

# Laringeal Papillomatozisde Adjuvan Cidofovir Enjeksiyonu<sup>†</sup>

## Adjuvant Cidofovir Injection for Laryngeal Papillomatosis

\*Dr. Gürsel DURSUN, \*Dr. Kürşat GÖKCAN, \*\*Dr. Özgür KEMAL

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB ABD, Ankara

\*\*Diyarbakır Devlet Hastanesi, KBB Kliniği, Diyarbakır

---

### ÖZET

---

Rekürren respiratuar papillomatosis çocuklarda en sık görülen benign larenks neoplasmıdır. Benign bir hastalık olmasına rağmen, havayollarına yayılım ve rekürrensler nedeni ile hastalığın tedavisi güçtür ve morbid sonuçlar doğurabilir. Tedavide birçok yöntem denenmiş olup, hiçbirisi tek başına etkili değildir. Bu yazıda transoral endoskopik CO2 lazer rezeksiyonu ile eş zamanlı intralezyoner cidofovir enjeksiyonu kullanılarak tedavi edilen bir çocuk olgu ele alınmaktadır. Tedavi sonuçları güncel literatür ile tartışılmaktadır.

#### *Anahtar sözcükler*

*Papillom, cidofovir, lazer cerrahi*

---

### ABSTRACT

---

Recurrent respiratory papillomatosis is the most common benign neoplasm in children. Despite its benign histology, it has potentially morbid consequences and is often difficult to treat because of its tendency to recur and spread throughout the respiratory tract. Several treatment modalities have been used, however, none of them alone were found to be effective. In this study we report a child, treated with intralesional cidofovir injection combined with transoral endoscopic CO2 laser surgery. Treatment results are discussed with current literature.

#### *Key Words:*

*Papilloma, cidofovir, laser surgery*

<sup>†</sup>Çalışmanın ilk sonuçları 29. Türk Ulusal KBB ve BBC Kongresi, 26-31.5.2007, Antalya'da poster olarak sunulmuştur.

Çalışmanın Dergiye Ulaştığı Tarih: **17.04.2007** Çalışmanın Basıma Kabul Edildiği Tarih: **04.09.2007**

≈

Yazışma Adresi

Dr. M. Kürşat GÖKCAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, KBB Anabilim Dalı, Samanpazarı/ANKARA

E-posta: gokcan@diyalup.ankara.edu.tr, kgokcan@yahoo.com

## GİRİŞ

**R**ekürren respiratuar papillomatozis (RRP) tüm solunum yolunu tutabilen ve solunum yollarında ekzofitik lezyonlara yol açan viral bir hastalıktır. Hastalığın etiyojisinde Human Papilloma Virus (HPV) rol almaktadır. RRP'de en sık HPV tip 6 ve 11 nadiren de tip 16 etkindir. RRP benign bir hastalık olmasına karşın, havayolu obstrüksiyonu, distal havayollarına yayılım, yassı hücreli kanser gelişimi gibi riskler içermesi nedeniyle etkin şekilde tedavi edilmezse ölümcül olabilmektedir.<sup>1</sup>

Hastalık 12 yaşından küçüklerde juvenil rekürren respiratuar papillomatozis (JRRP), 12 yaşından büyüklerde ise erişkin rekürren respiratuar papillomatozis (ERRP) olarak adlandırılır. JRRP 3-4 yaşlarında, erişkin formu ise hayatın üçüncü dekadında pik yapar.<sup>2</sup> Hastalık çocuklarda en sık larenksi tutar ve çocukluk çağında larenksin en sık görülen benign tümördür.<sup>3,4</sup>

Tedavide tek başına etkisi kanıtlanmış bir yöntem yoktur.<sup>1</sup> Uygulanan standart tedavi lezyonların lazerle karbonizasyonu veya keskin diseksiyonla eksizyonudur. Hastalığın nüks etme olasılığının yüksek olması nedeniyle, tekrarlayan cerrahlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durum özellikle çocuklarda anestezi ve cerrahiye bağlı riskleri de beraberinde getirir ve larengotrakeal skar ve stenoz gelişimine yol açabilir. Bu nedenle nüks olasılığını ve tekrarlayan cerrahi gereksinimini azaltmak, kür oranını artırmak için bugüne kadar fototerapi, indol-3-karbinol ve interferon gibi birçok tedavi alternatif olarak kullanılmıştır. Ancak yapılan kontrollü prospektif çalışmalarda hiçbir alternatif tedavinin etkinliği tam olarak ispatlanamamıştır.<sup>4</sup> Son yıllarda tıbbi literatürde intralezyoner olarak (S-1-3-Hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine (HPMPC, Cidofovir, Vistide®) uygulanmasının hastalığın seyrini olumlu etkilediğine ve cerrahiye olan ihtiyacı azalttığına dair yayınlar mevcuttur.<sup>1,4-7</sup>

Bu yazıda RRP tedavisinde CO<sub>2</sub> lazer cerrahisi ile eş zamanlı lokal cidofovir enjeksiyonuyla başarı elde ettiğimiz bir JRRP olgusu, tedavideki güncel görüşler ile derlenerek tartışılacaktır.

## OLGU SUNUMU

Kliniğimize 6 yaşında kız çocuğu 3 aydır süren ses kısıklığı ve seste kabalaşma yakınması ile başvurdu. Hastanın öyküsünde ses kısıklığını açıklayacak etiyolojik faktör bulunamadı.

Hasta videolarenoskopik ve fleksibl endoskopi ile yapılan fizik muayeneleri tolere edemedi. Bunun üzerine tanı amacı ile direkt larenoskopik uygulandı. Direkt larenoskopide larenkste sol ağırlıklı olmak üzere glottik ve supraglottik alanda, vokal kordları ve band ventrikülleri tutan, ventriküle uzanan bilateral yaygın polipoid kitle izlendi (Resim 1). Lezyondan alınan biyopsi sonucu "laringeal papillomatosis" olarak rapor edildi.

Hastanın larenksinde mevcut olan papillomlar Derkay'ın evreleme sistemine göre evrelendi ve total skor 10 bulundu (Tablo 1).<sup>8</sup>

Laringeal papillomatozis tanısı aldıktan sonra öyküsü derinleştirilen hastanın 32 yaşındaki sağlıklı annenin ilk gebeliğinden olduğu ve normal spontan vajinal yolla doğduğu, doğum sırasında ve süt çocukluğu döneminde herhangi bir sorun yaşanmadığı, ailede benzer yakınmaları bulunan herhangi bir çocuk bulunmadığı öğrenildi.

Bu bulgular ışığında hastanın ailesi bilgilendirilip tedavi alternatifleri sunuldu ve lokal cidofovir enjeksiyonu için onam alındı. Hastaya 2004-2006 tarihleri arasında 12 defa genel anestezi altında süspanسیون mikrolarenoskopik ile girişimde bulunuldu.

Ameliyatlar sırasında vokal kordlarda oluşabilecek skatrislerin önüne geçmek ve kordların vibratuar fonksiyonlarını korumak amacı ile vokal kordların serbest kenarında bulunan papillomlar CO<sub>2</sub> lazer yerine soğuk cerrahi ile eksize edildi. Lateral yüzdekiler ve supraglottik papillomlar ise CO<sub>2</sub> lazer cihazı (Lumenis 30C, Lumenis, Yoknaem, İsrail), 0.4 mm spot büyüklüğünde, 1-3 Watt 0.1 sn fasıllı modda kullanılarak eksize edildi. Ardından papillomların temizlendiği alanlara ve çevresindeki sağlıklı mukozalara 2,5 mg/ml dozunda,



Resim 1. Tedavi öncesi larenkste yaygın papillomlar.

**Tablo 1.** Derkay'ın evreleme sistemi.

1. Laringeal papillomatosis nedine ile yapılan son cerrahiden bu yane ne kadar süre geçti?.....
2. Son cerrahi müdahale dahil olmak üzere, son 1 yılda laringeal papillomatosis nedeni ile hasta kaç kez cerrahi geçirdi?
3. Hastanın şu anki ses kalitesini tanımlayın;  
Normal..... (0) Anormal..... (1) Afonik..... (2)
4. Hastanın stridoru var mı?  
Yok..... (0) Aktivite ile var.... (1) İstirahatte var.... (2)
5. Cerrahiye olan ihtiyacı tanımlayınız?  
Programlı... (0) Elektif... (1) Acil... (2) Çok acil... (3)
5. Hastanın solunum sınırlarını tanımlayınız.  
Yok... (0) Hafif... (1) Orta... (2) Şiddetli... (3) Çok şiddetli... (4)

Aşağıdaki her alan için skorum 0 = yok, 1 = yüzeysel lezyon,  
2 = kabarmış lezyon, 3 = kabarıklık lezyon

**Larinks:**

Epiglot: Lingual yüz..... Laryngeal yüz.....

Arioepiglottik fold: Sağ..... Sol.....

Band ventriküller: Sağ..... Sol.....

Vokal kordlar: Sağ..... Sol.....

Anterior komissür.....

Posterior komissür.....

**Trakea**

Üst 1/3.....

Orta 1/3.....

Alt 1/3.....

Bronşlar: Sağ..... Sol.....

Peristomal bölge

**Diğer**

Burun.....

Damak.....

Farenks.....

Özofagus.....

Akciğerler.....

Diğer.....

**Total Skor.....**

total doz 5mg/kg'ı geçmeyecek şekilde cidofovir enjeksiyonu yapıldı. Cerrahiler ilk 6 ay, ayda bir, sonra bir yıl boyunca üç ayda bir, sonrasında altı ayda bir, iki kez olmak üzere toplam 12 defa tekrarlandı. Son 2 kez yapılan enjeksiyonda larenkste ameliyat mikroskobu ile görülebilecek boyutta papillom görülmemesi üzerine hasta remisyonda kabul edildi. Hasta halen son enjeksiyonu takiben 12 ayında nüksüz olarak izlenmektedir.

**TARTIŞMA**

RRP solunum yolları mukozasını tutan viral bir hastalıktır. Etken Papova virus familyasından Human Papilloma Virus tip 6, 11 ve 16'dır. Bütün benign

laringeal tümörlerin %84'ünü oluşturur.<sup>9</sup> Amerika Birleşik Devletleri (ABD) sağlık istatistiklerine göre toplumda görülme sıklığı çocuklarda 100 000'de 4.3, erişkinlerde 100 000'de 1.8'dir.<sup>10</sup> Dolayısıyla ABD'de her yıl 1500-2500 çocuk RRP tanısı almaktadır. Ülkemize ait laringeal papillomatosis insidansı bilinmemektedir. Kliniğimizde 1996-2006 tarihleri arasında benign laringeal patolojilere bağlı olarak disfoni tanısı alan 1215 olgunun 31'ini (%2,55) RRP oluşturmaktadır.

Juvenil RRP, çocuklarda en sık görülen benign larenks hastalığıdır ve ses kısıklığının en sık ikinci nedenidir. Vajinal doğum, ilk çocuk, genç anne hastalık için risk faktörleridir. Hastalığa yakalanan çocukların annelerinde %50 oranında HPV virüsüne rastlanmıştır. Ancak hastalığın geçiş yolu kesin olarak belirlenememiştir. Bulgular doğum esnasında vajinadan kontaminasyon ile geçiş olduğunu düşündürmektedir. Özellikle ilk doğumda doğumun uzun sürmesi ile kontaminasyon riskinin arttığı belirtilmiştir. Olgumuz 6 yaşında tanı aldığında, 32 yaşındaki annenin ilk gebeliğinden olma tek çocuğuydu. Annenin tıbbi geçmişinde herhangi bir risk faktörü bulunmamaktaydı, vajinal papillomatosis yönünden yapılan tetkiklerde papillom saptanmadı.

RRP çoğunlukla larenksi tutmakla birlikte tüm hava yolunu tutabilir. JRRP hastalığında hekime en sık başvurma nedeni ses kısıklığıdır. Olgumuzda da ilk olarak ses kısıklığı ve seste kabalaşma fark edilmiştir. Hasta kliniğimize çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından verilen dekonjestif ve antienflamatuvar tedaviye yanıt alınmadığı için sevk edilmiştir. Progresyon gösteren ses kısıklığında, takipne, taşikardi, siyanoz varlığında, disfaji, kronik öksürük, tekrarlayan pnömoni gibi durumlarda RRP akılda tutulmalı ve larenks direkt veya indirekt larengoskopi ile görüntülenmelidir.

Evrelemede en sık Derkay'ın tanımladığı evrelendirme sistemi kullanılmaktadır.<sup>11</sup> Olgumuz tanı alındığında Derkay evreleme sistemine göre evre 10 iken tedaviye alındı. Amerika'da yapılan bir çoklu merkez çalışmasında, 603 JRRP'li hasta tedavi edilmiş, bunların içerisinde Derkay'a göre erken evredeki hastaların bir yıllık takiplerinde %74,2 oranında remisyona saptanmıştır. Dolayısı ile olgumuzdaki başarının tek başına lokal cidofovir kullanımına bağlı olduğunu söylemek güçtür. Ancak olgumuzda cidofovir tedavisi ile lezyonların erken gerilemesi ve remisyona kalıcı olması nedeniyle adjuvan cidofovir tedavisinin tedavi başarısını artırdığı görülmüştür.

Tedavide ilk seçenek cerrahidir. RRP'de cerrahinin amacı hastalığın ortadan kaldırılması, yeterli hava yolunun sağlanması, ses kalitesinin düzeltilmesi ve nükslerin

engellenerek morbiditenin azaltılmasıdır. Cerrahide amaç glottik ve subglottik stenoz, web oluşumu gibi komplikasyonlara yol açmadan hastalığı eradike etmektir. Bu amaçla en sık CO<sub>2</sub> lazer, soğuk cerrahi veya mikrodebrider kullanılmaktadır. Bu yöntemlerden günümüzde en etkin ve yaygın yöntem CO<sub>2</sub> lazerdir. Geçmişte kullanılan mikroforsepsle ablasyon, kriyoterapi, elektrokoagülasyon gibi yöntemler artık neredeyse tamamen yerini CO<sub>2</sub> lazer cerrahisine bırakmıştır.<sup>12</sup> Cerrahi sonrası başarı oranını artırmak, nüksleri engellemek ve tekrarlayan cerrahilerin komplikasyonlarından kaçınmak amacıyla 1980 yılından beri alfa-interferon, indol-3-karbinol, retinoik asit ve ribavirin gibi lokal veya sistemik çeşitli adjuvan tedaviler denenmiştir.<sup>11</sup> Ancak bu tedaviler kısmen yan etkileri, kısmen de başarı oranlarının düşüklüğü nedeniyle yaygın olarak kullanılmamaktadır.

Bütün bu adjuvan tedavi seçenekleri içinde günümüzde en başarılı kabul edileni cerrahi ile eşzamanlı lokal cidofovir enjeksiyonudur.<sup>1</sup> Cidofovir bir sitozin nükleotit analogudur. Hücreye girdikten sonra fosforilasyona uğrayarak aktif metaboliti olan cidofovir difosfata dönüşür. Cidofovir difosfat viral DNA polimerazı inhibe ederek DNA virüslerine karşı etkir. Hücre içi etkinliği yaklaşık 65 saat sürer. Bu durum aralıklı dozlarla uygulansa dahi etkisinin devamını sağlar. Cidofovir esas olarak AIDS'li hastaların CMV enfeksiyonlarında endikedir. Lokal kullanımında hiçbir yan etki bildirilmeyen ilacın, sistemik kullanımında, proteinüri, böbrek yetmezliği ve nötropeni gibi yan etkiler olabilmektedir. Maksimum intravenöz dozu 5 mg/kg'dır. Lezyon içine lokal olarak ise 2,5-6,25 mg/ml dozunda enjekte edilebilir. İlacın lokal olarak uygulandığında etkin olması interferon gibi sistemik uygulanan ilaçlara göre yan etki potansiyelinin azlığı bakımından üstünlük sağlamaktadır. Diğer taraftan lokal uygulamanın ameliyathane şartlarında anestezi eşliğinde yapılması uygulama güçlüğüne yol açar. Bu da uygulama sıklığının artışı ile elde edilebilecek başarı oranının artışı önündeki en büyük engeldir. Aynı zamanda ilacın henüz ülkemizde temin edilememesi uygulama önündeki diğer bir engeldir.<sup>13,14</sup>

Kliniğimizde 1996 yılından bu güne 31 RRP'li hastaya CO<sub>2</sub> lazerle müdahale edilmiş olup literatürle uyumlu olarak %15 oranında tam remisyon elde edilmiştir.<sup>13</sup> Başarı oranımızı artırmak amacı ile 2004 yılından bu yana kliniğimize başvuran hastalarda mevcut papillomları eksize ettikten sonra cidofovir uygulaması yapmaktayız. Tedavi ve izlemleri devam eden hastaların içerisinde bu olgu, ilk olması ve elde edilen tedavi başarısının açık olması nedeniyle seçilerek sunulmuştur.

Sunduğumuz hastanın tanısının kliniğimizde konulması ve tedaviye ilk olarak tarafımızca başlanması hastanın detaylı takibine olanak sağlamıştır. Hastaya yapılan ilk cidofovir enjeksiyonundan sonra dramatik düzelme izlenmiştir. Hasta en son uygulamadan sonra 12 ay geçmesine rağmen nüksüz olarak izlenmektedir (Resim 2). Literatürde iki hafta aralıkla uygulama yapılmasının daha uzun aralıklarla cidofovir uygulaması yapılmasına oranla başarı şansını artıracağına dair yayınlar mevcuttur.<sup>5</sup>

Adjuvan cidofovir enjeksiyonu ile ilgili en geniş seri Chhetri ve ark.<sup>4</sup> tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada 5mg/ml dozunda intralezyoner cidofovir verilmiştir. Hastaların papillomları mevcutsa cidofovir ile eş zamanlı olarak cerrahi uygulanmıştır. Operasyonlar ilk sekiz hafta 2 hafta ara ile, ardından aralar birer hafta açılarak (ör: 9,13,18,24...) uygulanmıştır. Çalışma sonrasında hastaların cidofovir enjeksiyonu ile cerrahiye olan ihtiyacın azaldığı sonucuna varılmıştır.

Olgumuzda hasta uyumunu artırmak ve anestezi komplikasyonlarını en aza indirmek açısından ayda bir enjeksiyon yapılmıştır. Lokal cidofovir enjeksiyonu sıklığı ve sayısı konusunda literatürde düşünce birliği bulunmamaktadır. Dolayısıyla geniş olgu serilerinde enjeksiyon sıklığının tedavi başarısı ve toksisite riski açısından değerlendirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

## SONUÇ

RRP'de prognoz değişkendir. Hastalarda spontan gerileme, ilerleme veya malign transformasyon görülebilir. Spontan regresyonun puberteye kadar görülmediği unutulmamalıdır. Lokal adjuvan cidofovir enjeksiyonu-



Resim 2. Son uygulama sonrasında larenks.

nun prognostik değeri henüz prospektif randomize kontrollü bir çalışmada gösterilmemiştir. Yine ilaçla ilgili yan etki bilgisi ve uygulanma sıklığı konusunda henüz görüş birliği sağlanamamıştır. Hastalığın klinik seyrinin uzun olması, tek bir merkezde bir yılda istatistik anlam-

lılığa ulaşabilecek sayıda hasta bulunmaması nedeniyle, bu yazıda bir olguda elde ettiğimiz başarıyı sunarak, bu konuda birden fazla merkezde ortak prospektif randomize kontrollü çalışma yapılmasının gerekliliğini vurgulamak istedik.

#### KAYNAKLAR

1. Naimann A, Ceruse P, Coulombeau B, Froehlich P. Intralesional Cidofovir and surgical excision for laryngeal papillomatosis. *Laryngoscope* 2003;113:2174-81.
2. Bergler WF, Gotte K. Current advances in the basic research and clinical management of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2000;257:263-9.
3. Reeves WC, Ruparella SS, Swanson KI, Derkay CS, Marcus A, Unger ER. National registry for juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:976-82.
4. Chhetri DK, Shapiro NL. A scheduled protocol for the treatment of juvenile recurrent respiratory papillomatosis with intralesional cidofovir. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1081-5.
5. Naiman AN, Ayari S, Nicollas R, Landry G, Colombeau B, Froehlich P. Intermediate-term and long-term results after treatment by cidofovir and excision in juvenile laryngeal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115:667-72.
6. Pransky SM, Albright JT, Magit AE. Long-term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope* 2003;113:1583-7.
7. Akst LM, Lee W, Discolo C, Knott D, Younes A, Koltai PJ. Stepped-dose protocol of cidofovir therapy in recurrent respiratory papillomatosis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:841-6.
8. Derkay CS, Malis DJ, Zalzal G, Wiatrak BJ, Kashima HK, Coltrera MD. A staging system for assessing severity of disease and response to therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 1998;108:935-7.
9. Jones SR, Myers EN, Barnes L. Benign neoplasms of the larynx. *Otolaryngol Clin North Am* 1984;17:151.
10. Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1386.
11. Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2001;111:57-69.
12. Dursun G, Gökcan MK. KBB ve lazer. 1. Baskı. Ankara: CanteKin Matbaası; 2006. s.73-5.
13. Shehab N, Sweet BV, Hogikyan ND. Cidofovir for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis: a review of the literature. *Pharmacotherapy* 2005;25:977-89.
14. Armbruster C, Kreuzer A, Vorbach H, Huber M, Armbruster C. Successful treatment of severe respiratory papillomatosis with intravenous cidofovir and interferon alpha-2b. *Eur Respir J* 2001;17:830-1.