

LA PAPILOMATOSI

G. Motta, M. Cavaliere, E. Cantone, F. Santoro, E. Esposito*

RIASSUNTO

I papillomi laringei sono le neoformazioni di carattere benigno di riscontro più frequente in età infantile; essi, pur avendo una chiara origine virale, vengono trattati chirurgicamente, tenuto conto della scarsa efficacia delle terapie mediche.

Obiettivo del lavoro è stato quello di analizzare i dati ottenuti nel trattamento di tali forme morbose con il laser a CO₂.

Casistica. Presso la Clinica ORL dell'Università di Napoli «Federico II» sono stati operati tra il 1980 ed il 1998 con il laser a CO₂ 45 pazienti affetti da papillomi laringei; di essi 3 (6,7%), tutti adulti, presentavano un papilloma solitario e sono stati esclusi dallo studio; l'indagine ha riguardato quindi i risultati ottenuti nel trattamento di 42 pazienti (10 adulti e 32 bambini, la cui età mediana era di 5 anni) con lesioni papillomatose che, impiantate sul piano glottico, si estendevano alla regione sovraglottica (33 casi: 78,6%) o si diffondevano alla regione ipoglottica (9 soggetti: 21,4%).

Risultati. Tutti i soggetti operati sono guariti in un tempo compreso tra 18 e 60 mesi dal primo intervento; essi hanno richiesto un numero variabile di controlli (da un minimo di 4 ad un massimo di 22) proporzionale alla diversa incidenza delle recidive.

Nella casistica illustrata si sono avute le seguenti complicanze post-operatorie, per altro tutte risolte:

- la costituzione di granulazioni (5 pazienti = 11,9%);
- la formazione di sinechie in commessura anteriore (5 soggetti = 11,9%);
- l'instaurarsi di una stenosi laringea, che ha richiesto l'applicazione di tutori endoluminali – tubo a T di Montgomery, protesi di Traissac – (1 caso = 2,4%).

Una disfonia si è rilevata dopo la guarigione chirurgica in 22 casi (52,4%); essa si è risolta o è nettamente migliorata con un adeguato trattamento logopedico.

Considerazioni. Il laser a CO₂ si è dimostrato particolarmente utile nella chirurgia della papillomatosi laringea anzitutto per i vantaggi che esso comunemente offre negli interventi endoscopici (estrema precisione, ridotto sanguinamento, degenza ospedaliera limitata a pochi giorni, rispetto dell'integrità anatomico-funzionale della laringe, buoni risultati fonatori a distanza) ed inoltre quanto:

Dipartimento Assistenziale di Otorinolaringoiatria e Scienze Affini, Università «Federico II» di Napoli

* Unità Operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale «S. Maria della Pietà», di Nola

- dando luogo ad un edema limitato evita il ricorso alla tracheotomia, che di per sé favorisce il diffondersi delle lesioni papillomatose;
- pur non impedendo la comparsa di recidive, ne permette una tempestiva asportazione accelerando il processo di guarigione.

È verosimile che l'introduzione del laser a CO₂ nel trattamento chirurgico della papillomatosi laringea abbia contribuito alla riduzione della sua incidenza, registratasi in questi ultimi anni nei Paesi industrializzati.

INTRODUZIONE

La papillomatosi laringea è la forma più frequente di tumore benigno della laringe in età infantile e, pur avendo una chiara origine virale, sono ancora incerti i fattori che ne condizionano la comparsa e l'evoluzione.

Le neoformazioni che caratterizzano questa forma morbosa hanno crescita vegetante endoluminale e presentano, oltre ad un rapido sviluppo, una rilevante tendenza alle recidive; esse sono più frequentemente localizzate in corrispondenza del piano glottico, ma possono altresì interessare in alto il vestibolo laringeo ed in basso la regione ipoglottica e l'albero tracheo-bronchiale³⁰.

Dal punto di vista epidemiologico ricordiamo che la papillomatosi laringea colpisce prevalentemente i bambini per i quali la sua incidenza è stimata intorno ai 4,3 casi su 100.000; negli adulti questa incidenza scende ad un caso su 100.000⁸. L'età media di comparsa della malattia nell'infanzia è intorno ai 3 anni; non esistono differenze statisticamente significative di sesso tra i pazienti in età pediatrica; fra gli adulti, invece, sembra essere più colpito il sesso maschile¹².

Diversi fattori patogenetici sono stati invocati per spiegare l'insorgenza del processo morboso. Rilievi epidemiologici, indagini morfologiche, studi di microscopia elettronica e di biologia molecolare (southern blot, ibridizzazione in situ, PCR) hanno permesso di dimostrare come, in queste lesioni, siano riscontrabili ceppi di Human Papilloma Virus (HPV) a basso potenziale trasformante, e in particolare il tipo 6 ed il tipo 11²⁷.

Kashima et al. (1992)¹⁴ avrebbero messo in evidenza una incidenza maggiore della malattia nei soggetti primogeniti di giovani madri di razza bianca, con basso livello socio-economico e con storia di verruche genitali; ma l'incidenza reale del processo morboso, più bassa rispetto a quella attesa, ha fatto supporre l'importanza di fattori addizionali di rischio, come uno stato di immunodeficienza primitiva od acquisita (infezione da HIV, alterazione della risposta cellulo-mediata)⁵; inoltre la frequente osservazione di regressioni spontanee dei papillomi con la pubertà ha portato ad ipotizzare l'incidenza di fattori ormonali.

Vanno anche ricordate alcune recenti osservazioni istologiche, che hanno dimostrato la tendenza della papillomatosi a localizzarsi nella zona di transizione tra due tipi diversi di epitelio, come avviene per esempio nel punto di giunzione tra l'epitelio malpighiano, che riveste le corde vocali vere, e quello cilindrico ciliato, che ricopre le restanti parti della mucosa endolaringea^{3,26}.

Macroscopicamente la malattia si presenta di solito sotto forma di neoforma-

zioni multiple, rossastre, moriformi, sessili; negli adulti è, invece, possibile riscontrare papillomi solitari.

All'indagine microscopica i papillomi appaiono come proiezioni esofitiche, costituite da un asse connettivale che sorregge un epitelio squamoso pluristratificato cheratinizzato; nel suo spessore si osservano le tipiche cellule vacuolate con inclusioni citoplasmatiche chiare (coilociti), che indicano la presenza di un'infezione virale.

Studi immunoistochimici hanno messo in evidenza una forte concentrazione di recettori per i fattori di crescita dell'epidermide sulle cellule epiteliali (Epidermal Growth Factor Receptors – EGFR) ed elevati livelli di p53¹⁸, proteina regolatrice della proliferazione epiteliale; l'over-espressione di tale proteina potrebbe avere un certo ruolo nel determinare l'aggressività²⁵ e la trasformazione maligna delle lesioni papillomatose¹⁷.

L'evoluzione maligna può aversi nell'adulto (2-7% dei casi); tuttavia è ben noto che la carcinogenesi è favorita da promoters quali le infezioni virali concomitanti, il fumo, le irradiazioni e la chemioterapia con bleomicina; dotati di maggiore potenziale di trasformazione maligna sembrano essere i sierotipi 16 e 18¹⁰.

Dal punto di vista terapeutico il trattamento della papillomatosi laringea è essenzialmente chirurgico: i tentativi di terapia medica si sono nel tempo dimostrati inefficaci e non hanno fatto conseguire i risultati sperati; esistono, tuttavia, dei protocolli che prevedono l'impiego di farmaci antivirali come l' α -interferone^{13,9}, la ribavirina²¹ il cidofovir²⁴; delle sostanze elencate l' α -interferone sembra essere l'agente chemioterapico più efficace, sebbene sia gravato da un'elevata tossicità; in ogni caso è necessario sottolineare la scarsa significatività degli studi che utilizzano la sola terapia medica, in quanto le casistiche riportate sono esigue e non omogenee, con dati statisticamente non validi.

Altri trattamenti, ormai tutti di interesse quasi esclusivamente storico, includono la diatermia⁴, la radioterapia¹¹, l'elettrocauterizzazione¹⁹, l'ultrasuonoterapia², la criochirurgia¹⁶; accanto ad essi è stata proposta ultimamente un'ulteriore strategia terapeutica definita terapia fotodinamica¹; essa si basa sull'impiego di una sostanza fotosensibile (il diematoporfinetere – DHE) che, una volta somministrata al paziente per via endovenosa, è capace di concentrarsi elettivamente nei tessuti ad alta attività di crescita (come le lesioni papillomatose); dopo 2-3 giorni il paziente viene sottoposto a laringoscopia diretta, nel corso della quale il DHE contenuto all'interno dei papillomi viene «attivato» dall'azione della luce di un laser ad argon: tale «attivazione» determina la formazione di radicali liberi dell'ossigeno che, come è noto, sono dotati di spiccata attività citotossica; anche questa tecnica non è esente da complicanze: il più comune effetto indesiderato è la fotosensibilizzazione, che si manifesta con eruzioni pomfoidi, disturbi oculari ed eritemi cutanei.

Gli insuccessi delle terapie finora descritte hanno, quindi, indotto vari AA. ad adottare esclusivamente metodiche chirurgiche: esse si sono senza dubbio giovate dell'avvento del microscopio operatorio e delle tecniche di microchirurgia endoscopica, ma un vero progresso terapeutico si è avuto con l'introduzione del laser a CO₂; l'exeresi delle formazioni papillomatose condotta con mezzi tradizionali, con l'impiego cioè di micropinze e microforbici, ed il controllo dell'emostasi praticato attraverso il diatermocoagulatore comportavano, infatti, da una lato una insoddisfa-

cente esposizione del campo operatorio (per la presenza del sangue), dall'altro una spiccata reazione edematosa a carico della mucosa, il che costringeva spesso il chirurgo ad una tempestiva quanto indesiderata tracheotomia.

La chirurgia endoscopica con l'impiego del laser a CO₂ ha reso più agevole il trattamento dei papillomi; la sua diffusione e la sua affermazione sono d'altra parte confermate dai successi ottenuti in proposito da vari chirurghi^{6 7 20 22 23 28 29}.

Le nostre ricerche, effettuate sulla base di una serie di osservazioni chirurgiche personali, si propongono di:

- precisare le modalità con cui tale trattamento va attuato;
- chiarire l'andamento delle papillomatosi sottoposte alla terapia illustrata;
- accertare con precisione la validità di questo tipo di chirurgia nella cura della papillomatosi laringea dell'infanzia.

CASISTICA

Sono stati operati presso la Clinica ORL dell'Università di Napoli «Federico II», tra il 1980 ed il 1998, 45 pazienti con papillomi laringei (33 maschi e 12 femmine), la cui età era compresa tra i 2 ed i 65 anni (mediana 5 anni); il 93,3% di essi (42 casi: 10 adulti e 32 bambini) era affetto da papillomatosi multipla mentre il 6,7% (3 pazienti, tutti adulti) presentava un papilloma solitario: nella nostra indagine abbiamo preso in considerazione solo i 42 casi con papillomatosi multipla.

Dei 10 pazienti adulti che presentavano una papillomatosi diffusa 5 (il 50%) avevano avuto papillomi infantili, che erano scomparsi all'epoca della pubertà: essi però si erano ripresentati all'età di circa 22-35 anni.

All'atto della nostra osservazione 5 pazienti (11,9%), tutti bambini, erano portatori di cannula tracheale, perché precedentemente tracheotomizzati presso altri Istituti.

Nei casi da noi studiati il piano glottico era costantemente interessato; si aveva, però, una diffusione del processo patologico alla regione sopraglottica in 33 casi (78,6%) ed a quella ipoglottica nei restanti 9 soggetti (21,4%) (Fig. 1).

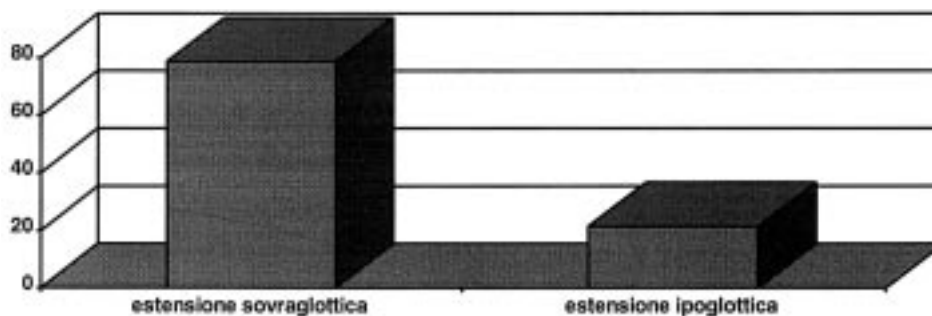


Fig. 1.
Diffusione della papillomatosi laringea.

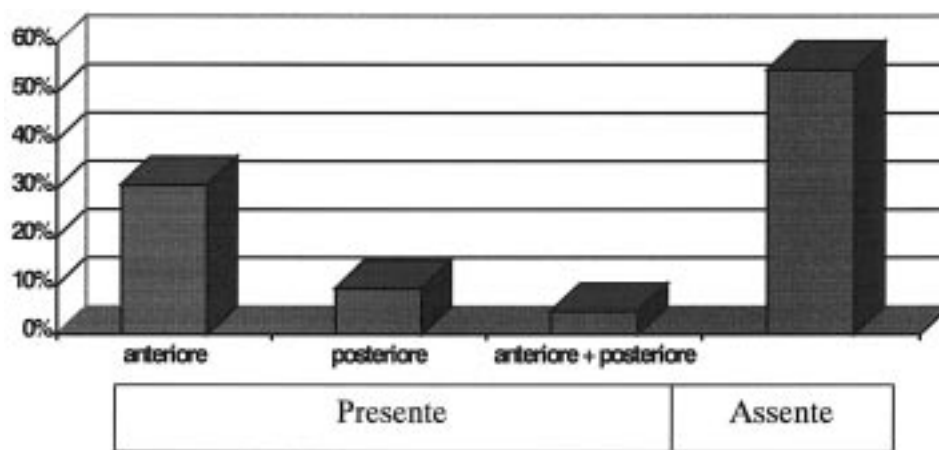


Fig. 2.
Coinvolgimento delle regioni commissurali.

Particolare interesse ha, ai fini chirurgici e prognostici, il coinvolgimento delle regioni commissurali; in proposito si è rilevato una diffusione dei papillomi:

- in 13 pazienti (30.9%) alla commessura anteriore;
- in 4 soggetti (9.5%) alla commessura posteriore;
- in 2 casi (4.8%) ad entrambe le commessure.

Pertanto, in 23 casi (54.8%) non si aveva alcun coinvolgimento delle regioni commissurali (Fig. 2).

TECNICA CHIRURGICA E FOLLOW-UP

Il trattamento dei pazienti da noi studiati si è articolato essenzialmente in due momenti terapeutici:

1) asportazione chirurgica delle lesioni papillomatose in modo da riuscire ad evitare la tracheotomia ovvero a decannulare subito il paziente già tracheotomizzato;

2) attento e scrupoloso follow-up dei pazienti operati al fine di individuare e trattare tempestivamente le recidive, onde evitare la moltiplicazione delle lesioni papillomatose; in tale eventualità, infatti, si rendono necessari interventi più estesi, con maggiori rischi di complicanze e con l'evidente possibilità di danni funzionali.

Per quanto riguarda i papillomi più piccoli abbiamo proceduto alla loro vaporizzazione utilizzando il raggio laser alla potenza di 7-8 W; le lesioni più voluminose, invece, sono state escisse mediante sezione del peduncolo o dissezione sottomucosa della base di impianto.

Particolare attenzione è stata posta, al termine dell'intervento, nell'esaminare – dopo aver rimosso il tubo di anestesia – la commessura posteriore e la regione inte-

raritenoidea, per escludere la presenza di piccole neoformazioni papillomatose in queste sedi.

Dopo l'intervento iniziale, il paziente è stato sottoposto a visite periodiche secondo il seguente protocollo:

a) inizialmente, per i primi tre anni, i controlli sono stati praticati ogni 3 mesi (qualora però l'intervento abbia comportato la necessità di operare in corrispondenza della commessura anteriore o di quella posteriore, sono stati eseguiti controlli endoscopici per 5 settimane – cioè sino alla cicatrizzazione delle lesioni residue all'escissione dei papillomi impiantati in queste sedi – ogni 7 giorni per allontanare gli eventuali depositi di fibrina e prevenire la costituzione di aderenze);

b) in seguito, per i successivi 3-4 anni, una volta verificata l'assenza di recidive papillomatose in tre controlli successivi condotti a distanza di 3 mesi, si è proceduto ad una visita ogni anno (Fig. 3).

Naturalmente si è raccomandato ai pazienti di sottoporsi ad un controllo tempestivo se fossero insorti fenomeni disfonici o manifestazioni cliniche che avessero fatto sospettare delle recidive (un nostro paziente si accorgeva della comparsa di nuovi papillomi – in genere localizzati nella regione ipoglottica o in trachea – quando essi venivano eliminati con i colpi di tosse).

RISULTATI

Un'analisi temporale dei risultati conseguiti nei nostri casi, effettuata facendo riferimento all'anno della prima osservazione delle manifestazioni patologiche, ci ha portato a rilevare un costante decremento della incidenza della papillomatosi (Fig. 4).

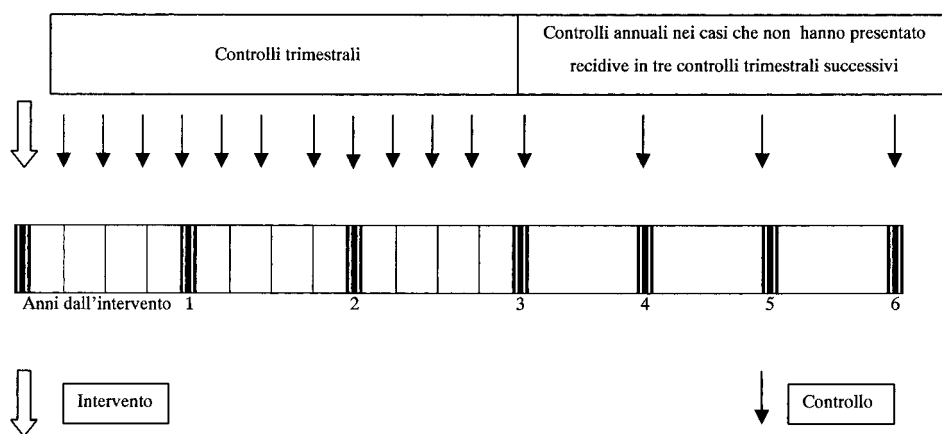


Fig. 3.
Protocollo delle visite di controllo.

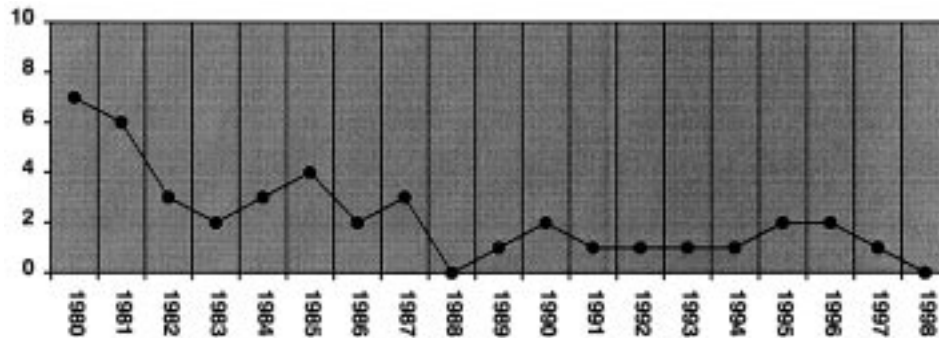


Fig. 4.
Numero di pazienti/anno affetti da papillomatosi laringea.

In tutti i soggetti studiati abbiamo registrato, dopo il primo intervento, delle recidive più o meno numerose e frequenti delle lesioni papillomatose; ciò ha richiesto un numero variabile di controlli in endoscopia (da un minimo di 4 ad un massimo di 22). Per ottenere la completa risoluzione della malattia si è dovuto attendere un periodo di diversa durata nei vari pazienti comunque compreso tra i 18 ed i 60 mesi dal primo intervento (Fig. 5).

I nostri pazienti sono stati considerati guariti se la risoluzione della malattia è stata verificata per almeno tre anni.

La risoluzione clinica del processo morboso si è verificata in un tempo più breve in quei soggetti che, accogliendo il nostro invito, si sono sottoposti in modo re-

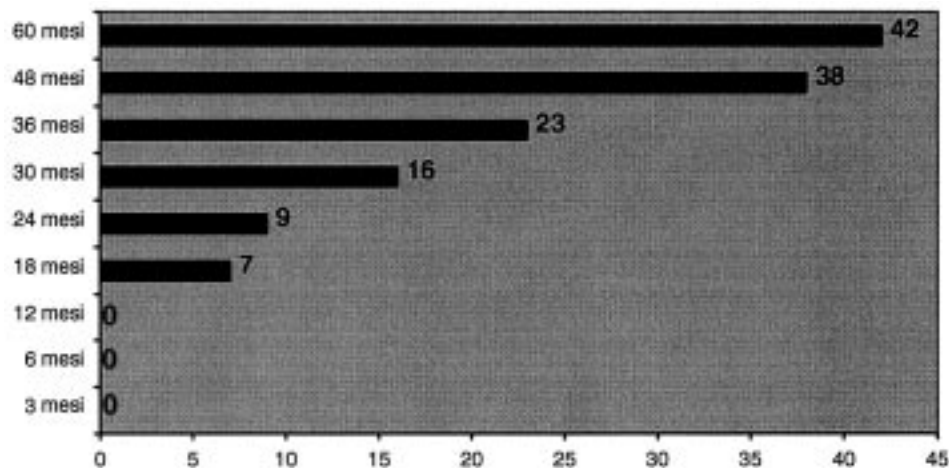


Fig. 5.
Numero di pazienti guariti/mesi trascorsi dal primo intervento.

golare e costante ai controlli previsti dal protocollo adottato. Coloro che, invece, non si sono attenuti ad esso (33 pazienti = 78,6%) hanno avuto spesso nuove manifestazioni della malattia, con rilevante diffusione delle lesioni papillomatose. Ciò ha comportato la necessità di procedere all'exeresi delle neoformazioni su ampi tratti di mucosa, con decorsi postoperatori più complessi e talora con postumi funzionali: più precisamente in essi si è osservato:

- la comparsa di una disfonia: 22 casi (52,4%);
- la costituzione di granulazioni: 5 pazienti (11,9%);
- la tendenza alla formazione di sinechie per lesioni della commessura anteriore: 5 casi (11,9%).

In tutti questi casi, però, le complicanze sono state risolte con opportuni provvedimenti chirurgici endoscopici (granulomi, tendenza alla costituzione di sinechie) o riabilitativi (disfonia).

Solo in 1 caso (2,4%) particolarmente complesso – si trattava di una paziente di 7 anni già tracheotomizzata – si è dovuto procedere all'applicazione di tutori laringei (tubo a T di Montgomery, protesi di Traissac) onde prevenire la costituzione di aderenze e di conseguenti stenosi laringee; tali stent sono stati rimossi dopo circa due mesi: anche questa paziente è quindi definitivamente guarita.

CONSIDERAZIONI

Il laser a CO₂, impiegato per via endoscopica, è attualmente considerato il mezzo terapeutico più efficace per il trattamento chirurgico della papillomatosi laringea ed è, quindi, quello più diffusamente utilizzato: negli ultimi anni ad esso ha fatto ricorso circa il 92% degli specialisti che hanno dovuto trattare questa forma patologica⁸.

Tale tecnica chirurgica è preferita ad altre metodiche operatorie tradizionali (exeresi con microforbici) per vari motivi; essi, sinteticamente, sono i seguenti:

- il ridotto sanguinamento intraoperatorio e la migliore visibilità del campo chirurgico;
- la possibilità di attuare con rilevante precisione l'escissione del processo patologico;
- un edema post-operatorio limitato che consente di evitare sempre la tracheotomia;
- una degenza ospedaliera molto breve;
- il migliore rispetto, in confronto ad altre tecniche, dell'integrità anatomico-funzionale della laringe;
- i buoni risultati fonatori a distanza;
- l'estrema facilità con cui possono essere trattate le frequenti recidive; ciò evidentemente agevola la tempestività di tali revisioni chirurgiche.

In proposito ci preme sottolineare come la tracheotomia influenzi negativamente in questi malati il decorso del processo morboso, come risulta dai dati della letteratura e come noi stessi abbiamo potuto constatare in quanto:

- favorisce la diffusione di papillomi nelle vie aeree inferiori³⁰;

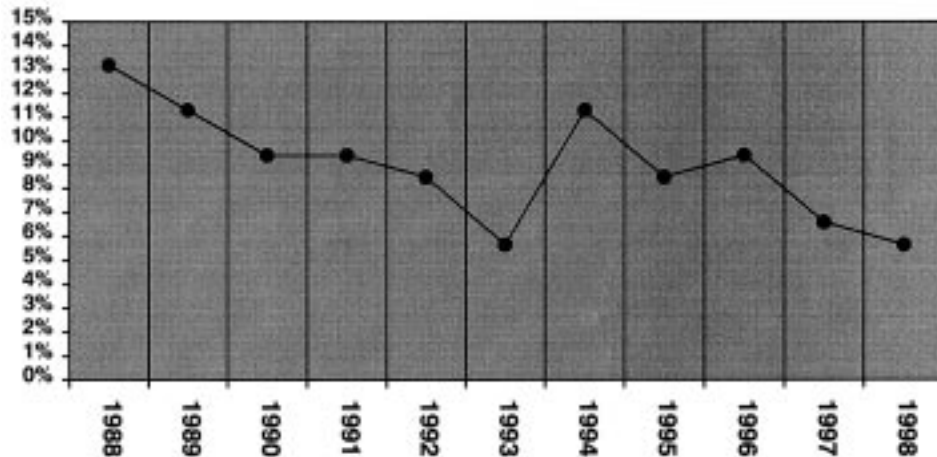


Fig. 6. Percentuale di incidenza/anno dei casi di papillomatosi laringea; il grafico riguarda 106 pazienti italiani e dimostra una tendenza alla riduzione dei casi con papillomatosi nel nostro Paese (cfr. nota).

- modifica le correnti aeree respiratorie influenzando il trasporto mucociliare¹²; si creano così in determinate zone delle condizioni (ristagno di secrezioni, aree di metaplasia) che rendono più facile l'impianto di nuovi papillomi;

- provoca in corrispondenza del tracheostoma e, successivamente, dopo la sua chiusura nella sede della relativa cicatrice, la formazione di un'area di metaplasia pavimentosa, talora squamosa, e quindi un'interruzione della continuità dell'epitelio cilindrico ciliato; ciò, come si è detto, favorisce lo sviluppo delle formazioni papillomatose¹⁵.

Appaiono, quindi, evidenti i vantaggi di una tecnica chirurgica che, causando modeste reazioni locali postoperatorie, riduce il rischio di una tracheotomia o addirittura la evita.

Va in particolare sottolineato che la chirurgia endoscopica, attuata con l'impiego del laser, pur non impedendo la comparsa di recidive, ne permette un'agevole e tempestiva asportazione, praticamente senza rischi; viene, così, favorita la risoluzione definitiva delle manifestazioni patologiche, per l'intervento di fattori immunitari, senza che si abbiano postumi funzionali indesiderati.

È possibile che la diffusione del laser a CO₂ abbia contribuito, forse anche in misura rilevante, alla riduzione dei casi di papillomatosi laringea dell'infanzia; si tratta di un fenomeno che abbiamo rilevato negli ultimi anni; esso non sembra limitato al territorio, ma apparentemente riguarda tutta l'Italia: infatti, è emerso non solo dallo studio della nostra casistica, ma anche dai dati che ci sono stati gentilmente forniti da altri Istituti nazionali qualificati (Fig. 6; cfr. nota).

Nota. Il grafico è stato ricavato sulla base dei dati personali e di quelli gentilmente forniti dai seguenti Istituti che desideriamo vivamente ringraziare:

- Sezione Otorinolaringoiatria, Università di Cagliari

- Direttore: Prof. P. Puxeddu
• Istituto «Giannina Gaslini» di Genova
- Direttore: Prof. G. Taborelli
• Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica (II e IV Cattedra), Università di Roma «La Sapienza»
- Direttore: Prof. M. De Vincentiis
• Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università Cattolica del Sacro Cuore «Agostino Gemelli» di Roma
- Direttore: Prof. M. Maurizi
• Istituto di Clinica Otorinolaringoiatrica, Università di Catania
- Direttore: Prof. A. Serra
• Divisione ORL e Chirurgia Cervico-Facciale, Ospedale «S. Giovanni Calabita Fatebenefratelli» Isola Tiberina, Roma
- Direttore: Prof. E. de Campora
• Sezione di Otorinolaringoiatria (II Cattedra), Università di Torino
- Direttore: Prof. G. Cortesina
• Unità operativa di Otorinolaringoiatria, Ospedale Maggiore «C.A. Pizzardi», Bologna
- Direttore: Prof. P. Laudadio

Sono peraltro aumentati i pazienti che pervengono in questi Istituti da Paesi in via di sviluppo: ciò fa sospettare l'incidenza di fattori socio-sanitari nella patogenesi della papillomatosi dell'infanzia.

CONCLUSIONI

Presso l'Istituto di ORL dell'Università di Napoli «Federico II» sono stati studiati 42 casi di pazienti affetti da papillomatosi laringea (di cui 32 bambini e 10 adulti). Tutti i pazienti, guariti in un periodo di tempo compreso tra 18 e 60 mesi dal primo intervento, sono stati sottoposti a:

- escissione radicale delle neoformazioni papillomatose con il laser a CO₂;
- controlli endoscopici accurati (da un minimo di 4 ad un massimo di 22) al fine di identificare tempestivamente le eventuali recidive.

L'impiego del laser a CO₂ è particolarmente indicato nel trattamento della papillomatosi laringea; esso infatti anche se non agisce sui fattori eziopatogenetici di tale processo morboso e non è in grado di prevenire l'eventuale comparsa delle recidive, consente però di praticare con radicalità assoluta l'exeresi delle lesioni papillomatose ed anche di attuare tempestivamente le revisioni chirurgiche; in particolare l'indirizzo terapeutico da noi seguito:

- a) evitare la diffusione dei papillomi;
- b) non comporta praticamente reazioni edematose locali e di conseguenza i fenomeni di insufficienza respiratoria che potrebbero richiedere la tracheotomia;
- c) riduce l'incidenza di quei postumi che possono comportare danni funzionali.

È molto importante, a nostro parere, il ruolo che il laser ha nel ridurre il ricorso alla tracheotomia, in quanto essa costituisce un provvedimento grave perché favorisce le recidive e la diffusione dei papillomi nelle vie aeree inferiori (ciò giustifica la necessità di procedere nei pazienti già tracheotomizzati all'allontanamento della cannula).

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Abramson AL, Shikowitz MJ, Mullooly VM, Steinberg BM, Amella CA, Rothstein HR. *Clinical effects of photodynamic therapy on recurrent laryngeal papillomas*. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1992;118:25-9.
- ² Arslan M, Ricci V. *Traitement de la papillomatose juvénile laryngée avec application direct d'ultrasons*. Rev Laryng Otol Rhinol (Bordeaux) 1966;87:797.
- ³ Baumann NM, Smith R. *Recurrent respiratory papillomatosis*. Pediatr Clin North Am 1996;43:1385-401.
- ⁴ Björk H, Weber C. *Papilloma of the larynx*. Acta Otolaryngol (Stockh) 1956;46:499.
- ⁵ Bonagura VR, Hatam L, De Voti J, Zeng F, Steinberg BM. *Recurrent respiratory papillomatosis: altered CD(8+) T-cell subsets and T(H)1/T(H)2 cytokine imbalance*. Clin Immunol 1999;93:302-11.
- ⁶ Caldeira Pais Clemente MA. *Microchirurgia com laser na papillomatose respiratoria recorrente. Estudo clinico e experimental*. Oporto 1978.
- ⁷ Dedo HH, Jackler RK. *Laryngeal papilloma: results of treatment with the CO₂ laser and podophyllum*. Ann Otol Rhinol Laryngol 1982;91:425.
- ⁸ Derkay CS. *Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report*. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1995;121.
- ⁹ Deunas L, Alcantud V, Alvarez F, Arteaga J, Benitez A, Bopuza M, et al. *Use of interferon-alpha in laryngeal papillomatosis: eight years of the Cuban national programme*. J Laryngol Otol 1997;111:134-40.
- ¹⁰ Doyle DJ, Henderson LA, Lejeune FE, Miller RH. *Changes in human papillomavirus typing of recurrent respiratory papillomatosis progressing to malignant neoplasm*. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1994;120.
- ¹¹ Galloway TC, Soper GR, Elsen J. *Carcinoma of the larynx after irradiation for papilloma*. Arch Otolaryngol 1960;72:289.
- ¹² Green GE, Bauman NM and Smith RJH. *Pathogenesis and treatment of juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis*. Otolaryngol Clin North America 2000;33.
- ¹³ Haglund S, Lundquist PG, Cantell K, Strander H. *Interferon therapy in juvenile laryngeal papillomatosis*. Arch Otolaryngol 1981;107:327-32.
- ¹⁴ Kashima HK, Shah F, Lyles A, et al. *A comparison of risk factors in juvenile-onset and adult-onset recurrent respiratory papillomatosis*. Laryngoscope 1992;102.
- ¹⁵ Kashima HK, Mounts P, Leventhal B, et al. *Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis*. Ann Otol Laryngol 1993;102:580-3.
- ¹⁶ Kirchner FR, Smith SA, Toledo PS. *Microcryocauterization of papillomas of the larynx*. Tr Am Acad Ophth Otol 1971;75:513.
- ¹⁷ Kreciki T, Jelen M, Zalesska-Krecika M, Szkudlarek T, Szajowski K. *Immunohistochemically stained markers (p53, PCNA, bcl-2) in dysplastic lesions of the larynx*. Cancer Lett 1999;23:23-8.
- ¹⁸ Luzar B, Gale N, Kambic V, Poljak M, Zidar N, Vodonik A. *Human papillomavirus infection and expression of p53 and c-erb-2 protein in laryngeal papillomas*. Acta Otolaryngol 1997;527:120-4.
- ¹⁹ Marras EHMA, Wentges RTR, Brinkman WFB. *Cryosurgical treatment of juvenile laryngeal papillomatosis*. Laryngoscope 1966;76:1976.
- ²⁰ Morgon A. *International workshop symposium on laser in laryngology. (Trieste 1981)*. Acta ORL Ital 1982;2:121.
- ²¹ Morrison GA, Kotecha B, Evans JN. *Ribavirin treatment for juvenile respiratory papillomatosis*. J Laryngol Otol 1993;107:423-6.
- ²² Nicollas, R, Triglia JM, Belus JF, Bonneru JJ, Marty JY. *Le laser CO₂ en laryngologie infantile*. Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 1996;113:243-9.
- ²³ Ossoff RH, Werkhaven JA, Dere H. *Soft-tissue complications of laser surgery for recurrent respiratory papillomatosis*. Laryngoscope 1991;101:1162-6.
- ²⁴ Pransky SM, Magit AE, Kearns DB, Kang DR, Duncan NO. *Intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children*. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1999;125:1143-8.

- ²⁵ Rabah R, Sakr W, Thomas R, Lancaster WD, Gregoire L. *Human papillomavirus type, proliferative activity and p53: potential markers of aggressive papillomatosis*. Arch Pathol Lab Med 2000;124:721-4.
- ²⁶ Snoeck R, Wellens W, Desloovere C, Van Ranst M, Naesens L, De Clercq E, et al. *Treatment of severe laryngeal papillomatosis with intralesional injection of cidofovir [(S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine]*. J Med Virol 1998;54:219-25.
- ²⁷ Steinberg B, Gallagher T, Stoler M, Abramson AL. *Persistence and expression of Human Papillomavirus during interferon therapy*. Arch Otolaryngol Head and Neck Surg 1988;114.
- ²⁸ Steiner W. *International workshop symposium on laser in laryngology (Trieste 1981)*. Acta ORL Ital 1982;2:113.
- ²⁹ Strong MS, Jako GJ. *Laser surgery in the larynx. Early clinical experience with continuous CO₂ laser*. Ann Otol 1972;81:791.
- ³⁰ Weiss MD, Kashima HK. *Tracheal involvement in laryngeal papillomatosis*. Laryngoscope 1983;93.