

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**“EFECTO DE LA INYECCIÓN INTRALESIONAL DE CIDOFOVIR EN PACIENTES CON
PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN OTORRINOLARINGOLOGÍA Y CIRUGÍA DE
CABEZA Y CUELLO**

PRESENTA

DRA. YURIA ABLANEDO TERRAZAS

ASESOR: DR. GUSTAVO REYES TERÁN

**CO-ASESOR Y PROFESOR TITULAR DEL CURSO: DR. ANTONIO SODA
MERHY**

MEXICO, D.F 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DEDICATORIA

A mis padres

AGRADECIMIENTOS

A Gustavo Reyes Terán

Al Dr. Antonio Soda Merhy por darme la oportunidad de ser parte de este excelente servicio.

A mis adscritos: Dr. Bernardo Dávila, Dr. Arturo Ramírez, Dra. Lisette Cristerna, Dr. Gabriel Tona, Dr. Alejandro Jiménez, Dr. Gerardo Bravo, Dra. María Lidia Sánchez, Dra. Carmen Tirado, Dra. Lisette Carranco por todas sus enseñanzas.

A mis amigos y compañeros de residencia

Al Dr. Mario Hernández Palestina, por enseñarme otras cosas además de medicina.

A Keo, Joel y Renán por ayudarme con la estadística y el procesamiento de las muestras.

INDICE

RESUMEN

1. MARCO TEORICO
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
3. DISEÑO
4. JUSTIFICACIÓN
5. HIPÓTESIS
6. OBJETIVOS
7. MATERIAL Y MÉTODOS
8. RESULTADOS
9. DISCUSIÓN
10. CONCLUSIONES
11. ANEXOS
12. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

La papilomatosis respiratoria recurrente juvenil (PRR) es la neoplasia benigna de laringe más frecuente. Es causada por el virus del papiloma humano (VPH). Las lesiones se localizan predominantemente en la laringe, sin embargo, puede afectar la tráquea, bronquios y pulmón en el 1% de los pacientes.

La PRR afecta principalmente niños menores de 5 años. Se caracteriza por alteraciones voz (disfonía) y datos de dificultad respiratoria por diferente grado de obstrucción de la vía aérea, por lo que los pacientes requieren múltiples cirugías anualmente. No existe hasta el momento un tratamiento único que haya mostrado efectividad para erradicar la enfermedad. Actualmente se utilizan las micropinzas para la resección repetida de las lesiones, sin embargo, el mal control de la enfermedad, así como las múltiples complicaciones de éstos métodos, han impulsado a los médicos a buscar otras alternativas de tratamiento.

Recientemente, se ha introducido un fármaco con efecto antiviral en el tratamiento de esta patología: el cidofovir, inicialmente utilizado por vía intravenosa en el manejo de la infección por citomegalovirus.

Nuestro objetivo es evaluar la eficacia de cidofovir intralesional en el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente, aplicándolo en 5 dosis mensuales, para así disminuir la tasa de recurrencia de la enfermedad en pacientes con una alta tasa de procedimientos quirúrgicos mensuales requeridos.

Los resultados obtenidos fueron que el cidofovir es eficaz en disminuir la tasa de recurrencia de la papilomatosis respiratoria recurrente juvenil severa ($p < 0.05$), y parece tener un mejor efecto si se aplica a edades tempranas, aunque se requieren ensayos clínicos para confirmar esto.

MARCO TEÓRICO

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es la neoplasia benigna de laringe más frecuente¹. En Estados Unidos se informan de 1,500 a 2,500 nuevos casos^{2,6} y se calcula una tasa de incidencia en niños de 4.3 por 100,000 habitantes^{1,3} en ese país. El promedio de procedimientos quirúrgicos por año en estos pacientes es de 4.4, lo que representa más de 10,000 cirugías anuales por la enfermedad³. Es causada por el virus del papiloma humano (VPH), un virus de ADN. Son aproximadamente 100 serotipos identificados hasta hoy¹⁵, si embargo cabe destacar a los tipos 6 y 11 como los más frecuentes y a los 16 y 18 como los de mayor potencial carcinogénico⁴.

El mecanismo de adquisición y transmisión de la enfermedad aún no se ha determinado⁹, aunque se ha mostrado que los niños de madres adolescentes primigestas infectadas obtenidos por vía vaginal tienen un mayor riesgo de contraer la enfermedad^{3,8}.

La PRR afecta principalmente dos grupos etarios: niños menores de 5 años y adultos de 18 a 30 años⁷. Según la edad de inicio de sus manifestaciones, se divide arbitrariamente en papilomatosis respiratoria recurrente juvenil, si se presenta antes de la adolescencia, y papilomatosis respiratoria recurrente del adulto⁸. Se caracteriza por disfonía y datos de dificultad respiratoria por diferente grado de obstrucción de la vía aérea¹⁰.

Las lesiones se localizan predominantemente en la laringe, en la unión de los epitelios escamoso y ciliado¹³ y los sitios más comúnmente afectados son las cuerdas vocales, seguidas de las bandas ventriculares, la subglotis y la epiglotis⁵. Sin embargo, puede afectar el árbol tráqueobronquial en el 2 a 5% de los casos y el parénquima pulmonar en el 1% de los pacientes⁶.

En 1998, Derkay y cols², propusieron un sistema de estadificación de la enfermedad para indicar su gravedad y la respuesta al tratamiento. Esta escala considera el tiempo transcurrido entre un procedimiento y otro, el número de cirugías por año, el grado de disfonía, estridor y dificultad respiratoria, así como los sitios afectados y lo exofítico de las lesiones, entre otros aspectos (Ver Fig 1).

No existe hasta el momento un tratamiento único que haya mostrado efectividad para erradicar la enfermedad. En nuestro medio, actualmente se continúan resecaando las lesiones bajo visión microscópica con micropinzas. También se utilizan el láser de CO₂, el microdebridador y el bisturí frío para la excisión repetida de las lesiones¹⁰. Sin embargo, el mal control de la enfermedad, así como las múltiples complicaciones de éstos métodos (lesión permanente de la lámina propia o formación de sinequias), han impulsado a los médicos a buscar otras alternativas de tratamiento¹¹. En los últimos años se han usado otras terapias para inhibir el crecimiento de los papilomas (antimetabolitos, hormonas) o para mejorar la respuesta inmunológica (α -interferón). Según reportes de la Sociedad Americana de Otorrinolaringología Pediátrica del 2004, estos tratamientos se utilizaron en el 22% de los niños con PRR.

La necesidad de proveer a estos enfermos de una vía aérea artificial como la traqueostomía, es una situación que todo cirujano desea evitar, sin embargo, a pesar de los intentos por desarrollar nuevas formas de tratamiento, los índices de realización de traqueostomías en pacientes severamente afectados han permanecido constantes a lo largo del tiempo. Diversos autores muestran que de 5% a 60% en la década de los 80's, hasta un 14% en 2004 son sometidos a traqueostomía. También se ha descrito una relación directa entre la infección por el VPH serotipo 11 y la necesidad de realizar una traqueostomía³.

Recientemente, se ha introducido un fármaco con efecto antiviral en el tratamiento de esta patología: el cidofovir, inicialmente aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) para utilizarse por vía intravenosa en el manejo de la retinitis por citomegalovirus en pacientes con VIH¹⁰. El primer reporte del uso exitoso del cidofovir intralesional en la papilomatosis respiratoria recurrente apareció en 1998, realizado por Snoeck et al., logrando una mejoría significativa en 16 de 17 pacientes con la aplicación del medicamento a dosis de 2.5 mg/ml en intervalos de 2 semanas¹⁷. A partir de entonces han aparecido diferentes estudios donde resaltan el realizado por Bielamowicz y cols.⁹ en 2002 donde encontraron una remisión total de la enfermedad en los 13 pacientes adultos que participaron, tras la aplicación de un promedio de 6 inyecciones intralesionales mensuales de cidofovir, con un seguimiento de 1 año. Naiman y cols¹⁰ obtuvieron una respuesta significativa en el 96% de los 26 pacientes que participaron en su estudio (10 niños y 16 adultos) con una remisión total de la enfermedad en el 31%. En el 2003, Chhetri y cols¹¹ lograron disminuir la severidad de la enfermedad de 9.2 a 3.4 tras 2 semanas de la aplicación de 1mg/kg de cidofovir intralesional y una remisión completa en 2 de los 5 niños que participaron en su estudio con un seguimiento de 66 semanas. Estos son sólo algunos de las publicaciones que han aparecido en fechas recientes encontrando una adecuada respuesta de los pacientes al tratamiento, sin reportarse ningún efecto adverso sistémico o local.

El cidofovir es un análogo nucleótido de citosina que actúa como una prodroga que se convierte dentro de la célula en 3 metabolitos: monofosfato, difosfato y fosfato colina. Su efecto antiviral resulta de la inhibición selectiva de la DNA polimerasa viral por el metabolito difosfato, actuando como un inhibidor competitivo o un sustrato alternativo de la enzima¹².

La dosis recomendada actualmente por la FDA para la administración intravenosa del medicamento para el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus es de 5 mg/Kg. Los estudios farmacocinéticos del cidofovir se han centrado principalmente en la vía parenteral y muestran un perfil independiente de la dosis, es decir, no existe una relación directamente proporcional entre la dosis administrada y la toxicidad producida al individuo.

Naiman y cols¹² realizaron mediciones de los niveles de cidofovir en plasma después de su inyección intralesional, encontrando una relación lineal entre la cantidad del medicamento medible en sangre y la dosis administrada en los pacientes pediátricos. Por otra parte, en los adultos se encontró un patrón impredecible de la concentración sérica medida a los 10 y 45 minutos posterior a su inyección en las lesiones papilomatosas, por lo que los autores recomiendan el uso de una dosis menor a la recomendada por la FDA para su administración intravenosa, así como un monitoreo estrecho de la función renal en estos pacientes.

Los efectos adversos del cidofovir cuando se administra por vía intravenosa son neutropenia y nefrotoxicidad¹⁴, caracterizada por disfunción tubular, proteinuria, glucosuria, poliuria y aumento de los niveles de bicarbonato urinario y creatinina sérica.

El primer reporte sobre el efecto carcinogénico del cidofovir in vivo provino de un estudio realizado en ratas, en donde se produjo adenocarcinoma de mama en ratas hembras y carcinoma de glándulas de Zymbal en machos cuando se utilizó en 26 dosis semanales subcutáneas recomendadas para el tratamiento de retinitis por citomegalovirus¹⁶. Sin embargo, estudios similares realizados en monos no mostraron degeneración maligna⁴. Cabe mencionar también la publicación del caso una mujer con papilomatosis respiratoria y displasia leve que recibió tratamiento con cidofovir intralesional y progresó a displasia moderada⁴. Es bien conocido que el VPH puede

producir una transformación maligna del epitelio laríngeo, sin embargo no es posible descartar la progresión de la displasia con el uso del medicamento. Hasta ahora no se han reportado casos en humanos en los que el uso del cidofovir se asocie definitivamente a la aparición de neoplasias malignas⁴.

A pesar de ser una patología que vemos con cierta regularidad en los principales centros de referencia, no hay en nuestro país, publicaciones sobre el uso de cidofovir para el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es el efecto de cidofovir intralesional sobre la tasa de recurrencia anual de la PRR en los pacientes PRR y una tasa alta de recurrencia?

DISEÑO

Observacional, abierto, prospectivo, longitudinal.

JUSTIFICACIÓN

La papilomatosis respiratoria recurrente juvenil es una causa de gran morbilidad. El tratamiento se limita a la resección de las lesiones para asegurar la vía aérea y, en algunos casos, a la administración de tratamientos coadyuvantes que provocan múltiples efectos adversos. Los enfermos se someten a múltiples cirugías y largos periodos de hospitalización, lo que se refleja en un detrimento en su calidad de vida, y representan, además, altos costos para las instituciones de salud. Por tanto, la PRR requiere de la búsqueda de nuevas estrategias de tratamiento que favorezcan su mejor y mayor control.

HIPÓTESIS

La administración intralesional de cidofovir disminuye significativamente la recurrencia de PRR que requiere de tratamientos quirúrgicos.

OBJETIVOS

Evaluar la eficacia de cidofovir intralesional en el tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente juvenil.

MATERIAL Y MÉTODOS

1.1 UNIVERSO DE ESTUDIO

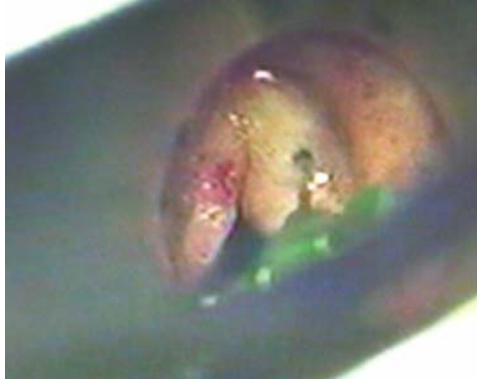
Se obtendrá consentimiento informado de cada paciente involucrado en el protocolo.

Se aplicará el cuestionario para la estadificación de papilomatosis laríngea recurrente a pacientes con el mismo diagnóstico que sean sometidos a microlaringoscopia directa con resección de papilomas y aplicación de cidofovir intralesional.

Se realizará mensualmente microlaringoscopia directa a todos los pacientes y broncoscopia en los casos con afección al árbol traqueobronquial, con resección de las lesiones papilomatosas con micropinzas. Se aplicará posteriormente cidofovir intralesional disuelto en solución isotónica de cloruro de sodio a una concentración de 5 mg/mL con una aguja 25 Fr. El volumen inyectado dependerá de las necesidades de cada caso, sin sobrepasar la dosis máxima recomendada por la FDA de 5mg/kg.

Se aplicará cidofovir en 5 ocasiones con un intervalo de 4 a 8 semanas entre cada aplicación.

Se realizarán química sanguínea, biometría hemática completa y examen general de orina a todos los pacientes al inicio del protocolo y en forma subsecuente.



1.2 TAMAÑO DE LA MUESTRA

6 pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente juvenil severa.

1.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

1.3.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente juvenil, comprobado por análisis histopatológico.
2. Pacientes en los cuales se haya determinado el serotipo del VPH causante de su enfermedad.
3. Pacientes con antecedente de 4 o más procedimientos quirúrgicos/año de resección de papilomas.
4. Pacientes que hayan firmado la carta de consentimiento informado.

1.3.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes con antecedente de enfermedad renal.
2. Pacientes que estén utilizando alguna terapia coadyuvante un mes previo al inicio del protocolo.

1.3.3 Criterios de eliminación

Pacientes que presenten datos de toxicidad por cidofovir.

1.4 VARIABLES

1.5 PARÁMETROS DE MEDICIÓN

- Variables dependientes: Disminución en el número de tratamientos quirúrgicos anuales requeridos por los pacientes.
- Variable independiente: Administración de cidofovir intralesional.
- Variables confusoras: Tratamiento quirúrgico simultáneo.

RESULTADOS

Se incluyeron 6 pacientes con papilomatosis respiratoria recurrente juvenil (4 niños y 2 niñas) que acudieron al Servicio de Otorrinolaringología del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias en el periodo de diciembre del 2005 a julio del 2007. Las características de los pacientes se resumen en la tabla 1.

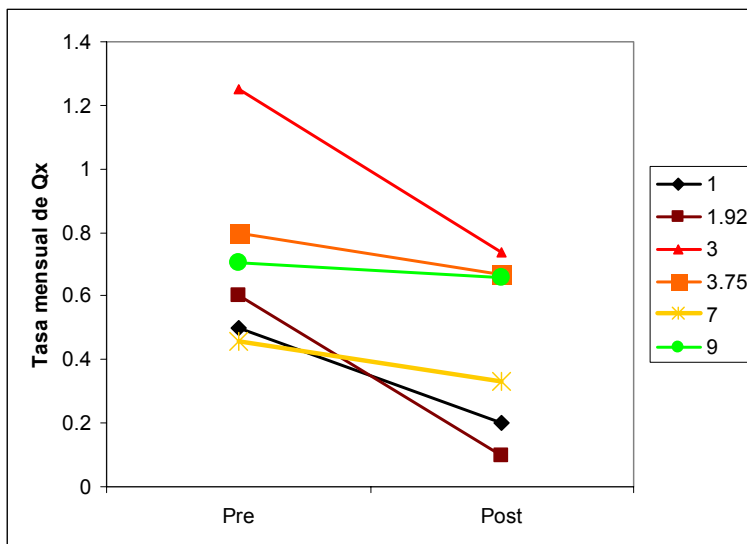
El promedio de edad de los pacientes fue de 4.2 años, con un rango de 1 a 9 años; y el promedio de inicio de la enfermedad fue de 1.67 años (rango de 6 meses a 3 años). Todos los pacientes presentaban enfermedad severa, con un promedio de recurrencia de 8.62 cirugías por año. El paciente B presentaba afección traqueobronquial, por lo que se realizó broncoscopia simultáneamente y se inyectó cidofovir intralesional en el epitelio traqueal y bronquial. El paciente A presentaba afección de árbol traqueobronquial y parénquima pulmonar, con presencia de lesiones quísticas de predominio apical; también en él se aplicó el medicamento a nivel traqueobronquial.

El intervalo entre el inicio de la enfermedad y la aplicación de cidofovir fue en promedio de 2.61 años (rango 5 meses a 7 años). El paciente A tenía antecedente de aplicación de interferon alfa 2 años previos al inicio del protocolo, sin mejoría.

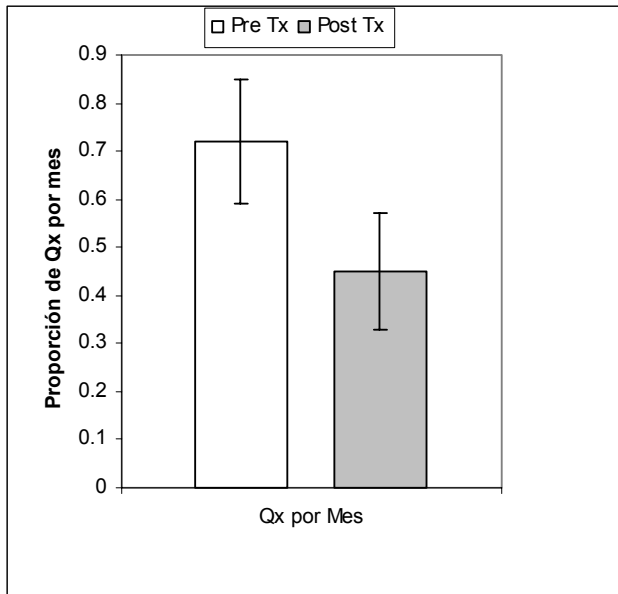
En todos los pacientes se confirmó el diagnóstico de papilomatosis respiratoria con estudio histopatológico, y todas las lesiones reseçadas en las cirugías subsecuentes se enviaron al servicio de Patología para su estudio. Cinco de los seis pacientes presentaron infección por el virus del papiloma humano (VPH) genotipo 11. En una paciente no fue posible determinar el genotipo debido a que a partir de la primera resección de papilomas no volvió a presentar lesiones.

Dos de los seis pacientes presentaron resolución completa de las lesiones a 9.7 y 6 meses de seguimiento respectivamente. La primer paciente no volvió a presentar lesiones papilomatosas posterior a la primera aplicación de cidofovir intralesional. La paciente E requirió sólo un procedimiento quirúrgico en un periodo de 6 meses.

Todos los pacientes presentaron una disminución en la tasa mensual de cirugías, con una media inicial de 0.71 cirugías por mes a un valor final de 0.44 cirugías/mes. El valor de p fue estadísticamente significativo ($p = 0.02$) aplicando la prueba estadística de t d Student para media de 2 pruebas emparejadas (Ver gráficas 1 y 2)

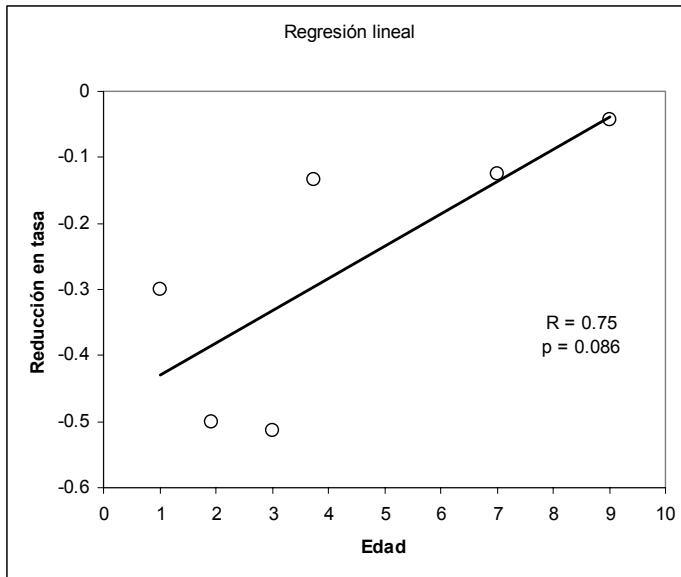


Gráfica 1



Gráfica 2

Se realizó análisis multivariado para determinar si existía correlación entre la edad de aplicación del cidofovir y la disminución en la tasa de recurrencia (Ver gráfica 3). Aunque la prueba no fue estadísticamente significativa ($p = 0.086$), se encontró una $R = 0.75$, lo que indica que probablemente no hubo significancia estadística por la n pequeña. Sin embargo, como se ilustra en la gráfica 1, la tendencia obtenida fue que a menor edad de los pacientes, es mayor la eficacia del medicamento en disminuir los procedimientos quirúrgicos requeridos anualmente.



Gráfica 3

Ninguno de los pacientes presentó datos de toxicidad por cidofovir, confirmado por química sanguínea y biometría hemática de control. Así mismo, no se requirió realizar traqueostomía en ningún caso.

En el paciente D se reportó displasia moderada durante la 4ª aplicación de cidofovir. Inmediatamente se decidió suspender el tratamiento y se revisaron las laminillas encontrando cambios en el núcleo celular caracterizados por condensación de la cromatina, sin presencia de mitosis atípicas u otros datos de malignidad. Se confirmó que no se trataba de displasia, si no de cambios nucleares reversibles secundarios al uso del medicamento. Las muestras de papilomas analizadas posteriormente no mostraron estos cambios y se describieron únicamente como papilomas laríngeos sin displasia.

CONCLUSIONES

1. El cidofovir intralesional es un medicamento eficaz en disminuir la recurrencia de la papilomatosis respiratoria recurrente juvenil severa.
2. El cidofovir intralesional parece tener un mejor efecto si se aplica a edades tempranas, aunque se requieren más estudios para confirmar esto.
3. Se requieren de ensayos clínicos aleatorizados que confirmen la eficacia y seguridad del medicamento, así como la dosis y concentración óptimas, número de aplicaciones e intervalo entre cada una de ellas.

Figura 1. SISTEMA DE ESTADIFICACIÓN PARA PAPILOMATOSIS RESPIRATORIA RECURRENTE (DERKAY²)

Iniciales del paciente: Día de la cirugía: Cirujano:

1. ¿Cuánto tiempo ha pasado desde la última cirugía?

Días: Semanas: Meses: Años:

No sabe: Primera cirugía:

2. Incluyendo la cirugía actual, ¿a cuántas cirugías por papilomatosis laríngea se ha sometido en los últimos 12 meses?

3. Describa la voz del paciente el día de hoy:

Normal (0) Anormal (1) Afónico(2)

4. Describa el estridor del paciente el día de hoy:

Ausente(0) Presente con actividad física(1) Presente en reposo(2)

5. Describa la urgencia de la intervención quirúrgica el día de hoy:

Programada(0) Electiva(1) Urgencia(2) Emergencia(3)

6. Describa la dificultad respiratoria del paciente el día de hoy:

Ninguna(0) Leve(1) Moderada(2) Severa(3) Extrema(4)

Total:

Para cada sitio, calificar con: 0 = ninguna, 1 = lesión superficial, 2 = Lesión elevada, 3 = lesión voluminosa.

Laringe:

Epiglotis cara lingual: cara laríngea:

Pliegues ariepiglóticos derecho: izquierdo:

Bandas ventriculares derecho: izquierdo:

Cuerdas vocales derecho: izquierdo:

Aritenoides derecho: izquierdo:

Comisura anterior:

Comisura posterior:

Subglotis:

Tráquea:

Tercio superior:

Tercio medio:

Tercio inferior:

Bronquios derecho: izquierdo:

Estoma de traqueostomía:

Otros:

Nariz:

Pulmón:

Paladar:

Otros:

Faringe:

Esófago:

Calificación total:

Tabla 1

	Sexo	Edad	VPH	# Qx/año previas	# Qx/mes previas	Intervalo Pre (sem)	Cantidad (5mg/mL)	# Qx posteriores	# Qx/mes post	Intervalo Post (semanas)	Seguimiento (meses)
--	------	------	-----	------------------	------------------	---------------------	-------------------	------------------	---------------	--------------------------	---------------------

E	M	1 año	11	6 (6/1)	0.5	8	7mL 7.5mL 0.4mL 4mL 7.5mL Total: 18.9	0	0.22	21	6 meses
F	F	7 años	11	5.5 (22/4)	0.45	9.4	1mL 10mL 1.5mL 8mL 4.5mL Total: 25mL	1 02/05/07	0.33	26	6 meses

BIBLIOGRAFÍA

1. Mandel D. Intralesional Cidofovir for Pediatric Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:1319-1323.
2. Derkay CS, et al. A Staging System for Assessing Severity of Disease and Response to Therapy in Recurrent Respiratory Papillomatosis. 1998; 108:935-937.
3. Schraff S. American Society of Pediatric Otolaryngology Members' Experience With Recurrent Respiratory Papillomatosis and the Use of Adjuvant Therapy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130:1039-1042.
4. Wemer R. Case of Progressive Dysplasia Concomitant With Intralesional Cidofovir Administration for Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(11):836-839.
5. Kashima H, et al. Sites of predilection in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102:580-583.
6. Dancey D, et al. Successful Treatment of Juvenile Laryngeal Papillomatosis-Related Multicystic Lung Disease With Cidofovir. *Chest* 2000;118(4): 1210-1212.
7. Johnson J, Rosen C. Benign laryngeal neoplasms in Diseases on the Larynx. *Arnold* 2000: 475-481.
8. Green G, Bauman N, Smith R. Juvenile-onset Recurrent Respiratory Papillomatosis in The Larynx. *Lippincott Williams & Wilkins* 2003: 479-489.
9. Bielamowicz S, et al. Intralesional Cidofovir Therapy for Laryngeal Papillomata in an Adult Cohort. *Laryngoscope* 2002; 112:696-699.

10. Naiman A, et al. Intralesional Cidofovir and Surgical Excision for Laryngeal Papillomatosis. *Laryngoscope* 2003; 113: 2173-2181.
11. Chhetri D, Shapiro N. A Scheduled Protocol for the Treatment of Juvenile Recurrent Respiratory Papillomatosis With Intralesional Cidofovir. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;129:1081-1085.
12. Naiman A, et al. Cidofovir Plasma Assays after Local Injection in Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope* 2004; 114:1151-1156.
13. Patel N, et al. STAT3 Activation in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:1043-1045.
14. Co J, Woo P. Serial Office-Based Intralesional Injection of Cidofovir in Adult-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2004; 113:859-862.
15. Derkay, C, Darrow D. Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006; 115(1): 1-11.
16. Inglis A. Cidofovir and the Black Box Warning. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2005; 114(11): 834-835.
17. Spiegel J, et al. Histopathologic Effects of Cidofovir on Cartilage. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005;133(5):666-671.
18. Derkay C. Task Force on Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1386-1391.
19. Armstrong L, et al. Initial Results From the National Registry for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:743-748.

20. Askt L, et al. Stepped-Dose Protocol of Cidofovir Therapy in Recurrent Respiratory Papillomatosis in Children. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003; 129: 841-846.
21. Naiman A, et al. Intermediate-Term and Long-Term Results After Treatment by Codofovir and Excision in Juvenile Laryngeal Papillomatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 2006; 115(9): 667-672.
22. Pransky S, Albright J, Magit A. Long-Term Follow-Up of Pediatric Recurrent Respiratory Papillomatosis Managed with Intralesional Cidofovir. Laryngoscope 2003; 113: 1583-1587.
23. Milczuk H. Intralesional cidofovir for the treatment of severe juvenile recurrent respiratory papilomatosis: Long-term results in 4 children. Otolaryngol Head Neck Surg 2003;128(6):788-794.