

Jak unikać blizn fałdu głosowego w leczeniu nawracających brodawczaków krtani?

How to avoid vocal fold scars during recurrent respiratory papillomatosis treatment?

Joanna Witkiewicz, Michalina Staśkiewicz, Hanna Klimza, Joanna Jackowska, Waldemar Wojnowski, Małgorzata Wierzbicka, Piotr Nogal

Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej Uniwersytetu Medycznego im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Nawracająca brodawczakowatość układu oddechowego (RRP) to przewlekła choroba górnych dróg oddechowych o łagodnym charakterze rozrostowym występująca zarówno u dorosłych, jak i dzieci. Głównym celem leczenia jest próba eradykacji brodawczaków przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowej struktury i funkcji narządu, takich jak swobodne oddychanie, połykanie i dobra jakość głosu. Przedstawiamy przypadek, który pokazuje, że nawet jedna, zbyt agresywna chirurgiczna eradykacja RRP przeprowadzona w obrębie wielu okolic anatomicznych krtani może spowodować znaczną dysfunkcję narządu. Zadaniem na kolejne lata jest delikatne leczenie miejscowe, uzupełnione lekami wyciszającymi progresję RRP i jednoczesne zastosowanie technik przywracających funkcje głosni. Na podstawie przedstawionego przypadku autorzy omawiają trzy kluczowe zagadnienia: 1) powikłania leczenia chirurgicznego, które jest metodą z wyboru w terapii RRP, 2) możliwości zapobiegania powikłaniom i przywracania funkcji krtani w przypadku blizn i zrostów oraz 3) najnowsze metody leczenia RRP.

Słowa kluczowe: chordektomia laserowa, fiberoskopia, blizny fałdów głosowych, klasyfikacja.

Abstract

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a chronic disease of the upper respiratory tract with a benign proliferative nature and the main goal of treatment is to try to eradicate papillomas while maintaining the proper structure and function of the organ, i.e. free-breathing, swallowing, and good voice quality. We present a case that shows that even one, too aggressive surgical eradication of RRP performed in many anatomical regions of the larynx may leave a significant organ dysfunction. The task for the next few years is a gentle local treatment, supplemented with drugs that suppress the progression of RRP and the simultaneous use of techniques that restore glottic functions. Based on the case presented below, we want to discuss three key issues: 1) complications of surgical treatment, which remains the method of choice in the treatment of RRP, 2) possibilities of preventing complications and restoring the function of the larynx in cases of scars and adhesions, and 3) the latest methods of treating RRP.

Key words: laser cordectomy, fiberoscopy, vocal fold scars, classification.

(Postępy w Chirurgii Głowy i Szyi 2021; 1: 1–6)



Wprowadzenie

Nawracająca brodawczakowatość układu oddechowego (*recurrent respiratory papillomatosis* – RRP) to przewlekła choroba górnych dróg oddechowych o łagodnym charakterze rozrostowym wywołana zakażeniem wirusami brodawczaka ludzkiego (HPV). Głównym celem leczenia jest próba eradykacji brodawczaków przy jednoczesnym zachowaniu prawidłowej struktury i funkcji narządu, tj. swobodnego oddychania, połykania i dobrej jakości głosu. W RRP długoletnia naturalna historia przebiega z zaostrzeniami i remisjami o różnym czasie trwania i nasileniu. Potwierdzono, że za rozwój RRP i innych brodawczaków w błonie śluzowej jamy ustnej, narządów płciowych i dróg oddechowych odpowiadają wirusy HPV niskiego ryzyka (6, 11) [1, 2]. W postaci młodzieńczej RRP (JoRRP) rolę odgrywa też autosomalna recesywna mutacja GOF, genu związanego z NLRP1 [1, 2]. Nadal jednak nie ma odpowiedzi na pytanie, czy istnieje czynnik, który sprzyja aktywności HPV i nasila przebieg choroby [2]. Rola odporności miejscowej, humoralnej lub komórkowej w ochronie przed kolejnymi infekcjami nie jest dobrze poznana. Dowiedziono natomiast, że układ odpornościowy pacjentów z RRP może zwiększyć reaktywność przeciwciał przeciwko HPV po szczepieniu [3]. Odpowiedź komórkowa jest jednak często słaba i powoli narastająca [4, 5]. Z tego powodu najnowsze prace dotyczą immunoterapii opartej na plazmidzie DNA, ukierunkowanej na białka E6 i E7 (INO-3106) HPV6 w celu stworzenia silnej odpowiedzi immunologicznej komórek T [6]. Pojawiają się inne próby immunoterapii, farmakoterapii systemowej i miejscowej oraz wielośrodkowe badania dotyczące wydolności szczepień przeciwko HPV [7].

Ze względu na brak udokumentowanego leczenia systemowego lub miejscowego chirurgia nadal jest opcją z wyboru [8]. Po chirurgicznej resekcji RRP leczenie uzupełniające może być zalecane do kontrolowania nawrotów choroby [9]. Skuteczność cydofowiru i bewacyzumabu stosowanych jako miejscowa terapia adiuwantowa jest badana od lat, ale skuteczność tych terapii adiuwantowych pozostaje nieudowodniona [10, 11], podobnie jak chirurgia skojarzona z PDT [12]. Dyskusyjne jest leczenie pembrolizumabem, po którego podaniu opisano przypadki ostrej niewydolności oddechowej [13]. Bewacyzumab podany miejscowo może indukować rozwój ropnych ziarniniaków tchawicy [14]. Systemowe podanie bewacyzumabu w leczeniu RRP ma wpływ na znaczną poprawę stanu miejscowego, ale na podstawie międzynarodowego konsensusu [15] i metaanaliz [16] wymaga dopracowania schematów dawkowania i potwierdzenia bezpieczeństwa leku. Połączenie erlotynibu i celekoksylu wydaje się prawdopodobne i mogłoby być zaproponowane dla pacjentów ze słabą odpowiedzią na poprzednie linie leczenia [17].

Międzynarodowe gremium International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG) przedstawiło konsensus dotyczący nawrotów młodzieńczych RRP, w tym względy diagnostyczne, chirurgiczne, wskazania do ogólnoustrojowych terapii uzupełniających, postępowanie pooperacyjne, nadzór i ocenę głosu. Rekomendacje te oparte są na zbiorowej opinii członków IPOG i są skierowane do świadczeniodawców otolaryngologów, podstawowej opieki zdrowotnej, pulmonologów, specjalistów chorób zakaźnych. Mają one na celu poprawę opieki i wyników leczenia w tej grupie pacjentów [18]. Leczenie chirurgiczne jest wieloetapowe, powtarzane na przestrzeni lat i nierzadko wykracza poza liczbę stu zabiegów u danego pacjenta. Może być prowadzone za pomocą różnych narzędzi (stał, lasery, mikrodebridery, koblacja) [19–23], ale w każdym przypadku musi być podporządkowane hierarchii celów. Tym nadrzędnym jest zachowanie funkcji krtani.

Powikłania chirurgii to blizny, zrosty, ziarniniaki prowadzące do pogorszenia jakości głosu lub wręcz trwała deformacja wyściółki i szkieletu chrzęstnego krtani prowadząca do stenoz [24]. Poważnym i trudnym powikłaniem są pletwy krtaniowe [25]. Częstość występowania powikłań wzrasta wraz z liczbą procedur, ale najważniejszą zmienną jest referencja ośrodka leczącego [26].

Opis przypadku

Pacjent, lat 14 po raz pierwszy zgłosił się z powodu chrypki do najbliższego szpitala w lipcu 2021 r. Zmiana barwy głosu i chrypka trwały od ok. 3 miesięcy. Nigdy wcześniej nie chorował, nie miał wykładników infekcji, epizodów wzmożonego wysiłku głosowego lub intubacji dotchawiczej. W szpitalu rozpoznano RRP o rozsianej, wieloogniskowej lokalizacji i wykonano mikrolaryngoskopię krtani połączoną z zabiegiem laserowym. Zabieg chirurgiczny określono jako chordektomię typu VI. Po zabiegu, według pacjenta i rodziców, wystąpił całkowity bezgłos. Po 8 tygodniach podczas wizyty kontrolnej zdiagnozowano dalszy wzrost RRP i skierowano pacjenta do ośrodka o wyższej referencji.

W chwili przyjęcia pacjent oddychał swobodnie, nie zgłaszał żadnych dolegliwości poza całkowitym bezgłosem. Przeprowadzono rutynową laryngoskopię pośrednią, lupową, mikrolaryngoskopię za pomocą fiberoskopu w świetle białym i NBI. Przeprowadzono stroboskopię i konsultację foniatryczną. W przedmiotowym badaniu laryngologicznym krtani stwierdzono: nagłośnię o konfiguracji prawidłowej, obustronnie rozsiane drobne pęki brodawczaków na fałdach przedsionkowych. Na poziomie głośni zaobserwowano: zmieniony bliznowato, matowy, białawy, ścięnczały lewy fałd głosowy z masywną wciągającą blizną obejmującą ponad połowę środkowej części fałdu, prawy fałd głosowy prawidłowo ruchomy, z blizną w połowie długości,



ale o częściowo zachowanej morfologii w części tylnej, w spoidle przednim masywną pletwę obejmującą spoidło przednie i 1/3 obu fałdów głosowych, a we wszystkich okolicach anatomicznych rozsięte drobne brodawczaki. W badaniu foniatrycznym stwierdzono: głos bezdźwięczny, w skali GRBAS G0R0B1A1S1, tworzony z hiperkinieżą mięśni szyi. Nagłośnia była normalnej konfiguracji, na fałdach głosowych obustronnie wałowata blizna obejmująca górną powierzchnię obu fałdów na całej długości ze zrostem obu fałdów w 1/3 przedniej, w połowie prawego fałdu na górnej powierzchni zmiana w postaci pojedynczego brodawczaka, podobna zmiana w przedsionku w okolicach tylnego spoidła po stronie prawej. Ponadto drgania fałdów głosowych niejednokrotnie niejednocześnie, amplituda skrócona, brak zwarcia fonacyjnego na całej długości głośni. Przedoperacyjny obraz krtani przedstawiono na rycinach 1 A i B.

Wykonano zabieg chirurgiczny w znieczuleniu ogólnym. W zestawie do mikrolaryngoskopii wg Kleinsassera uwidoczono krtani i stwierdzono duży zrost w spoidle przednim obejmujący 1/3 przednią obu fał-

dów głosowych. Zrost pokryty był brodawczakami, rozrost zmian podstrunowo pod pletwą spoidła przedniego. Nie wykazano anatomicznych cech uwarstwienia fałdów głosowych – brak cech struktury nabłonka i więzadeł. W 1/3 lewego fałdu głosowego stwierdzono białą bliznę obejmującą nabłonek oraz więzadło głosowe. W 1/2 długości prawego fałdu głosowego ekskawacja z blizną wciągającą fragment więzadła i mięśnia. Zmiany w postaci brodawczaków tapetowały fałdy głosowe oraz przedsionki. Przy użyciu lasera CO₂ rozcięto zrost spoidła przedniego, usunięto zmiany brodawczakowate z okolicy spoidła przedniego oraz tylnego odcinka lewego fałdu głosowego i z przedsionków. Zastosowano skrobienie na okolicę spoidła przedniego.

W pierwszej dobie po leczeniu ponownie wykonano pełne badanie laryngologiczne i foniatryczne. Pooperacyjny obraz krtani zaprezentowano na rycinach 2 A i B.

Pacjenta wypisano do domu w pierwszej dobie z następującymi zaleceniami: higiena głosu i unikanie wysiłku głosowego przez 7 dni, ponowna ocena (mikrolaryngoscopia) za 6 tygodni, kontrola ambulatoryjna



Rycina 1. A, B – Obraz przedoperacyjny krtani



Rycina 2. A, B – Obraz pooperacyjny krtani



w poradni przyklinicznej za 4 tygodnie, rehabilitacja foniatryczna oraz ćwiczenia logopedyczne.

Omówienie

Blizny na fałdach głosowych stanowią wyzwanie dla laryngologa. Na podstawie głębokości i lateralizacji blizn zaproponowano następującą klasyfikację: typ I, charakteryzujący się atrofią blaszki właściwej ze zmianami lub bez zmian nabłonka; typ II, gdzie blizną są objęte nabłonek, blaszka właściwa i mięsień głosowy; typ III, gdzie blizna znajduje się w przednim spoidle krtani; typ IV, który obejmuje tworzenie rozszerzonej blizny zarówno w płaszczyźnie przednio-tylnej, jak i dogłowowo-ogonowej, ze znacznym ubytkiem masy fałdu głosowego [27].

Zaproponowano szereg różnych technik chirurgicznych, które mają na celu odtworzenie blaszki właściwej fałdu głosowego, zamknięcie szczeliny głośni lub osiągnięcie obu celów jednocześnie. Wydaje się, że nie ma jednego uniwersalnego leczenia dla klinicznego obrazu blizny fałdu głosowego i brakuje jasnego schematu podejmowania decyzji. Ostatni trend, który można zaobserwować, to sekwencjonowanie podejścia, zaczynając od mniej inwazyjnych procedur [28].

Trwają liczne prace eksperymentalne nad podawaniem substancji ograniczających negatywne następstwa blizn w obrębie fałdów głosowych. Hirano i wsp. [29] przedstawili zachęcające wstępne wyniki przy użyciu wstrzyknięcia do fałdu głosowego podstawowego czynnika wzrostu fibroblastów (bFGF) i wykazali poprawę parametrów fonacji oraz głosu. Niestety wyniki były doskonałe w przypadku atrofii, a umiarkowane w przypadku blizn i rowka głośni. Kolejne podejście terapeutyczne stanowią terapie regeneracyjne, które oferują możliwość działania śródkankowego i poprawy zaburzeń funkcji krtani, takie jak osocze bogatopłytkowe (PRP) i osocze ubogopłytkowe (PPP) [30, 31]. Zbadano ich zastosowanie zarówno u zwierząt, jak i u ludzi. Wideostroboskopia wykazała brak reakcji w miejscu wstrzyknięcia i przynajmniej przejściową poprawę zwarcia szpary głośni i funkcji wibracyjnej fałdu głosowego po leczeniu u części pacjentów. Inne obiektywne miary wyników głosowych wykazały poprawę funkcji fonacyjnej w okresie od 1 do 4 miesięcy po iniekcjach. W badaniach na zwierzętach stwierdzono ponadto podwyższony poziom czynników wzrostu, zorganizowane odkładanie kolagenu, zmniejszenie ziarniny, zwiększone unaczynienie oraz zwiększoną proliferację chrząstki. Iniekcje mogą przynajmniej tymczasowo wpływać na gojenie się ran i funkcję krtani [32].

Uszkodzenie fałdu głosowego na modelu owcy pozwoliło na przesłedzenie odpowiedzi tkankowej w obrębie mikrouszkodzenia. Reakcja tkankowa może być modyfikowana inhibitorem Smad3, halofuginonem, z korzyścią dla funkcji wibracyjnych. Owce leczone tym

reparatem wykazały zmniejszoną kolagenizację blaszki właściwej z jednocześnie większą gęstością elastyny niż owce leczone wyłącznie lekiem glikokortykosteroidowym. Dane te wspierają ścieżkę suplementacyjną jako odpowiedni cel do manipulacji różnymi substancjami w celu zapobiegania lub odwracania zwłóknienia głośni i przywracania głosu [33]. Na modelu królika badane były też iniekcje deksametazonu, kwasu hialuronowego/żelatyny, hydrożel i roztwór glikolowo-chitozanowy w 42. dniu po chirurgicznym urazie fałdów głosowych. Najlepszy wpływ na funkcję fonacyjną stwierdzono po podaniu deksametazonu [34]. Eupatilina, pochodna chromonu gatunku *Artemisia*, jest tradycyjnym ludowym środkiem na gojenie się ran. Hamuje proliferację i różnicowanie hVFF indukowane TGF- β 1 w miofibroblasty poprzez szlaki sygnałowe Smad i p38. Ponadto eupatilina hamuje syntezę FN, Col I i Col III indukowaną TGF- β 1 w hVFF, skutecznie tłumii progresję włóknienia i można ją uznać za nowy środek terapeutyczny w leczeniu blizn fałdu głosowego [35, 36]. Leczenie bliznowacenia fałdów głosowych za pomocą autologicznego szpiku kostnego człowieka i mezenchymalnych komórek zrębowych, czyli komórek macierzystych, to przedmiot trwającego badania klinicznego I/II fazy u ludzi, którego wyniki wstępne są obiecujące, oraz pojedynczych doniesień literaturowych [37–39]. Trwają również prace nad wykorzystaniem dotkankowego podania rekombinowanego czynnika wzrostu hepatocytów [40].

Kolejną grupą procedur do niwelowania następstw bliznowacenia fałdu głosowego są techniki suplementacyjne polegające na wprowadzeniu materiału (suplementacji) do przestrzeni Reinkego: autoprzyszczep chrząstki przeciwskrawka [41], powięzi skroniowej [42], tłuszczu autologicznego [43–46]. Kombinacją metody suplementacyjnej i biologicznie aktywnej jest podanie frakcji tkanki tłuszczowej, tj. podścieliska naczyniowego wywodzącego się z autologicznego tłuszczu, który jest łatwo dostępnym źródłem komórek o działaniu angiogennym. Ma on właściwości przeciwzapalne, immunomodulujące i regenerujące [47].

Zidentyfikowano następujące powikłania miejscowego podania substancji czynnych i materiałów suplementacyjnych: stan zapalny fałdu głosowego, formowanie się ziarniniaków, konieczność ewakuacji przeszczepu [48]. Wszystkie opisane techniki wydają się bezpieczne, a materiały do przeszczepu są porównywalne i satysfakcjonujące.

Kolejną grupą metod przeciwdziałania lub leczenia blizn fałdów głosowych są techniki laserowe. Niższe odsetki występowania powikłań w postaci blizn i włóknienia krtani umożliwia terapia fotodynamiczna [49], jednak nie jest to metoda równie rutynowo stosowana jak konwencjonalne techniki chirurgiczne w leczeniu RRP. Badanie pilotażowe mające na celu ocenę skuteczności 532 nm lasera KTP w znieczuleniu miejscowym u pacjentów z bliznami fałdów głosowych wykazało



poprawę w zakresie przesunięcia brzeźnego, amplitudy drgań i zwarcia fonacyjnego u pacjentów z jednostronną blizną [50]. Podobne wyniki uzyskano dla ultraszybkiej ablacji laserowej podścieliska z nałożeniem 12 superpulsów [51].

Podsumowanie

Prezentowany przypadek pokazuje, że nawet jedna, zbyt agresywna eradykacja RRP przeprowadzona w obrębie wielu okolic anatomicznych krtani może spowodować znaczną dysfunkcję narządu. Zadaniem na kolejne lata pozostaje delikatne leczenie miejscowe brodawczaków, uzupełnione lekami wyciszającymi progresję RRP i jednocześnie zastosowanie technik przywracających funkcje głosni.

Piśmiennictwo

1. Jayawardena ADL, Liu T, Pereira B, et al. Immune signature variation in twins with clinically different recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2021; 131: E1335-8.
2. Lépine C, Klein P, Voron T, et al. Histological severity risk factors identification in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: how immunohistochemistry and ai algorithms can help? *Front Oncol* 2021; 11: 596499.
3. Amiling R, Meites E, Querec TD, et al. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis in the United States, epidemiology and HPV types-2015-2020. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2021; 10: 774-81.
4. Meites E, Stone L, Amiling R, et al. Significant declines in juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis following Human Papillomavirus (HPV) vaccine introduction in the United States. *Clin Infect Dis* 2021; 73: 885-90.
5. Buchinsky FJ, Ruszkay N, Valentino W, et al. In RRP, serologic response to HPV is frequently absent and slow to develop. *PLoS One* 2020; 15: e0230106.
6. Aggarwal C, Cohen RB, Morrow MP, et al. Immune therapy targeting E6/E7 oncogenes of human papillomavirus type 6 (HPV-6) reduces or eliminates the need for surgical intervention in the treatment of HPV-6 associated recurrent respiratory papillomatosis. *Vaccines* 2020; 8: 56.
7. Benedict JJ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: a 2020 perspective. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2021; 6: 340-5.
8. Donne AJ, Kinshuck A. Pharmacotherapy for recurrent respiratory papillomatosis (RRP): a treatment update. *Expert Opin Pharmacother* 2021; 22: 1901-8.
9. Jackowska J, Wojnowski W, Hashimoto A, et al. Voice improvement in patients with recurrent respiratory papillomatosis after combined treatment with cidofovir and CO2 laser surgery. *Lasers Med Sci* 2019; 34: 1433-40.
10. Ablanedo-Terrazas Y, Estrada-Camacho O, Alvarado-de la Barrera C, et al. Efficacy of cidofovir versus bevacizumab in recurrent respiratory papillomatosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2021. doi: 10.1016/j.otorri.2020.12.001.
11. Hoesli RC, Thatcher AL, Hogikyan ND, Kupfer RA. Evaluation of safety of intralesional cidofovir for adjuvant treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146: 231-6.
12. Yang S, Zhou C, Sun B, et al. Efficacy of microsurgery in combined with topical-PDT in treating recurrent respiratory papillomatosis: compare JORRP with AORRP. *Acta Otolaryngol* 2019; 139: 1133-9.
13. Marcus K, Lee DJ, Wilson JS, et al. Pembrolizumab induced acute persistent airway disease in a patient with recurrent respiratory papillomatosis (RRP). *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2021. doi: 10.1177/00034894211021276.
14. Zeleník K, Komínek P, Staníková L, Formánek M. Local bevacizumab treatment of juvenile-onset respiratory papillomatosis might induce multiple tracheal pyogenic granulomas. *Laryngoscope* 2021; 131: E518-20.
15. Sidell DR, Balakrishnan K, Best SR, et al. Systemic bevacizumab for treatment of respiratory papillomatosis: international consensus statement. *Laryngoscope* 2021; 131: E1941-9.
16. Ryan MA, Leu GR, Upchurch PA, et al. Systemic bevacizumab (avastin) for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Laryngoscope* 2021; 131: 1138-46.
17. Rojas-Lechuga MJ, Remacha J, González-Sánchez N, et al. Juvenile recurrent respiratory papillomatosis treated with combined erlotinib and celecoxib: initial report. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 137: 110194.
18. Lawlor CM, Dombrowski ND, Nuss RC, et al. Laryngeal web in the pediatric population: evaluation and management. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 162: 234-40.
19. Miller BJ, Abdelhamid A, Karagama Y. Applications of office-based 445 nm blue laser transnasal flexible laser surgery: a case series and review of practice. *Ear Nose Throat J* 2021; 100 (1 Suppl): 1055-12S.
20. Hung WC, Lo WC, Fang KM, et al. Longitudinal voice outcomes following serial potassium titanyl phosphate laser procedures for recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2021; 130: 363-9.
21. Hao F, Yue L, Yin X, et al. Low-temperature radiofrequency coblation reduces treatment interval and post-operative pain of laryngotracheal recurrent respiratory papillomatosis. *Biosci Rep* 2020; 40: BSR20192005.
22. Rey Caro EP, Rey Caro DG, Rey Caro EA. High radiofrequency surgery and chromoendoscopy: a novel surgical technique for the treatment of respiratory papillomatosis. *J Voice* 2020. doi: 10.1016/j.jvoice.2020.03.021.
23. Eigsti RL, Bayan SL, Robinson RA, Hoffman HT. Histologic effect of the potassium-titanyl phosphorous laser on laryngeal papilloma. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2019; 4: 323-7.
24. Ostrander BT, Yu V, Vahabzadeh-Hagh A. Bilateral vocal fold granuloma and anterior glottic web after papilloma excision. *Ear Nose Throat J* 2021. doi: 10.1177/01455613211012112.
25. Lawlor C, Balakrishnan K, Bottero S, et al.; International Pediatric Otolaryngology Group (IPOG). Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis consensus recommendations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 128: 109697.
26. Scatolini ML, Labeledz G, Cocciaaglia A, et al. Laryngeal sequelae secondary to surgical treatment for recurrent respiratory papillomatosis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2020; 130: 109815.
27. Hantzakos A, Dikkers FG, Giovanni A, et al. Vocal fold scars: a common classification proposal by the American Laryngological Association and European Laryngological Society. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2019; 276: 2289-92.
28. Medeiros N, Castro MEM, van Lith-Bijl JT, Desuter GRR. A systematic review on surgical treatments for sulcus vocalis and vocal fold scar. *Laryngoscope* 2021. doi: 10.1002/lary.29665.
29. Hirano S, Sugiyama Y, Kaneko M, et al. Intracordal injection of basic fibroblast growth factor in 100 cases of vocal fold atrophy and scar. *Laryngoscope* 2021; 131: 2059-64.
30. Woo P, Murry T. Short-term voice improvement after repeated office-based platelet-rich plasma PRP injection in patients with vocal fold scar, sulcus, and atrophy. *J Voice* 2021. doi: 10.1016/j.jvoice.2021.02.022.
31. Bhatt NK, Gao WZ, Timmons Sund L, et al. Platelet-rich plasma for vocal fold scar: a preliminary report of concept. *J Voice* 2021. doi: 10.1016/j.jvoice.2020.12.040.
32. Suresh A, Balouch B, Martha VV, Sataloff RT. Laryngeal applications of platelet rich plasma and platelet poor plasma: a systematic review. *J Voice* 2021. doi: 10.1016/j.jvoice.2021.07.007.
33. Allen J. Effects of corticosteroids vs halofuginone on vocal fold wound healing in an ovine model. *Laryngoscope Investig Otolaryngol* 2021; 6: 786-93.
34. Bouhabel S, Park S, Kolosova K, et al. Functional analysis of injectable substance treatment on surgically injured rabbit vocal folds. *J Voice* 2021. doi: 10.1016/j.jvoice.2021.06.001.



35. Park SJ, Choi H, Kim JH, Kim CS. Antifibrotic effects of eupatilin on TGF- β 1-treated human vocal fold fibroblasts. *PLoS One* 2021; 16: e0249041.
36. Ban MJ, Park JH, Kim JW, et al. The efficacy of fibroblast growth factor for the treatment of chronic vocal fold scarring: from animal model to clinical application. *Clin Exp Otorhinolaryngol* 2017; 10: 349-56.
37. Hertegård S, LeBlanc K. Treatment of vocal fold scarring with autologous bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells-first phase I/II human clinical study: commentary to response. *Stem Cell Res Ther* 2020; 11: 235.
38. Svistushkin MV, Kotova SL, Shekhter AB, et al. Collagen fibrillar structures in vocal fold scarring and repair using stem cell therapy: a detailed histological, immunohistochemical and atomic force microscopy study. *J Microsc* 2019; 274: 55-68.
39. Bartlett RS, Guille JT, Chen X, et al. Mesenchymal stromal cell injection promotes vocal fold scar repair without long-term engraftment. *Cytherapy* 2016; 18: 1284-96.
40. Wingstrand VL, Grønhijs Larsen C, Jensen DH, et al. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of vocal fold scarring: a systematic review of preclinical studies. *PLoS One* 2016; 11: e0162349.
41. Hirano S, Kawamoto A, Tateya I, et al. A phase I/II exploratory clinical trial for intracordal injection of recombinant hepatocyte growth factor for vocal fold scar and sulcus. *J Tissue Eng Regen Med* 2018; 12: 1031-8.
42. Landa M, Ninchritz E, Álvarez L, et al. Autologous tragal perichondrium graft for vocal fold scar and sulcus vocalis. *J Voice* 2021. doi: 10.1016/j.jvoice.2020.08.024.
43. Karle WE, Helman SN, Cooper A, et al. Temporalis fascia transplantation for sulcus vocalis and vocal fold scar: long-term outcomes. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2018; 127: 223-8.
44. Lahav Y, Malka-Yosef L, Shapira-Galitz Y, et al. Vocal fold fat augmentation for atrophy, scarring, and unilateral paralysis: long-term functional outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2021; 164: 631-8.
45. Salmerón-González E, García-Vilariño E, López-Carratalá I, et al. Augmentation of scarred vocal folds with centrifuged and emulsified autologous fat grafts. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 163: 1226-31.
46. Cantarella G, Mazzola RF. Management of vocal fold scars by concurrent nanofat and microfat grafting. *J Craniofac Surg* 2019; 30: 692-5.
47. Mattei A, Bertrand B, Jouve E, et al. Feasibility of first injection of autologous adipose tissue-derived stromal vascular fraction in human scarred vocal folds: a nonrandomized controlled trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2020; 146: 355-63.
48. King RE, Lau HK, Zhang H, et al. Biocompatibility and viscoelastic properties of injectable resilin-like polypeptide and hyaluronan hybrid hydrogels in rabbit vocal folds. *Regen Eng Transl Med* 2019; 5: 373-86.
49. Zhang C, Wang J, Chou A, et al. Photodynamic therapy induces antifibrotic alterations in primary human vocal fold fibroblasts. *Laryngoscope* 2018; 128: E323-31.
50. Zhang C, Wang J, Chou A, et al. Photodynamic therapy induces antifibrotic alterations in primary human vocal fold fibroblasts. *Laryngoscope* 2018; 128: E323-31.
51. Andrus L, Mau T, Ben-Yakar A. Scattering properties and femtosecond laser ablation thresholds of human and canine vocal folds at 776-nm wavelength. *J Biomed Opt* 2019; 24: 085005.

Adres do korespondencji:

Joanna Witkiewicz
 Klinika Otolaryngologii i Onkologii Laryngologicznej
 Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
 ul. Przybyszewskiego 49
 60-355 Poznań
 e-mail: otosk2@ump.edu.pl

