

Perspektiver på recidiverende respiratorisk papillomatose og humant papillomvirus-vaccination

Simone Trolle¹, Charlotte Duch Lynggaard², Kristine Grubbe Gregersen², Louise Baandrup³, Christian Grønhøj² & Christian von Buchwald²

STATUSARTIKEL

1) Panum Instituttet, Det Sundheds-videnskabelige Fakultet, Københavns Universitet
2) Øre-næse-hals-kirurgisk og Audiologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
 2019;181:V05190279

Recidiverende respiratorisk papillomatose (RRP) er en sygdom, der er karakteriseret ved forekomsten af benigne papillomer i luftvejene [1, 2]. Til trods for at RRP er en sjælden sygdom, er den forbundet med betydelig morbiditet, idet papillomerne ofte recidiverer og kræver gentagne operationer [3].

Størstedelen af RRP-tilfældene er forårsaget af de to lavrisikotyper af humant papillomvirus (HPV) HPV-6 og HPV-11 [4, 5], som to af de nuværende HPV-vacciner beskytter imod [5].

Det må formodes, at antallet af RRP-tilfælde vil blive reduceret betydeligt, og måske vil sygdommen på længere sigt blive udryddet som resultat af en vellykket HPV-vaccination.

Formålet med denne artikel er at belyse epidemiologi, ætiologi, de kliniske manifestationer, udredning samt nuværende behandling og mulige fremtidsaspekter for sygdommen, herunder nye behandlingstiltag.

EPIDEMIOLOGI OG ÆTILOGI

Patienter med RRP inddeltes klinisk i to undergrupper: sygdomsdebut hos børn yngre end 12 år, *juvenile onset* RRP (JoRRP) og sygdomsdebut hos personer ældre end 12 år, *adult onset* RRP (AoRRP) [3]. Et nyere studie har vist, at der er tre peaks i debutalderen på henholdsvis syv, 35 og 64 år, hvor de to tidligste aldersdebuter (hhv. syv og 35 år) formodes at skyldes primær infektion, mens den sene debut (64 år) antages at være en reaktivering af latent sygdom (**Tabel 1**) [6].

Incidensen er i et nyere populationsbaseret studie fra Norge fundet at være 0,17 pr. 100.000 hos børn

TABEL 1 / Fakta om de to kliniske undergrupper for recidiverende respiratorisk papillomatose (RRP): *juvenile onset* RRP (JoRRP) og *adult onset* RRP (AoRRP).

	JoRRP	AoRRP
Tidspunkt for debut	Barndom	Voksenalder
Debutalder, år	7 [6]	35 og 64 [6]
Smittevej	Vertikal	Horisontal
Primære risikofaktorer for sygdomsoverførsel	Mater med kondylomer under graviditeten	Oralsex Multiple seksuelle partnere
Symptomsværhedsgrad	Svær	Mild-moderat

og 0,54 pr. 100.000 hos voksne [7]. I de vestlige lande som helhed menes prævalensen at ligge på 1-4/100.000 indbyggere [3].

RRP kan opstå efter smitte med HPV. Børn smitter vertikalt af deres mødre, og den største risikofaktor for udvikling af JoRRP er HPV-infektion og/eller kondylomer hos mater under graviditet og fødsel, ligesom intrauterin smitte også er påvist [8].

På linje med RRP er kondylomer langt overvejende HPV-6- og/eller HPV-11-positive. I en retrospektiv opgørelse over alle danske fødsler i perioden 1974-1993 fandt man, at børn, der var født af mødre med kondylomer, havde en 231 gange større risiko for at udvikle RRP end børn, der var født af mødre uden kondylomer [8]. Risikofaktorer for udvikling af JoRRP er vaginal fødsel, maternel alder < 30 år og at være førstefødte barn [9, 10].

Hos voksne overføres HPV formentlig til oropharynx i forbindelse med orogenital seksuel praktik. Flere seksuelle partnere og praktisering af oralsex menes derfor at være de væsentligste risikofaktorer for udvikling af AoRRP [2, 11].

Langt de fleste HPV-infektioner bliver clearet og er forbigående, men i de tilfælde, hvor en højrisiko-HPV-infektion bliver persistent, kan den udvikle sig til cancer i anogenitalområdet og oropharynx [12, 13].

HOVEDBUDSKABER

- Recidiverende respiratorisk papillomatose (RRP) er en sygdom med benigne neoplasmer i luftvejene forårsaget af humant papillomvirus (HPV)-6 og HPV-11.
- RRP har en betydelig morbiditet trods sygdommens benigne karakter.
- Den 1. september 2019 blev HPV-vaccination også tilbuddt gratis til drenge, hvilket vil være med til at reducere incidensen af anogenital HPV-infektion og siden RRP.

KLINISKE MANIFESTATIONER OG UDREDNING

Papillomerne er blomkålslignende eksofytiske tumorer,

som har prædilektionssted for larynx, hvorfor sygdommen også betegnes larynxpapillomatose (**Figur 1**). De kan dog forekomme alle steder og multifokalt i luftvejene fra næsehulen til bronkerne. Afhængig af lokalisering og udbredelse varierer symptomerne fra hæshed, kronisk hoste, globulusfornemmelse, dyspnø og ændret stemme til stridor og akut luftvejsobstruktion. Symptomerne på RRP er ens for børn og voksne, men der er en større risiko for luftvejsobstruktion hos børn pga. den mindre lumen i deres larynx [4, 14].

Patienter med symptomer bør henvises til en øre-næse-hals-læge med henblik på en fuld øre-næse-halsundersøgelse, inklusive rino-faryngo-laryngoskopi. Papillomer i de nedre luftveje vil typisk blive påvist ved bronkoskopi eller CT.

Solitære papillomer kan i svære tilfælde være vanskelige at skelne fra cancer i larynx, hvorfor især patienter, der har risikofaktorer for udvikling af cancer, ofte vil blive henvist til og udredt i kraftpakkeforløb. Børn med længerevarende hæshed bør have visualiseret stemmelæberne med det in mente, at sygdommen er sjælden. Den endelige diagnose er histologisk og suppleres med HPV-analyse og typebestemmelse.

PROGNOSÉ

RRP er karakteriseret ved en uforudsigelig prognose, som spænder fra komplet remission til multiple og eventuelt hyppige recidiver. Svræhedsgraden af RRP er associeret med HPV-genotypen og debutalderen [8, 9, 12]. Aggressiv sygdom defineres som > 4 kirurgiske procedurer på et år, > 10 kirurgiske procedurer i alt, distal spredning af papillomerne og/eller behov for trakeostomi [12].

Hos voksne er der påvist en sammenhæng mellem et mere aggressivt sygdomsforløb og HPV-11. Hos børn er risikoen for udvikling af aggressiv sygdom ikke assosieret med HPV-type, men med alder for sygdomsdebut – jo yngre, desto større risiko pga. mindre larynxdiameter [12, 15].

Patienter med RRP har reduceret livskvalitet grundet reduceret stemmekvalitet og behov for gentagne operative indgreb [16].

I litteraturen ses der flere eksempler på, at der kan forekomme malign transformation, men incidensen er behæftet med usikkerhed, da bl.a. rygning kan være en medvirkende årsag. Et studie fra 2001 viser, at ud af 244 selekterede patienter, som havde RRP og blev behandlet over en lang årrække, udviklede fire (1,6%) cancer, og to af disse patienter havde et udtalt tobaks- og alkoholforbrug [17]. Andre studier er baseret på mindre patientgrupper eller kasuistiske cases, hvoraf det bl.a. fremgår, at risikoen for udvikling af cancer hos patienter med JoRRP er betydeligt mindre end hos andre patienter med RRP [18, 19].



FIGUR 1 / Papillomer på venstre plica vocalis hos en intubered patient.

BEHANDLING

Den primære behandling er kirurgisk fjernelse af papillomerne. Formålet med behandlingerne er at forhindre luftvejsobstruktion, forbedre stemmekvaliteten og fremme remission. I Danmark bliver proceduren typisk udført med laser, mikrodebrider eller evt. kolde stål-instrumenter. Et studie fra 2018 med 36 patienter viste, at laryngoskopi med *narrow banding imaging* (NBI)-lys frem for kun hvidt lys forbedrede visualiseringen af karstrukturen i papillomerne, hvilket medførte, at man så signifikant flere papillomer i NBI-lys end i hvidt lys [20].

Proceduren foregår som oftest i generel anæstesi, men hos udvalgte patienter vil operation kunne tilbydes i lokalanaestesi med laserfiber igennem en arbejdskanal i et fleksibelt videoendoskop [21].

Kolde instrumenter bruges primært til biopsi mhp. verificering af en diagnose og senere for at beraffræfte udvikling af dysplasi. CO₂-laseren bruges til at fjerne papillomerne via den høje energi, som omdannes til varmeenergi, når den absorberes i vævet. Varme-energien kan primært evaporere (fordampe) papillomerne, men kan også skære og koagulere vævet afhængigt af laserindstillingen [11]. Selvom der er risiko for skader i form af mucosabændemærker samt i yderst sjældne tilfælde endotrakeale eksplasioner og trakeo-øsofageale fistler ved denne type intervention, er der visse fordele, herunder hæmostatiske og koagulative kvaliteter [22].

Mikrodebrideren er et relativt nyt instrument. Fordelen ved dette instrument er, at det kan udstyres med en vinklet tip, som muliggør fjernelse af papillomerne i bl.a. det subglottiske område, hvor CO₂-laseren ikke fungerer optimalt. Mikrodebriderens hæmostatiske egenskaber og præcision er imidlertid ringere end laserens.

De nye fotoangiolytiske lasere, herunder kaliumtitanyl-fosfat-laser og blue light-laser er fleksible og kan derfor anvendes fiberskopivejledt og evt. uden fuld bedøvelse.

Den kirurgiske procedure er vanskeligere at udføre

hos børn end hos voksne pga. den lille diameter af larynx. Indgribet udføres eventuelt med jetventilation for at undgå brug af trakealtube under indgribet [23]. Der er sjældent behov for trakteotomi, og det udføres kun, når man ikke kan håndtere luftvejsobstruktion på anden måde. Komplikationer i forbindelse med den kirurgiske behandling er primært vedvarende hæshed pga. arvævsdannelse på stemmelæberne og webdannelse ved commisura anterior [18]. Desuden er der risiko for iatrogen spredning af papillomvævet til de nedre luftveje [18].

Hos nogle få patienter med aggressiv RRP er der behov for adjuverende behandling med henblik på at ned sætte recidivtendensen. De bedst beskrevne terapeutiske lægemidler er angiogenesehæmmeren bevacizumab, *vascular endothelial growth factor*-antistoffet og det antivirale medikament cidofovir, som hæmmer DNA-transkriptionen. Førstnævnte bruges i Danmark, og der er påvist en god effekt, herunder et fald i antallet af operationer, når det gives submukøst i kombination med kirurgisk fjernelse af papillomerne. Bevacizumab har også vist effekt ved systemisk behandling, men er endnu ikke FDA/EMA-godkendt [11, 24]. Endvidere tyder et review på, at HPV-vaccination kunne have en terapeutisk effekt [25].

HUMAN PAPILLOMAVIRUS-VACCINE OG PERSPEKТИVER FOR RECIDIVERENDE RESPIRATORISK PAPILLOMATOSE

Den første HPV-vaccine mod de to højrisiko-HPV-typer HPV-16 og HPV-18 blev godkendt i 2004 til forebyggelse af cervixcancer (2vHPV). I 2006 kom den firevalente vaccine, som også omfatter lavrisikotyperne HPV-6 og HPV-11 (4vHPV), og senest i 2015 den nivalente (9vHPV), som beskytter mod yderligere fem højrisiko-HPV-typer (HPV-31, HPV-33, HPV-45, HPV-52 og HPV-58).

Der er stærk evidens fra randomiserede studier for, at 4vHPV-vaccinen beskytter effektivt mod HPV-6 og HPV-11 [26-28]. I lyset af RRP's tætte ætiologiske association med anogenital HPV-sygdom må man formode, at incidensen af RRP vil falde i takt med en vaccineinduceret reduktion i forekomsten af kondylomer. Et sådan fald i JoRRP er påvist i Australien med et fald i incidensen af JoRRP fra 0,16 pr. 100.000 i 2012 til 0,02 pr. 100.000 i 2016 efter indførelsen af fri 4vHPV-vaccination til piger i 2007 og siden i 2013 også til drenge. Alle tilfælde af JoRRP i perioden var hos børn af ikkevaccinerede mødre, og 20% af mødrerne havde haft kondylomer [10].

I 2009 blev 4vHPV-vaccinen indført i det danske børnevaccinationsprogram til piger i alderen 12 år til beskyttelse mod cervixcancer. Sideløbende har der været *catch-up*-vaccination af kvinder op til 27 år [29]. I perioden fra februar 2016 til november 2017 blev pi-

gerne tilbuddt den tovalente vaccine (2vHPV), som kun dækker HPV-16 og HPV-18. Siden december 2017 har 9vHPV-vaccinen været tilknyttet det danske vaccinationsprogram for piger. Tilslutningen til HPV-vaccinen har været svingende og i perioder under 50%, hvilket er for lav en dækningsgrad til at skabe flokimmunitet, men inden for det seneste år er HPV-vaccinationsdækningen steget [30]. Fra 1. september 2019 blev 12-årige drenge uden *catch-up* tilbuddt HPV-vaccination med henblik på forebyggelse af oropharynx-, anal- og peniscancer, kondylomer og smittespredning til piger. Danmark har således tilsluttet sig de 22 lande, herunder ni europæiske (Tyskland, England, Norge, Østrig, Kroatien, Italien, Schweiz, Tjekkiet og Liechtenstein), som allerede har kønsneutralt tilbud om HPV-vaccination.

Hvorvidt 4vHPV-vaccinen kan anvendes terapeutisk ved aggressive RRP-tilfælde er blevet belyst i et nyere systematisk review. Rosenberg *et al* inkluderede fem studier med i alt 63 patienter i en metaanalyse. Alle var kohortestudier med followup på mindst 24 måneder. Metaanalysen viste en signifikant reduktion i behov for kirurgiske indgreb efter HPV-vaccination og en stigning i gennemsnitsintervallet mellem indgrebene for den enkelte patient fra 7,02 til 34,45 måneder [25]. Disse data kunne forudsætte et kontrolleret randomiseret multicenterstudie med det formål at undersøge effekten af HPV-vaccination som adjuverende behandling til ikkevaccinerede patienter med RRP.

KONKLUSION

RRP er i langt de fleste tilfælde forårsaget af lavrisiko-HPV-6 og -HPV-11, som også forårsager kondylomer. Sygdommens recidiverende natur er en tung byrde for patienterne. Da RRP hos børn er forbundet med vertikal smitte fra HPV-positive mødre og hos voksne anses som en seksuelt overført sygdom, må man forvente, at incidensen af RRP vil følge det fald, der har været i incidensen af kondylomer siden indførelsen af HPV-vaccination. Fra den 1. september 2019 blev tilbuddet om gratis HPV-vaccination kønsneutralt.

SUMMARY

Simone Trolle, Charlotte Duch Lynggaard,
Kristine Grubbe Gregersen, Louise Baandrup,
Christian Grønhøj & Christian von Buchwald:
Perspectives on recurrent respiratory papillomatosis
and human papillomavirus
Ugeskr Læger 2019;181:V05190279

Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a condition with benign tumours in the respiratory tract. RRP ensues in both children and adults. The disease is induced by low-risk human papillomavirus (HPV) types HPV-6 and HPV-11. RRP have a recurrent nature with symptoms ranging from hoarseness, dyspnoea, and dysphagia to life-threatening

airway obstructions. Currently, no medical curative treatment of RRP is available, however, the literature indicates, that the HPV-vaccines could protect against RRP by preventing genital warts.

KORRESPONDANCE: Simone Trolle. E-mail: simonetrolle@gmail.com

ANTAGET: 13. august 2019

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 7. oktober 2019

INTERESSEKONFLIKTER: ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Fortes HR, von Ranke FM, Escuissato DL et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a state-of-the-art review. *Respir Med* 2017;126:116-21.
2. Goon P, Sonnex C, Jani P et al. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008;265:147-51.
3. Larson DA, Derkay CS. Epidemiology of recurrent respiratory papillomatosis. *APMIS* 2010;118:450-4.
4. Gillison ML, Alemany L, Snijders PJ et al. Human papillomavirus and diseases of the upper airway: head and neck cancer and respiratory papillomatosis. *Vaccine* 2012;30(suppl 5):F34-54.
5. Wangu Z, Hsu KK. Impact of HPV vaccination on anogenital warts and respiratory papillomatosis. *Hum Vaccin Immunother* 2016;12:1357-62.
6. San Giorgi MR, van den Heuvel ER, Tjon Pian Gi et al. Age of onset of recurrent respiratory papillomatosis: a distribution analysis. *Clin Otolaryngol* 2015;41:448-53.
7. Omland T, Akre H, Vårdal M et al. Epidemiological aspects of recurrent respiratory papillomatosis: a population-based study. *Laryngoscope* 2012;122:1595-9.
8. Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H et al. Condyloma in pregnancy is strongly predictive of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis. *Obstet Gynecol* 2003;101:645-52.
9. Niyibizi J, Rodier C, Wasif M et al. Risk factors for the development and severity of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2014;78:186-97.
10. Novakovic D, Cheng ATL, Zurynski Y et al. A prospective study of the incidence of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis after implementation of a national HPV vaccination program. *J Infect Dis* 2018;217:208-12.
11. Fusconi M, Grasso M, Greco A et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2014;34:375-81.
12. Omland T, Akre H, Lie KA et al. Risk factors for aggressive recurrent respiratory papillomatosis in adults and juveniles. *PLoS One* 2014;9:e113584.
13. Carlander AF, Grønhej Larsen C, von Buchwald C et al. Continuing rise in oropharyngeal cancer in a high HPV prevalence area: a Danish population-based study from 2011 to 2014. *Eur J Cancer* 2017;70:75-82.
14. Venkatesan NN, Pine HS, Underbrink MP. Recurrent respiratory papillomatosis. *Otolaryngol Clin North Am* 2012;45:671-94.
15. Wiatrak BJ, Wiatrak DW, Broker TR et al. Recurrent respiratory papillomatosis: a longitudinal study comparing severity associated with human papilloma viral types 6 and 11 and other risk factors in a large pediatric population. *Laryngoscope* 2004;114(suppl 104):1-23.
16. San Giorgi MRM, Aaltonen LM, Rihkanen H et al et al. Quality of life of patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2017;127:1826-31.
17. Dedo HH, Yu KC. CO₂ laser treatment in 244 patients with respiratory papillomas. *Laryngoscope* 2001;111:1639-44.
18. Rasmussen ER, Schnack DT, Jørkov AS et al. Long-term follow-up and outcome in patients with recurrent respiratory laryngeal papillomatosis. *Dan Med J* 2017;64(12):A5424.
19. Karatayli-Ozgursoy S, Bishop JA, Hillel A et al. Risk factors for dysplasia in recurrent respiratory papillomatosis in an adult and pediatric population. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2016;125:235-41.
20. Jackowska J, Klimza H, Winiarski P et al. The usefulness of narrow band imaging in the assessment of laryngeal papillomatosis. *PLoS One* 2018;13:e0205554.
21. Motz KM, Hillel AT. Office-based management of recurrent respiratory papilloma. *Curr Otorhinolaryngol Rep* 2016;4:90-8.
22. Carifi M, Napolitano D, Morandi M et al. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:731-8.
23. Nielsen NR, Rasmussen N. Larynxpapillomer behandles med CO₂-laser. *Ugeskr Laeger* 2010;172:284-9.
24. Jackowska J, Klimza H, Piessiala K et al. Outcomes of bevacizumab and cidofovir treatment in HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis - review of the literature. *Otolaryngol Pol* 2018;72:1-8.
25. Rosenberg T, Philipsen BB, Mehlum CS et al. Therapeutic use of the human papillomavirus vaccine on recurrent respiratory papillomatosis: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2019;218:1016-25.
26. Muñoz N, Manalastas R Jr, Pitisuttithum P et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in women aged 24-45 years: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2009;373:1949-57.
27. FUTURE I/II Study Group, Dillner J, Kjaer SK, Wheeler CM et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c3493.
28. Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. *N Engl J Med* 2007;356:1928-43.
29. Bollerup S, Baldur-Felskov B, Blomberg M et al. Significant reduction in the incidence of genital warts in young men 5 years into the Danish human papillomavirus vaccination program for girls and women. *Sex Trans Dis* 2016;43:238-42.
30. Epi-Nyt 16-17/2019. <https://www.ssi.dk/aktuelt/nyhedsbreve/epi-nyt/2019/uge-16-17---2019> (29. aug 2019).