

## Moderní metody diagnostiky a léčby recidivující papilomatózy hrtanu

doc. MUDr. Karol Zeleník, Ph.D.

Klinika otorinolaryngologie a chirurgie hlavy a krku, LF OU a FN Ostrava

Recidivující papilomatóza hrtanu je benigní nádorové onemocnění hrtanu charakterizováno vznikem dlaždicobuněčných papilomů. Onemocnění postihuje děti i dospělé. Závažnost onemocnění spočívá v tom, že často recidivuje, nezřídka i několikrát ročně. Hlavní metodou léčby je chirurgické odstranění a někteří pacienti absolvují za život i několik desítek operací. Kromě toho papilomy a opakované operace negativně ovlivňují hlas a dýchání (tvorba jizev). Ve vzácných případech může dojít k maligní transformaci papilomů.

Na vzniku onemocnění se významně podílí nízké rizikové lidské papilomaviry (HPV) typu 6 nebo 11. HPV infikují vnímavé buňky přechodového epitelu, který se nachází v místě skvamo-kolumnární junkce. Vstup viru se děje přes mikrotraumata v epitelu, přes které se dostane k méně diferencovaným buňkám v oblasti bazální membrány, které jsou schopné proliferace. V nich dochází k replikaci virového genomu (přibližně 50 kopií na buňku) a transkripci časných virových genů E1 a E2, které replikaci virových genomů regulují. Výsledkem následných procesů je expanze buněk podobných buňkám v blízkosti bazální membrány do vyšších vrstev epitelu, zablokování apoptózy a urychlení množení buněk. Dochází k akumulaci dlaždicových buněk na povrchu epitelu. Vzhledem k tomu, že celý cyklus viru se odehrává nad bazální membránou a bez způsobení lýzy buněk, reakce imunitního systému je minimální.

Důležitým faktem je, že asymptomatické nosičství HPV je mnohem vyšší než prevalence papilomatózy. Musí tedy existovat další faktory, které ke vzniku papilomů přispívají. V případě, že by takové faktory byly detekovány, byla by další možnost jak vznik nebo recidivy papilomů ovlivnit. Dle námi provedených studií mohou vznik papilomatózy podporovat laryngofaryngeální reflux a infekce HSV-2 a EBV. Dále se předpokládá, že vznik papilomů ovlivňuje stav imunity a genetické faktory.

Hlavní léčebnou modalitou u pacientů s papilomatózou hrtanu je chirurgické odstranění. Papilomy vyrůstají z epitelu a nezřídka pokrývají podstatnou část hlasivek a supraglotické oblasti. Odstranění papilomů musí být co nejšetrnější, bez zasahování do podslizničních vrstev, aby nedošlo k jizvení. Proto se s výhodou využívají lasery (zejména CO<sub>2</sub>, KTP a TrueBlue laser). I přes šetrné odstranění papilomů však nelze při několika desítkách operací jizvení hlasivek zcela zabránit. V důsledku jizvení pak vznikají synechie přední části hlasivek se zhoršením dýchání, nebo dochází k jizvení hlasivek a neúplnému fonačnímu uzávěru se zhoršením kvality hlasu (chrapot, dyšnost). Zvětšením hlasivky její augmentací kalciumhydroxylapatitem nebo autologním tukem lze docílit zlepšení kvality hlasu, což jsme potvrdili i v naší studii.

Vzhledem k rizikům a následkům chirurgické léčby jsou zkoumány možnosti léčby papilomatózy nechirurgicky. Nejslibnější se jeví využití bevacizumabu (anti-VEGF), který lze aplikovat lokálně, nebo u závažných stavů (šíření do průdušnice a plic) celkově. Lokální aplikace je častější, využíváme ji i na našem pracovišti. V souvislosti s tím jsme jako první referovali o riziku vzniku pyogenních granulomů v průdušnici při lokální aplikaci bevacizumabu a současném použití tryskové ventilace. Jako další možnost adjuvantní léčby se zkoumá efekt očkování kvadrivalentní vakcínou proti HPV.

Současný a budoucí výzkum recidivující papilomatózy hrtanu se zaměřuje na vyšetření rizikových faktorů, vývoj šetrných laserů, efekt vakcinace a účinek více selektivních monoklonálních protilátek.

1. Formánek M, Jančatová D, Komínek P, Matoušek P, **Zeleník K**. Laryngopharyngeal reflux and herpes simplex virus type 2 are possible risk factors for adult-onset recurrent respiratory papillomatosis (prospective case-control study). Clin Otolaryngol. 2017;42(3):597-601. IF<sub>2017</sub> **2,696 (Q1)**
2. **Zeleník K**, Komínek P, Staníková L, Formánek M: Local bevacizumab treatment of juvenile-onset respiratory papillomatosis might induce multiple tracheal pyogenic granulomas. The Laryngoscope. 2021, vol. 131, no. 2, p. E518-E520. ISSN 0023-852X. eISSN 1531-4995. IF<sub>2021</sub> **2,970 (Q2)**
3. **Zeleník K**, Javorská Z, Taimrová R, Vrtková A, Hránková V, Tedla M, Lukáčová K, Lubojacký J, Formánek M, Komínek P. Association Between Inferior Turbinate Hypertrophy and Extraesophageal Reflux. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2022, vol. 148, no. 8, p. 773-778. IF<sub>2021</sub> **8,961 (Q1, D1, 1/43)**