

Artigo Original

Papilomatose Respiratória Recorrente: Perspectivas Atuais sobre Epidemiologia, Patogênese e Estratégias Terapêuticas Emergentes

Guilherme Simas do Amaral Catani ¹, Julia Ling Catani ^{2,*}, Maria Eduarda Carvalho Catani ³

¹ Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas, Curitiba, Paraná, Brasil.

² Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

³ Centro Universitário de Brusque (UNIFEBE), Brusque, Santa Catarina, Brasil.

* Correspondência: jlingcatani@gmail.com.

Resumo: A papilomatose respiratória recorrente (PRR) é uma doença benigna das vias aéreas, induzida pelos tipos 6 e 11 do HPV, caracterizada por recidivas frequentes que frequentemente exigem múltiplas cirurgias e impõem um impacto clínico e econômico significativo. Esta revisão narrativa sintetiza as evidências publicadas entre 2010 e 2025 sobre epidemiologia, patogênese, características clínicas e terapias, destacando avanços como o bevacizumabe, os inibidores de checkpoint imunológico e a terapia genética (PRGN-2012, anunciada para aprovação pela FDA sob o nome comercial Papzime-os™ em 14 de agosto de 2025). Uma busca estruturada nas bases PubMed, Scopus e Web of Science identificou 26 estudos (ensaios clínicos, coortes e revisões). Os principais achados incluem: a vacinação contra o HPV reduziu a incidência da PRR juvenil (JoRRP) em mais de 90% nas populações vacinadas (por exemplo, na Austrália). O bevacizumabe prolonga os intervalos livres de cirurgia (com taxa de resposta sistêmica de até 85%), enquanto o PRGN-2012 alcançou 51% de resposta completa (sem necessidade de cirurgia por ≥12 meses), com benefícios sustentados por mais de dois anos e eventos adversos leves, aguardando confirmação em publicações revisadas por pares. O INO-3107 reduziu a média de cirurgias de 4,1 para 0,9 em dois anos, com uma taxa de resposta global (ORR) de 86% no segundo ano. Adjuvantes tradicionais, como o cidofovir, permanecem relevantes em contextos com poucos recursos. Estratégias multimodais, combinando cirurgia, agentes antiangiogênicos e imunoterapia, apontam para uma mudança em direção à modificação da doença. O fortalecimento da vacinação e o avanço em pesquisas de biomarcadores são essenciais para o controle global da PRR.

Citação: Catani GSA, Catani JL, Catani MEC. Papilomatose Respiratória Recorrente: Perspectivas Atuais sobre Epidemiologia, Patogênese e Estratégias Terapêuticas Emergentes. Brazilian Journal of Clinical Medicine and Review. 2026;Jan-Dec;04(1): bjcmr45.

<https://doi.org/10.52600/2763-583X.bjcmr.2026.4.1.bjcmr45>

Recebido: 8 Outubro 2025

Aceito: 1 Novembro 2025

Publicado: 6 Novembro 2025

Palavras-chave: Papilomatose Respiratória Recorrente; HPV; Bevacizumabe; PRGN-2012; INO-3107; Vacinação contra HPV; Cidofovir.

1. Introdução

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) é a neoplasia benigna mais comum da laringe, causada predominantemente pelos tipos 6 e 11 do papilomavírus humano (HPV) [1]. Embora benigna, a doença pode seguir um curso agressivo, com recidivas frequentes, obstrução das vias aéreas e potencial transformação maligna [2]. A PRR ocorre em duas formas: a juvenil (JoRRP), que se manifesta na infância, e a adulta (AoRRP), que aparece mais tarde [3]. Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas e nas terapias adjuvantes, o manejo da doença continua desafiador, e as recidivas são comuns [4]. Recentemente, novas estratégias imunoterapêuticas, incluindo o bevacizumabe e a terapia genética PRGN-2012, têm mostrado resultados promissores [5]. O anúncio da aprovação do PRGN-2012 pela FDA em 14 de agosto de 2025 representa um marco terapêutico poten-



Copyright: This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC BY 4.0).

cial, sendo a primeira terapia sistêmica para PRR em adultos, ainda pendente de validação adicional [27].

2. Métodos

2.1 Seleção dos Casos

Esta revisão narrativa sintetiza as evidências recentes sobre a epidemiologia, patogênese, apresentação clínica e estratégias terapêuticas da papilomatose respiratória recorrente (PRR). Foi realizada uma busca estruturada na literatura nas bases PubMed, Scopus e Web of Science (de janeiro de 2010 a outubro de 2025), utilizando palavras-chave e descritores MeSH: "recurrent respiratory papillomatosis," "laryngeal papillomatosis," "HPV 6," "HPV 11," "bevacizumab," "anti-VEGF," "pembrolizumab," "immune checkpoint inhibitor," "PRGN-2012," "gene therapy," "HPV vaccination," e "treatment outcomes." O objetivo foi identificar estudos de alta qualidade sobre a carga da doença, os mecanismos relacionados ao HPV e os desfechos terapêuticos da PRR. Os estudos foram selecionados com base na relevância, e a qualidade foi avaliada de forma informal utilizando as ferramentas do Joanna Briggs Institute (JBI), priorizando evidências mais robustas, embora uma análise formal de risco de viés não tenha sido realizada, em conformidade com o delineamento de revisão narrativa. Apenas artigos em inglês e realizados em seres humanos foram incluídos. As referências dos artigos selecionados foram examinadas manualmente para identificar estudos adicionais relevantes.

Foram incluídos os estudos que descreviam a epidemiologia, patogênese, curso clínico ou manejo da PRR, ou que avaliavam os efeitos de cirurgia, adjuvantes farmacológicos, vacinação contra o HPV ou novas terapias sistêmicas emergentes. Os critérios de exclusão englobaram relatos de caso, editoriais, cartas sem dados primários, estudos com animais ou *in vitro*, e aqueles focados em doenças por HPV não laríngeas. Revisões narrativas foram incluídas para contextualizar tendências clínicas, enquanto relatórios regulatórios e translacionais foram incorporados para destacar os avanços terapêuticos (por exemplo, a aprovação do PRGN-2012).

Foram extraídos dados referentes ao desenho dos estudos, tamanho amostral, intervenções e desfechos, incluindo taxa de recorrência, intervalo livre de cirurgia, taxa de resposta e segurança. Uma tabela suplementar resume os 26 estudos incluídos (ver Tabela 1). Devido à heterogeneidade entre os delineamentos, adotou-se uma síntese narrativa dos resultados.

3. Resultados

A busca na literatura resultou em 1358 registros publicados entre 2010 e 2025. Após a remoção de duplicatas, 102 artigos únicos foram triados por título e resumo, e 40 foram avaliados na íntegra. No total, 26 estudos atenderam aos critérios de inclusão, compreendendo seis ensaios clínicos, oito estudos de coorte, cinco revisões sistemáticas, três revisões narrativas e quatro relatórios regulatórios ou translacionais (Tabela 1).

Tabela 1. Resumo dos estudos incluídos.

Estudo	Desenho	Principais Achados	Qualidade (JBI)
[1]	Revisão narrativa	Visão geral da epidemiologia, características clínicas e estratégias de manejo da PRR.	Moderada
[2]	Revisão narrativa	Discute os conceitos atuais no manejo da PRR, enfatizando os desafios cirúrgicos e a recorrência.	Moderada
[3]	Revisão narrativa	Revisa a epidemiologia, a patogênese e as perspectivas terapêuticas emergentes da PRR.	Moderada

ticas futuras da PRR.

[4]	Revisão narrativa	Descreve as indicações para cirurgia e terapias adjuvantes no manejo da PRR.	Moderada
[5]	Ensaio clínico de fase 1/2	Terapia gênica PRGN-2012: 51% de resposta completa (sem cirurgia por ≥ 12 meses), remissão duradoura >2 anos, eventos adversos leves.	Alta
[6]	Estudo de coorte	A vacinação contra HPV reduziu a incidência de JoRRP em >90% na Austrália; leve declínio em AoRRP (10–20%).	Alta
[7]	Estudo de coorte	Descreve a epidemiologia da AoRRP; remissão espontânea observada em 5–10%.	Moderada
[8]	Estudo de coorte	Relata incidência de PRR: 0,17–1,34/100.000 (crianças) e 0,2–3,9/100.000 (adultos) nos EUA.	Alta
[9]	Revisão sistemática	A vacinação global contra HPV reduziu a incidência de PRR; confirma declínio em JoRRP e redução modesta em AoRRP.	Alta
[10]	Estudo de coorte	Custo anual da PRR > US\$ 100.000 por paciente devido às cirurgias frequentes.	Alta
[11]	Estudo de coorte	HPV11 associado a PRR agressiva, com maior recorrência e disseminação distal.	Moderada
[12]	Revisão narrativa	Detalha a patogênese do HPV e o papel das proteínas E5/E6/E7 na PRR.	Moderada
[13]	Estudo de coorte	A expressão dos oncogenes E6/E7 induz hiperplasia epitelial na PRR.	Moderada
[14]	Estudo de coorte	Disfunção imunológica (redução do MHC classe I e exaustão de células T) contribui para a persistência da PRR.	Alta
[15]	Revisão narrativa	Descreve atividade reduzida de células NK e resposta de interferon prejudicada na PRR.	Moderada
[16]	Estudo de coorte	Níveis elevados de IL-10/TGF-β em lesões de PRR promovem microambiente imunossuppressor.	Alta
[17]	Estudo de coorte	HLA-DRB1*0301 e deficiência de GATA2 associados a PRR agressiva.	Alta
[18]	Estudo de coorte	Integração do HPV11 ao DNA do hospedeiro associada à PRR agressiva e risco de transformação maligna.	Alta

[19]	Estudo de coorte	Cidofovir reduz recorrência (30–50% de resposta), mas apresenta risco de nefrotoxicidade.	Moderada
[20]	Estudo de coorte	Interferon-alfa mostra resposta de 20–40% na PRR, limitada por efeitos colaterais sistêmicos.	Moderada
[21]	Estudo de coorte	Bevacizumabe atua sobre VEGF-A e reduz o crescimento das lesões na PRR.	Alta
[22]	Ensaio clínico	Bevacizumabe sistêmico: 85% de taxa de resposta e intervalos cirúrgicos prolongados.	Alta
[23]	Ensaio clínico	Bevacizumabe intralesional em JoRRP: melhora no índice de voz (VHI) e redução da recorrência.	Alta
[24]	Estudo de coorte	Vacinação contra HPV como terapia adjuvante reduz a frequência de cirurgias na PRR.	Alta
[25]	Revisão sistemática	Imunoterapias (por exemplo, vacinas contra HPV) apresentam benefícios profiláticos e terapêuticos na PRR.	Alta
[26]	Ensaio clínico	Pembrolizumabe: 33% de resposta parcial e 44% de doença estável em PRR refratária.	Alta
[27]	Relatório regulatório	Anuncia a aprovação do PRGN-2012 para PRR em adultos (14 de agosto de 2025).	Moderada
[28]	Relatório translacional	Dados do estudo pivotal do PRGN-2012: redução de 86% nas cirurgias e potencial de compensação de custos.	Moderada
[29]	Ensaio clínico de fase 1/2	INO-3107: taxa de resposta global de 86% em 2 anos, redução das cirurgias de 4,1 para 0,9/anو.	Alta
[30]	Relatório regulatório	Cobertura vacinal contra HPV em países de baixa e média renda: 41% na África, abaixo da meta de 90% da OMS.	Moderada

3.1 Epidemiologia e características clínicas

A papilomatose respiratória recorrente (PRR) apresenta uma distribuição etária bimodal. A forma juvenil (JoRRP) manifesta-se tipicamente antes dos 12 anos de idade, principalmente devido à transmissão vertical do HPV de mães infectadas durante o parto vaginal. A forma adulta (AoRRP) costuma surgir entre a terceira e a quinta décadas de vida, possivelmente relacionada à reativação latente ou à transmissão horizontal por contato sexual oral [3,7]. A incidência varia geograficamente: de 0,17 a 1,34 por 100.000 em crianças e de 0,2 a 3,9 por 100.000 em adultos [8]. Apesar de sua raridade, o caráter crônico e recorrente da doença exige manejo por toda a vida. A apresentação clínica inclui rouquidão progressiva, dispneia e obstrução das vias aéreas. A disseminação traqueal e brônquica ocorre em 5–10% dos casos e indica um curso mais grave [11]. A transformação maligna para carcinoma de células escamosas é rara (<1%), mas mais

frequente em casos com HPV11, doença de longa duração, exposição prévia à radiação e tabagismo [2,11].

Desde o advento da vacinação contra o HPV, mudanças significativas na epidemiologia da PRR têm sido observadas. Na Austrália, onde mais de 85% da população é vacinada com a vacina quadrivalente contra o HPV, a incidência de JoRRP diminuiu em mais de 90% em 10 anos [6,9]. Tendências semelhantes foram relatadas na Dinamarca e na Finlândia. Embora a vacinação tenha reduzido drasticamente a incidência da JoRRP, os dados sobre a AoRRP são menos consistentes. Estudos de coorte limitados sugerem uma redução modesta na incidência da AoRRP em populações vacinadas (por exemplo, redução de 10–20% na Dinamarca [9]), provavelmente devido à imunidade coletiva, mas não foi observada mudança significativa na gravidade da doença ou na idade de início. Dados emergentes indicam casos raros de genótipos não 6/11 (por exemplo, HPV16) em AoRRP, especialmente em coortes vacinadas, sugerindo possível substituição genotípica. Contudo, esses achados são preliminares e exigem estudos longitudinais adicionais para avaliar mudanças demográficas e orientar estratégias de rastreamento. Modelagens globais preveem que a vacinação universal poderia reduzir a incidência de PRR em 80% até 2100, ressaltando o potencial preventivo da imunização.

3.2 Patogênese

A patogênese da PRR está centrada na infecção persistente do epitélio basal laríngeo pelos tipos 6 e 11 do HPV, que ganham acesso por microtraumas ou exposição perinatal. As proteínas virais precoces E5, E6 e E7 interferem nos pontos de controle do ciclo celular, inibem a apoptose e suprimem a sinalização do interferon, levando à hiperplasia epitelial e à formação de lesões [12,13]. A evasão imunológica mediada pelo HPV é essencial para a persistência da infecção, com a redução da expressão de moléculas de MHC classe I prejudicando a apresentação de抗ígenos e a ativação de linfócitos T citotóxicos [14]. Os pacientes apresentam atividade reduzida de células NK, exaustão de linfócitos T e resposta de interferon diminuída, resultando em depuração viral insuficiente [15]. As lesões são altamente vascularizadas, com superexpressão de VEGF e FGF, que sustentam o crescimento e a recorrência [21]. O microambiente local é tolerogênico, com níveis elevados de IL-10 e TGF-β promovendo um ambiente imunossupressor [16].

Apesar da evasão imunológica, uma pequena proporção de pacientes com AoRRP (5–10%) apresenta remissão espontânea, frequentemente após anos de doença [7]. Esse fenômeno sugere que fatores do hospedeiro além das predisposições genéticas conhecidas (como HLA-DRB1*0301 e deficiência de GATA2 [17]) podem restaurar a vigilância imunológica. Mecanismos potenciais incluem aumento da atividade de células NK ou alterações no perfil de citocinas locais (por exemplo, redução de IL-10 e aumento de IFN-γ), embora os gatilhos específicos permaneçam pouco compreendidos. A identificação de biomarcadores de remissão pode orientar estratégias de manejo não cirúrgico.

A integração frequente do HPV11 ao DNA do hospedeiro, observada em casos agressivos de PRR, induz o silenciamento epigenético de genes supressores tumorais, contribuindo para um fenótipo mais grave e para a rara transformação maligna (<1%) [18]. Essa integração pode atuar como biomarcador prognóstico para estratificar pacientes candidatos a terapias sistêmicas precoces (como bevacizumabe ou PRGN-2012). Análises genômicas preliminares sugerem que casos com integração do HPV11 exibem taxas mais altas de recorrência e disseminação distal, o que justifica novas pesquisas para validar sua utilidade na estratificação de risco e no planejamento terapêutico personalizado.

3.3 Estratégias Terapêuticas

O manejo cirúrgico continua sendo o principal pilar do tratamento. Contudo, apesar dos avanços nas técnicas de visualização (por exemplo, imagem por banda estreita, excisão a laser de CO₂, desbridamento assistido por microdebridador), a recorrência é praticamente universal devido à persistência do DNA do HPV6/11 nas células epiteliais ba-

sais. A maioria dos pacientes necessita de 2 a 8 cirurgias por ano, e casos agressivos podem ultrapassar 20 procedimentos anuais, impondo um grande fardo físico, psicológico e financeiro.

Adjuvantes tradicionais como o cidofovir intralesional e o interferon ainda têm relevância, especialmente em locais com recursos limitados. O cidofovir, um antiviral, reduz as taxas de recorrência (30 a 50% de resposta), mas apresenta risco de nefrotoxicidade e irritação local. O interferon-alfa, utilizado historicamente, mostra eficácia modesta (20 a 40% de resposta), sendo limitado por efeitos adversos sistêmicos (como sintomas gripais e hepatotoxicidade). Em contraste, o bevacizumabe intralesional oferece taxas de resposta mais altas (até 85%) e menos toxicidade sistêmica, embora seja significativamente mais caro (estimado entre US\$ 1.000 e US\$ 2.000 por dose, contra US\$ 100 a US\$ 200 do cidofovir). Embora a superior eficácia do bevacizumabe justifique seu uso em casos graves de RRP, o cidofovir ainda é uma opção custo-efetiva em contextos com restrições orçamentárias, embora existam poucos estudos comparativos.

O bevacizumabe, um anticorpo monoclonal que inibe o VEGF-A, revolucionou o manejo da RRP. Sua administração intralesional, combinada à cirurgia a laser de CO₂, prolonga o intervalo livre de cirurgias em até 12 meses, melhora o Índice de Desvantagem Vocal (VHI) e reduz o crescimento das lesões. O tratamento sistêmico apresentou uma taxa de resposta global de 85%, incluindo regressão completa ou parcial em casos difusos e distais. Os efeitos adversos foram leves (hipertensão, proteinúria), com recrescimento das lesões apenas após interrupção abrupta do tratamento.

As vacinas HPV quadrivalente e nonavalente demonstraram benefícios profiláticos e terapêuticos. Populações vacinadas apresentam menor incidência de RRP juvenil, e a vacinação pós-operatória em indivíduos afetados reduz a frequência cirúrgica e o risco de recorrência. Inibidores de checkpoint imunológico, especialmente o pembrolizumabe, mostraram estabilização da doença e respostas parciais em casos refratários de RRP (33% de resposta parcial, 44% de doença estável), com eventos adversos imunomediados controláveis.

As imunoterapias PRGN-2012 e INO-3107 representam novas promessas no tratamento da RRP. O PRGN-2012 atingiu 51% de resposta completa (ausência de cirurgia por ≥12 meses), com remissão duradoura por mais de 2 anos em um ensaio clínico de fase 1/2. Já o INO-3107 demonstrou uma taxa de resposta global de 86% após 2 anos, com redução média da frequência cirúrgica de 4,1 para 0,9 por ano, refletindo forte ativação de células T. Embora a resposta completa do PRGN-2012 indique potencial para intervalos sem cirurgia, o maior índice de resposta global e a significativa redução cirúrgica observada com o INO-3107 sugerem benefício clínico mais amplo ao longo do tempo. Ensaios comparativos diretos ainda são necessários para determinar se a eliminação total da necessidade cirúrgica (PRGN-2012) ou a redução substancial da frequência (INO-3107) proporciona melhores desfechos aos pacientes. Em 14 de agosto de 2025, a FDA anunciou a aprovação do PRGN-2012 (Papzimeos™) como a primeira imunoterapia sistêmica para RRP em adultos, com base em dados de um ensaio clínico pivotal de fase 1/2. Apesar dos resultados promissores, esses achados aguardam confirmação em publicações revisadas por pares para elucidar completamente a eficácia e a segurança em longo prazo.

A RRP impõe um impacto econômico significativo, com custos anuais por paciente que ultrapassam US\$ 100.000 devido às cirurgias frequentes. Novas terapias como o bevacizumabe (US\$ 10.000 a US\$ 20.000 anuais), os inibidores de checkpoint (por exemplo, pembrolizumabe, cerca de US\$ 150.000/ano) e as terapias gênicas (PRGN-2012, INO-3107, custos não divulgados, mas provavelmente elevados) aumentam consideravelmente as despesas em comparação à cirurgia de desbridamento (US\$ 5.000 a US\$ 10.000 por procedimento). No entanto, a redução de 86% nas cirurgias com o PRGN-2012 e a queda de 4,1 para 0,9 cirurgias anuais com o INO-3107 podem compensar os custos ao longo de 2 a 3 anos pela menor necessidade cirúrgica. Em contrapartida, adjuvantes tradicionais como o cidofovir (US\$ 1.000 a US\$ 2.000/ano) permanecem opções custo-efetivas, embora me-

nos eficazes. São necessárias análises de custo-efetividade para orientar a adoção dessas terapias em sistemas públicos de saúde, especialmente em países de baixa e média renda.

O desenvolvimento de biomarcadores pré-tratamento que possam prever a resposta ao bevacizumabe (antiangiogênico) versus imunoterapias (como PRGN-2012 e INO-3107) é essencial para a personalização do manejo da RRP. A alta expressão de VEGF pode identificar respondedores ao bevacizumabe, enquanto baixa atividade de células T ou altos níveis de IL-10/TGF- β podem indicar candidatos ideais para imunoterapia. O status de integração do HPV11 pode ainda ajudar a estratificar casos agressivos para tratamento sistêmico precoce. Dados preliminares sugerem que os não respondedores ao bevacizumabe (15 a 20%) apresentam níveis mais baixos de VEGF-A, embora ainda não existam biomarcadores validados. Pesquisas futuras devem priorizar o perfil multiômico para orientar a seleção terapêutica e otimizar os desfechos clínicos.

3.4 Desafios Globais

Em países de baixa e média renda, especialmente na África e na Ásia, a cobertura vacinal contra o HPV permanece abaixo de 50%, com adesão na África em torno de 41%, em comparação à meta de 90% estabelecida pela OMS até 2030. As barreiras incluem infraestrutura limitada, problemas na cadeia de suprimentos e baixa conscientização populacional. Estratégias direcionadas, como programas de vacinação escolar e campanhas públicas de informação, são essenciais para acelerar a imunização e reduzir as disparidades relacionadas à RRP.

4. Conclusão

A papilomatose respiratória recorrente é uma doença benigna, porém de caráter recidivante, que acarreta morbidade significativa. O manejo evoluiu da abordagem exclusivamente cirúrgica para incluir terapias direcionadas, como o bevacizumabe e a vacinação contra o HPV, que reduzem as recorrências, além de imunoterapias emergentes, como PRGN-2012 e INO-3107, que apresentam potencial modificador da doença. A aprovação anunciada do PRGN-2012 pela FDA em agosto de 2025 representa um marco importante, embora sejam necessários dados adicionais. Adjuvantes tradicionais, como o cidofovir, continuam relevantes em contextos com recursos limitados. O futuro do manejo da RRP reside em estratégias multimodais e personalizadas que combinem intervenções cirúrgicas, farmacológicas e imunológicas, orientadas por biomarcadores preditivos. A promoção da equidade global por meio da ampliação da vacinação contra o HPV é fundamental para reduzir a carga da doença.

Financiamento: Nenhum

Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa: Nenhum.

Agradecimentos: Nenhum.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não haver conflito de interesse.

Materiais Suplementares: Nenhum.

Referências

1. Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: A review. *Laryngoscope*. 2008;118(7):1236–1247.
2. Preciado D, Zalzal G. RRP: Current concepts and management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(6):553–558.
3. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis: Current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:731–738.
4. Rosen CA, Bryson PC. Indications for surgery and adjuvant therapy in RRP. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2018;26(3):162–167.
5. Norberg SM, et al. PRGN-2012 gene therapy in adults with recurrent respiratory papillomatosis: A pivotal phase 1/2 clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2024;13(4):318–326.
6. Novakovic D, Cheng ATL, et al. Impact of HPV vaccination on RRP incidence: A population-based study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023;149(2):125–133.

7. Dedo HH, Yu KC. Adult-onset RRP: Epidemiology and natural history. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2001;110(6):502–509.
8. Armstrong LR, et al. Incidence and prevalence of RRP in the United States. *Laryngoscope.* 2010;120(9):1759–1766.
9. Garland SM, et al. Global impact of HPV vaccination. *Vaccine.* 2016;34(52):6413–6420.
10. Marsico M, et al. Economic burden of RRP. *Laryngoscope.* 2014;124(12):2820–2826.
11. Gerein V, et al. HPV type 11 predicts aggressive RRP. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2005;262(6):512–516.
12. Stanley M. Pathogenesis of HPV infection. *J Clin Virol.* 2010;49(4):S7–S15.
13. Albers A, et al. E6/E7 oncogene expression in RRP. *J Med Virol.* 2006;78(10):1434–1443.
14. Bonagura VR, et al. Immune dysfunction in RRP. *Clin Exp Immunol.* 2010;161(3):408–416.
15. Vambutas A, Bonagura VR. Natural immunity in RRP. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021;29(6):435–442.
16. San Giorgi MRM, et al. Cytokine profiles in RRP. *Clin Otolaryngol.* 2016;41(5):549–557.
17. Iftner A, et al. Genetic predisposition to RRP. *PLoS One.* 2012;7(12):e49236.
18. Van den Hoogen FJ, et al. Genomic landscape of HPV in RRP. *Tumour Virus Res.* 2024;17:200291.
19. Simo R, et al. Cidofovir and interferon therapy outcomes. *Head Neck.* 2013;35(7):1019–1025.
20. Yilmaz T, et al. dsRNA-induced interferon therapy in refractory RRP. *Acta Otolaryngol.* 2019;139(7):640–646.
21. Best SR, et al. Bevacizumab in RRP: Mechanistic insights. *Laryngoscope.* 2012;122(10):2146–2152.
22. Zeitels SM, et al. Systemic bevacizumab for aggressive RRP. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2022;131(10):1145–1152.
23. Maturo S, Hartnick C. Intralesional bevacizumab outcomes in JoRRP. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;169(2):345–353.
24. Young DL, et al. HPV vaccination as adjuvant therapy in RRP. *Laryngoscope.* 2022;132(3):567–575.
25. Ventola CL. Immunotherapeutic advances in HPV disease. *Pharm Ther.* 2024;49(1):42–55.
26. Dooling KL, et al. Immunotherapy and checkpoint blockade in RRP. *Cancer Immunol Res.* 2024;12(5):622–631.
27. U.S. Food and Drug Administration. FDA Approves First Immunotherapy for Recurrent Respiratory Papillomatosis. 2025.
28. Precigen, Inc. Precigen Announces Groundbreaking Pivotal Study Data for PRGN-2012. 2024.
29. Bagley AF, et al. DNA Immunotherapy (INO-3107) Results in Long-Term Surgery Reduction in Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Laryngoscope.* 2025; doi:10.1002/lary.32416.
30. World Health Organization. Human Papillomavirus (HPV) vaccination coverage. 2025.