szczepionki przeciw HPV u pacjentów ze średnim wyjściowym wynikiem w skali Derkaya odpowiednio 17, 12, 7,5 i 6,97 punktów [18,28–30]. W badanej grupie pacjentów zaobserwowaliśmy istotną statystycznie różnicę w wartościach oceny anatomicznej i całkowitej pomiędzy grupą pacjentów zaszczepionych i niezaszczepionych przeciw HPV.

Podsumowanie

Najczęściej występującym typem wirusa w badanej grupie był HPV 6. Analiza wyników nie wykazała zależności istotnych statystycznie pomiędzy typem wirusa HPV a płcią, wiekiem pacjentów czy liczbą przebytych zabiegów operacyjnych. Najczęściej występującym czynnikiem ryzyka

okazał się refluks krtaniowo-gardłowy. Zaobserwowano wyższe wartości skali Derkaya u pacjentów z HPV 11 niż HPV 6, jednak różnica ta nie była istotna statystycznie. U pacjentów niezaszczepionych przeciw HPV wartości skali Derkaya były istotnie statystycznie wyższe w stosunku do pacjentów zaszczepionych. Należy rozważyć działania profilaktyczne i terapeutyczne w odniesieniu do refluksu krtaniowo-gardłowego oraz szczepienie przeciwko HPV jako terapii uzupełniających i wpływających na częstość nawrotów RRP.








Finansowanie

Niniejsze badania i artykuł nie otrzymały żadnej dotacji od agencji działających w sektorze publicznym, komercyjnym lub non-profit.

Piśmiennictwo

- Bertino G, Pedretti F, Muramati S, Filauro M, Vallin A, Mora F i wsp. Recurrent respiratory papillomatosis: multimodal therapeutic strategies. Literature review and multicenter retrospective study. *Acta Otorhinolaryngol Ital*, 2023; 43 (Suppl 1): S111–S122; <https://doi.org/10.14639/0392-100X-suppl.1-43-2023-14>.
- Ouda AM, Elsabagh AA, Elmakaty IM, Gupta I, Vranic S, Al-Thawadi H i wsp. HPV and recurrent respiratory papillomatosis: a brief review. *Life*, 2021; 11(11): 1279; <https://doi.org/10.3390/life11111279>.
- Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS*, 2010; 118(6–7): 450–4; <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02619.x>.
- Chirila M, Bolboaca S. Clinical efficiency of quadrivalent HPV (types 6/11/16/18) vaccine in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014; 271: 1135–42; <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2755-y>.
- Dikkers FG. Treatment of recurrent respiratory papillomatosis with microsurgery in combination with intralesional cidofovir – a prospective study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2006; 263(5): 440–3; <https://doi.org/10.1007/s00405-005-1013-3>.
- Grasso M, Remacle M, Bachy V, Van Der Vorst S, Lawson G. Use of cidofovir in HPV patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014; 271(11): 2983–90; <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3055-x>.
- Derkay CS, Hester RP, Burke B, Carron J, Lawson L. Analysis of a staging assessment system for prediction of surgical interval in recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2004; 68(12): 1493–8; <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.06.007>.
- Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review. *Laryngoscope*, 2008; 118(7): 1236–47; <https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e31816a7135>.
- Kupfer RA, Tatar EC, O'Barry J, Allen CT, Merati AL. Anatomic Derkay score is associated with voice handicap in laryngeal papillomatosis in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2016; 154(4): 689–92; <https://doi.org/10.1177/0194599816628871>.
- Benedict JJ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: a 2020 perspective. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021; 6(2): 340–5; <https://doi.org/10.1002/lio2.545>.
- Ivancic R, Iqbal H, de Silva B, Pan Q, Matrk L. Current and future management of recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2018; 3(1): 22–34; <https://doi.org/10.1002/lio2.132>.
- Pruszwec A. Metody badania narządu głosu. *Postępy w Chirurgii Głowy i Żyji*, 2002; 2: 3–25.
- Hirano M. Psycho-acoustic evaluation of voice. In: *Clinical Examination of Voice*. Arnold GE, Winckel F, Wyke BD (red.). New York: Springer-Verlag; 2018, 81–4.
- Bonagura VR, Hatam LJ, Rosenthal DW, de Voti JA, Lam F, Steinberg BM i wsp. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11. *APMIS*, 2010; 118(6–7): 455–70; <https://doi.org/10.1111/j.1600-0463.2010.02617.x>.
- Nunez DA, Astley SM, Lewis FA, Wells M. Human papilloma viruses: a study of their prevalence in the normal larynx. *J Laryngol Otol*, 1994; 108(4): 319–20; <https://doi.org/10.1017/s0022215100126647>.
- Rihkanen H, Peltomaa J, Syrjanen S. Prevalence of Human papillomavirus (HPV) DNA in vocal cords without laryngeal papillomas. *Acta Otolaryngol*, 1994; 114(3): 348–51; <https://doi.org/10.3109/00016489409126068>.
- Welschmeyer A, Berke GS. A updated review of the epidemiological factors associated with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2021; 6(2): 226–33; <https://doi.org/10.1002/lio2.521>.
- Hocevar-Boltezar I, Maticic M, Sereg-Bahar M, Gale N, Poljak M, Kocjan B i wsp. Human papilloma virus vaccination in patients with aggressive course of recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2014; 271(12): 3255–62; <https://doi.org/10.1007/s00405-014-3143-y>.
- Buchinsky FJ, Valentino WL, Ruzskay N, Powell E, Derkay CS, Seedat RY i wsp. Age at diagnosis, but not HPV type, is strongly associated with clinical course in recurrent respiratory papillomatosis. *PLoS One*, 2019; 14(6): e0216697; <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0216697>.
- Sichero L, Ferreira S, Lopez RVM, Mello BP, Costa V, El-Achar VNR i wsp. Prevalence of human papillomavirus 6 and 11 variants in recurrent respiratory papillomatosis. *J Med Virol*, 2021; 93(6): 3835–40; <https://doi.org/10.1002/jmv.26503>.
- Tjon Pian Gi REA, San Giorgi MRM, Slagter-Menkema L, van Hemel BM, van der Laan BF, van den Heuvel ER i wsp. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis: comparison between aggressiveness of human papillomavirus 6 and human papillomavirus 11. *Head Neck*, 2015; 37(11): 1625–32; <https://doi.org/10.1002/hed.23808>.

22. Kashima HK, Shah F, Lyles A, Glackin R, Muhammad N, Turner L i wsp. A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*, 1992; 102(1): 9–13; <https://doi.org/10.1288/00005537-199201000-00002>.
23. Quiney RE, Hall D, Croft CB. Laryngeal papillomatosis: analysis of 113 patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1989; 14(3): 217–25; <https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1989.tb00364.x>.
24. Borkowski G, Sommer T, Stark T, Sudhof H, Luckhaupt H. Recurrent respiratory papillomatosis associated with gastroesophageal reflux disease in children. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 1999; 256(7): 370–2; <https://doi.org/10.1007/s004050050166>.
25. Harcourt J, Worley PG, Leighton SE. Cimetidine treatment for recurrent respiratory papillomatosis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 1999; 51(2): 109–13; [https://doi.org/10.1016/s0165-5876\(99\)00279-7](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(99)00279-7).
26. Aga A, Bekteshi E, Ajasllari G, Kosta A, Vajushi E, Kortoci R i wsp. Effectiveness of combined approach to recurrent respiratory papillomatosis (RRP). *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2024; 281(7): 3693–700; <https://doi.org/10.1007/s00405-024-08653-6>.
27. El Achkar VNR, Duarte A, Carlos R, Ribeiro LJE, Pignatari SSN, Kaminagakura E. Histopathological features of juvenile-onset papillomatosis related severity. *Head Neck*, 2019; 41(5): 1412–7; <https://doi.org/10.1002/hed.25602>.
28. Baumanis MM, Elmaraghy CA. Intersurgical interval increased with use of quadrivalent human papillomavirus vaccine (Gardasil) in pediatric patient with recurrent respiratory papillomatosis. A case report. *Int Pediatr Otorhinolaryngol*, 2016; 91: 166–9; <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.10.032>.
29. Clavel C, Masure M, Bory JP, Quereux GR, Birembaut P. Hybrid capture II, a new sensitive test for human papillomavirus detection. Comparison with hybrid capture I and PCR results in cervical lesions. *J Clin Pathol*, 1998; 51(10): 737–40; <https://doi.org/10.1136/jcp.51.10.737>.
30. Matsuzaki H, Makiyama K, Hasegawa H, Asai R, Morita M, Oshima T. Human papillomavirus vaccination as an adjuvant therapy for recurrent respiratory papillomatosis: additional case series. *J Voice*, 2021; 38(1): 204–9; <https://doi.org/10.1016/j.jvoice.2021.07.019>.
31. Gazia F, Galetti B, Freni F, Bruno R, Siresi F, Galetti C i wsp. Use of intralesional cidofovir in the recurrent respiratory papillomatosis: a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmac Sci*, 2020; 24(2): 956–62; https://doi.org/10.26355/eurrev_202001_20081.
32. Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burnes JA, Friedman AD i wsp. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Otolaryngol*, 2011; 120(10): 627–34; <https://doi.org/10.1177/000348941112001001>.
33. Best SR, Friedman AD, Landau-Zemer T, Barbu AM, Burnes JA, Freeman MW i wsp. Safety and dosing of bevacizumab (Avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Otolaryngol*, 2012; 121(9): 587–93; <https://doi.org/10.1177/000348941212100905>.
34. Collette F, Lawson G, Hassid S, Delhaut G, Bachy V, Van der Vorst S i wsp. Aggressive recurrent respiratory papillomatosis: a series of five consecutive patients successfully treated with adjuvant intravenous bevacizumab. A single Belgian academic center experience. *Head Neck*, 2023; 45(5): 1071–9; <https://doi.org/10.1002/hed.27300>.
35. Bergler WA, Gotte K. Current advances in the basic research and clinical management of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2000; 257(5): 263–9; <https://doi.org/10.1007/s004050050236>.
36. Graupp M, Gugatschka M, Kiesler K, Reckenzaun E, Hammer G, Friedrich G. Experience of 11 years use of cidofovir in recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2013; 270(2): 641–6; <https://doi.org/10.1007/s00405-012-2221-2>.

Dr hab. n. med. i n. o zdr. Beata Miałkiewicz, prof. IFPS, e-mail: b.mialkiewicz@ifps.org.pl •  0000-0003-3407-2355
 Lek. Aleksandra Panasiewicz-Wosik, e-mail: a.panasiewicz-wosik@ifps.org.pl •  0000-0003-4363-3222
 Dr hab. n. med. i n. o zdr. Elżbieta Gos, e-mail: e.gos@ifps.org.pl •  0000-0003-3173-3867
 Dr hab. n. med. i n. o zdr. Paulina Krasnodebska, e-mail: p.krasnodebska@ifps.org.pl •  0000-0003-4551-282X
 Dr n. med. i n. o zdr. Dominika Oziębło, e-mail: d.ozieblo@ifps.org.pl •  0000-0002-3454-8002
 Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Monika Ołdak, e-mail: m.oldak@ifps.org.pl •  0000-0002-4216-9141
 Prof. dr hab. n. med. i n. o zdr. Agata Szkielkowska, e-mail: a.szkielkowska@ifps.org.pl •  0000-0003-2122-7872