

Studie av larynxpapillom i norra Sverige

Två fall av onkogen HPV bland 26 patienter

KATARINA OLOFSSON, överläkare, foniatrika sektionen katarina.olofsson@vll.se
CHRISTOS LOIZOU, ST läkare; båda vid öron-, näs- och halskliniken, Centrum för rekonstruktiv kirurgi, Norrlands universitetssjukhus
MAGNUS EVANDER, professor, enheten för virologi

LUCIA MINCHEVA-NILSSON, professor, enheten för klinisk immunologi; båda vid institutionen för klinisk mikrobiologi, Umeå universitet
GÖRAN LAURELL, professor, enheten för öron-, näs- och halssjukdomar, institutionen för klinisk vetenskap, Umeå universitet

Humant papillomvirus (HPV) kan ge upphov till en rad olika sjukdomstillstånd, och hittills har 120 HPV-typer klassificerats [1]. Larynxpapillom orsakas vanligen av HPV 6 och 11, men också de cancerassocierade högrisktyperna 16, 18 och 31 förekommer. Tillståndet ger mer eller mindre exofytiska lesioner på eller i närheten av stämbanden (Figur 1). Det finns två olika former av larynxpapillom: juvenil och adult, varav den senare är den mindre aggressiva [2]. Larynxpapillom är den vanligaste orsaken till benign tumörsjukdom i struphuvudet och den näst vanligaste orsaken till heshet hos barn [2].

Incidensen av larynxpapillom uppskattas till cirka 2 per 100 000 vuxna och 4 per 100 000 barn [3]. Även en subklinisk HPV-infektion i larynx beräknas förekomma i 5 procent av befolkningen [4]. Kliniskt karakteriseras larynxpapillom av lindrig till svår heshet och i mer uttalade fall andningspåverkan. Trots att larynxpapillom är en godartad sjukdom har tillståndet en hög morbiditet genom sin luftvägsobstruerande effekt och potential till malignifiering [5]. Risken för att en histologiskt benign larynxpapillomatos utvecklas till larynxcancer uppges vara 2–7 procent [6].

HPV är ett epiteliotropiskt DNA-virus med kapsid men utan hölje. HPV-genomet kodar för sex tidiga proteiner (E1, E2 och E4–E7) och två sena (L1 och L2). Proteinerna E5, E6 och E7 från högrisktyper är associerade med cancerutveckling (till exempel HPV 16 och 18) och fungerar som onkogen genom att gynna benign och malign tumörväxt [7]. E6-/E7-proteinerna inaktiverar de tumörhämmande proteinerna p53 (E6) och pRB (E7). För att en manifest HPV-infektion ska utvecklas krävs att virus på något sätt undviker individens immunförsvar. De mekanismer som styr det cytotoxiska och därmed det antivirala immunförsvaret är förändrade vid kronisk HPV-infektion, men orsaken är inte fullt klarlagd. Vid larynxpapillomatos är det T-cellsmedierade immunförsvaret förändrat, produktionen av T-hjälpar-1-cytokiner är nedsatt. I stället dominerar TH2-producerande immunsuppressiva cytokiner som styr immunsvaret mot antikroppsproduktion. På så vis skapas utmognad av höga halter av T-regulatoriska celler i papillomvävnaden, vilket sannolikt

undertrycker det TH1-styrda cellmedierade immunförsvaret än mer mot HPV. NK-cellerna är dysfunktionella och kan inte kompensera för avsaknaden av ett adekvat cellmedierat cytotoxiskt svar. Detta försämrar en effektiv clearance av HPV från infekterad vävnad, och därmed underhålls en kronisk HPV-infektion [4, 8].

När en infektion etableras infekterar HPV först bascellerna i skivepitelet. Infektionsprocessen är långsam, och det tar 12–24 timmar att initiera transkriptionen. Viruspartikeln växelverkar med värdcellens yta via interaktion mellan kapsidproteinerna L1 och L2 och värdcellens heparansulfatproteoglykaner. Troligen interagerar virusproteiner därefter med en okänd sekundär receptor, och majoriteten av HPV-typerna tar sig in i cellen via klatrinmedierad endocytos [9]. Virus-DNA replikeras i bascellen och uttrycker endast ett fåtal av sina virusgener, vilket gör att HPV lättare kan undvika immunförsvaret och orsaka en persistent infektion. När bascellen differentieras förändras cellmiljön för HPV, som då uttrycker fler gener och börjar stimulera cellerna till ökad proliferation. I de översta skivepitelcellerna produceras sedan nya viruspartiklar. I vissa fall upptäcker immunförsvaret infektionen och den läker ut, i andra fall kan denna typ av infektion fortgå under lång tid.

Kontamineringsvägen för etablerad larynxpapillomatos är inte känd. HPV har påvisats i saliv [10]. Oralsex har visat sig korrelera med HPV-infektion [11]. Juvenila larynxpapillom överförs till barnet troligen genom en vaginal HPV-infektion hos mamman. Prenatal överföring anses vara möjlig eftersom man kunnat påvisa HPV-DNA i fostervatten, fostrets membran, navelsträngsblod och placentas trofoblastiska celler [12].

Det är allmänt vedertaget att patienter som vaccinerats mot HPV inte blir infekterade med de HPV-typer som vaccinet riktar sig emot. En vaccinerad individ har detekterbara antikroppar under cirka en månad efter vaccination, men därefter sjunker antikroppstitrarna och är svåra att påvisa [13]. Detta innebär att patienter som är seronegativa för HPV ändå kan ha varit infekterade. Diagnostiken av HPV-infektion är utmanande då viruset inte kan odlas i vävnadskultur. PCR-teknik gör det möjligt att påvisa HPV-DNA i avstötta celler, men tekniken används inte rutinmässigt i kliniken. Det finns således ingen laboratoriestatistik som kan ge årliga incidens- och prevalenstal. HPV-infektion är inte anmälningspliktig.

HPV är starkt sammankopplat med utveckling av cervixcancer [14], anogenitala maligniteter [15] samt orofaryngeala maligniteter [16]. Cancer i tonsiller och tungbas räknas till gruppen huvud-halscancer, vilken är den sjätte vanligaste cancerformen globalt, etiologiskt sammankopplad med rökning och alkohol. I Sverige ses cirka 1200 nya fall av huvud-

■ sammanfattat

Ingen signifikant skillnad mellan könen noterades i denna studie av en grupp patienter i Norrland där man jämfört kvinnor (n=8, medianålder 46 år) och män (n=18, medianålder 32 år) med larynxpapillom med avseende på aktuell ålder, sjukdomsduration, diagnosperiod i livet, sjukdomsutveckling, operationstillfällen under sjukdomsperioden, papillomlokalisering i luftvägar och HPV-typ.

Brytpunkten för hög respektive låg behandlingsfrekvens förlades till medelvärde 1 behandling/år. **Vid jämförelse mellan patienter med hög (≥1 behandling/år, n=11, medianålder 31 år) respektive låg behandlingsfrekvens (<1 behandling/år, n=15, medianålder 45 år)** registrerades signifikant högre ålder i gruppen med låg behandlingsfrekvens (P=0,01).

halscancer per år. Majoriteten av dessa är skivepitelkarcinom och uppstår i skivepitelet som bekläder övre luftvägsslemhinnan i exempelvis mun, farynx och larynx. De orofaryngeala maligniteterna ökar i incidens och utgör i dag drygt 20 procent av alla fall av huvud–halscancer i Sverige [17].

I en nyligen publicerad studie redovisas HPV-DNA i vuxen benign tonsillvävnad i 6 kontra 34 procent av alla fall av oral eller orofaryngeal malign tumörvävnad [18]. HPV 16, 18, 31 och 33 uppvisar hög potential att konvertera till malignitet, varav HPV 16 är starkast associerad med cancerutveckling. HPV-positiva orofaryngeala karcinom förefaller svara bättre på konventionell radioterapi, ha mindre benägenhet att utveckla fjärrmetastaser och därmed ha bättre prognos än HPV-negativa orofaryngeala karcinom [19].

Kirurgisk behandling av larynxpapillom inriktas på att reducera mängden av virusinfekterade celler. Kurativ behandling saknas i dag. Flera kirurgiska behandlingsalternativ erbjuds: olika typer av laser, vanligen CO₂, koblation och kalla instrument. Majoriteten av behandlingarna ges under narkos. Behandlingsfrekvensen varierar på ett anmärkningsvärt sätt för samma subtyp av HPV mellan olika patienter. Adjuvant behandling används i väl definierade patientmaterial [20].

Syfte

Syftet med studien var att studera larynxpapillom med avseende på bland annat kön och behandlingsfrekvens hos en grupp patienter i Norrland. På grund av virusets tydliga onkogen potential när det gäller huvud–halsmaligniteter ville vi beskriva förekomsten av onkogen HPV-subtyper (16, 18 och 31) i den utvalda populationen.

MATERIAL OCH METOD

Patientgruppen baseras på det diagnostiska och terapeutiska flöde av patienter med larynxpapillom som öron-, näs- och halskliniken vid Centrum för rekonstruktiv kirurgi, Norrlands universitetssjukhus i Umeå, handlagt under åren 2004–2010. Patienterna remitteras huvudsakligen via regionens öron-, näs- och halskliniker vid läns- och länsdelssjukhusen i upptagningsområdet. Sjukhuset ger i dag service till 885 000 människor spridda över halva Sveriges yta.

I studien inkluderades 26 patienter (8 kvinnor och 18 män i åldrarna 1–69 år) från norra regionen som går/har gått i behandling sedan 2004. Vid registreringstillfället 2010 var medianåldern för kvinnorna 46 år och för männen 32 år. Av de 26 patienterna var två pojkar på 1 respektive 11 år. Om man utesluter de två pojkarna stiger medianåldern för männen från 32 till 35 år. Bland de kvinnliga patienterna fanns inga juvenila larynxpapillom. Patienter med larynxpapillomatos behandlades med CO₂-laser.

Samtliga patienter utvärderades pre- och postoperativt (vid återbesök efter första operationen inom 6–8 veckor, därefter vid behov) med flexibel eller rigid endoskopisk videolaryngostroboskopi. Dokumentationen gjordes på digitala band och i gällande dokumentationssystem på Norrlands universitetssjukhus. Biopsi för histopatologi och HPV-diagnostik med HPV-PCR och Luminex togs vid primärbehandling/diagnostik och vid behov vid fortsatta operativa behandlingsinsatser. Vi registrerade aktuell ålder, sjukdomsduration, diagnosperiod (barn-, tonår eller vuxen), sjukdomsutveckling (remission, det vill säga fritt vid postoperativ uppföljning, eller kontinuerlig sjukdom), antal operationstillfällen under sjukdomsperioden, papillomlokalisering i luftvägen (glottis, supraglottis, subglottis och trakea) och HPV-typ. Deskriptiv statistik beräknades med parametrisk och icke-parametrisk teknik. Data analyserades gruppvis. För analys av eventuella statistiska

skillnader i materialet användes det icke-parametriska Wilcoxon signed rank test, eftersom antalet patienter var litet och data inte normalfördelade. Studien har forskningsetiskt tillstånd.

RESULTAT

När vi jämförde den kvinnliga larynxpapillomgruppen (n=8, medianålder 46 år) med den manliga (n=18, medianålder 32 år) noterades ingen signifikant skillnad mellan könen med avseende på ålder, sjukdomsduration, diagnosperiod i livet, sjukdomsutveckling, operationstillfällen under sjukdomsperioden, papillomlokalisering i luftvägen och HPV-typ (6, 11, 16, och 31). Brytpunkten för hög respektive låg behandlingsfrekvens förlades till medelvärdet 1 behandling/år. Med samma parametrar som i analysen av könsskillnader registrerades signifikant (P=0,01) högre ålder i gruppen med låg behandlingsfrekvens (<1 behandling per år, n=15, medianålder 45 år) än i gruppen med hög behandlingsfrekvens (≥1 behandling per år, n=11, medianålder 31 år). Utesluts de två pojkarna med juvenilt larynxpapillom stiger medianåldern i gruppen med hög behandlingsfrekvens från 31 till 32 år (männen från 32 till 35 år, kvinnor oförändrat) och når då inte signifikanta nivåer (P=0,09).

Endast fyra patienter (15 procent) hade utbredd papillomatos (varav en hade ett juvenilt larynxpapillom) med växt supra- och subglottalt (papillomvegetationer med infäste på glottalt-ytan räknas till glottala papillom även om de når in i sub- eller supraglottala rummet). I samma grupp bar en patient på HPV 11 och tre på HPV 6. Samtliga larynxpapillom med utbrett växtsätt fanns i gruppen med hög behandlingsfrekvens. En klar majoritet av patienterna med larynxpapillom bar på HPV 6 (22/26, 84 procent). En patient bar på HPV 31 och en på HPV 16, medan två patienter bar på HPV 11, men ingen bar på HPV 18.

DISKUSSION

Patienter med larynxpapillom uppger vanligen att de besväras av heshet av varierande grad, vid utbredd sjukdom även andningspåverkan. I dag saknas kurativ behandling. Det vi kan erbjuda är symtomlindrande behandling genom reduktion av papillommassan till en för immunsystemet förhoppningsvis hanterbar nivå. Vår målsättning är att göra denna kirurgi så radikal och atraumatisk som möjligt. Vi har inte utvärderat livs- eller röstskvalitet mellan grupperna eller i förhållande till kirurgi. Vårt syfte var att dels studera larynxpapillom utifrån kön och behandlingsfrekvens, dels beskriva förekomsten av högrisk-HPV (16, 18 och 31) i studiepopulationen.

Vi noterade inga skillnader mellan kvinnliga och manliga patienter med larynxpapillom (juvenilt och adult) i norra regionen vad gäller ålder, sjukdomsduration, diagnosperiod i livet, sjukdomsutveckling, operationstillfällen under sjukdomsperioden, papillomlokalisering i luftvägen och HPV-typ. Men när vi jämförde grupperna utifrån hög respektive låg behandlingsfrekvens fann vi en signifikant högre medianålder i gruppen med låg behandlingsfrekvens (P=0,01). Denna signifikans gick förlorad då vi extraherade de två patienterna med juvenilt larynxpapillom (P=0,09).

En intressant men obesvarad fråga är om skillnaderna i behandlingsfrekvens vad gäller patienter infekterade med samma HPV-subtyp är ett uttryck för en varierande, åldersspecifik immunkompetens vid smittotillfället eller om de beror på variationer i virusets genom, trots samma HPV-tillhörighet.

Profylaktisk vaccination med kvadrivalent vaccin (Gardasil), som innehåller vaccin mot HPV 6, 11, 16 och 18, förväntas på sikt reducera såväl benign larynxpapillomatos som HPV-

inducerade maligniteter inom huvud- och halsområdet. Evidensbaserade studier som underlag för terapeutisk HPV-vaccination saknas i dag.

I studiens patientgrupp med larynxpapillom med hög behandlingsfrekvens sågs patienter med juvenilt larynxpapillom, patienter vars papillom uppvisade ett utbrett växtsätt samt närvaro av högrisktyperna HPV 16 och 31, vilket inte sågs i gruppen med låg behandlingsfrekvens. Det är rimligt att anta att i vi i framtiden kommer att se en profylaktisk vaccinationseffekt som leder till ett lägre antal individer med larynxpapillom. Frågan om vi kan utvinna en terapeutisk vaccinationseffekt genom ett längre behandlingsintervall för gruppen med hög behandlingsfrekvens kvarstår att besvara.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Bernard HU, Burk RD, Chen Z, van Doorslaer K, zur Hausen H, de Villiers EM. Classification of papillomaviruses (PVs) based on 189 PV types and proposal of taxonomic amendments. *Virology*. 2010;401(1):70-9.
- Silverberg MJ, Thorsen P, Lindeberg H, Ahdieh-Grant L, Shah KV. Clinical course of recurrent respiratory papillomatosis in Danish children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2004;130(6):711-6.
- Derkay CS. Task force on recurrent respiratory papillomas. A preliminary report. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1995;121(12):1386-91.
- Bonagura VR, Hatam LJ, Rosenthal DW, De Voti JA, Lam F, Steinberg BM, Abramson AL. Recurrent respiratory papillomatosis: a complex defect in immune responsiveness to human papillomavirus-6 and -11. *APMIS*. 2010;118(6-7):455-70.
- Schiffman M, Castle PE. Human papillomavirus epidemiology and public health. *Arch Pathol Lab Med*. 2003;127:930-4.
- Hočevár-Boltežar I, Žargi M, Gale N. Clinical course of laryngeal papillomatosis. *International Congress Series*. 2003;1240:769-71.
- Moody CA, Laimins LA. Human papillomavirus oncoproteins: pathways to transformation. *Nat Rev Cancer*. 2010;10(8):550-60.
- DeVoti JA, Rosenthal DW, Wu R, Abramson AL, Steinberg BM, Bonagura VR. Immune dysregulation and tumor-associated gene changes in recurrent respiratory papillomatosis: a paired microarray analysis. *Mol Med*. 2008;14(9-10):608-17.
- Horvath CA, Boulet GA, Renoux VM, Delvenne PO, Bogers JP. Mechanisms of cell entry by human papillomaviruses: an overview. *Virology*. 2010;7:11.
- Marvel DM, Sewell D, Gudis D, Lundmark D, Seth G, Mirza N. R063: HPV detection in saliva of laryngeal papillomatosis patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137:171-2.
- Huang LW, Seow KM. Oral sex is a risk factor for human papillomavirus-associated nasopharyngeal carcinoma in husbands of women with cervical cancer. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;70(2):73-5.
- Syrjänen S. Current concepts on human papillomavirus infections in children. *APMIS*. 2010;118(6-7):494-509.
- Aaltonen LM, Auvinen E, Dillner J, Lehtinen M, Paavonen J, Rihkanen H, et al. Poor antibody response against human papillomavirus in adult-onset laryngeal papillomatosis. *J Med Microbiol*. 2001;50:468-71.
- Wang SS, Gonzalez P, Yu K, Porras C, Li Q, Safaeian M, et al. Common genetic variants and risk for HPV persistence and progression to cervical cancer. *PLoS One*. 2010;5(1):e8667.
- Goon P, Sonnex C, Jani P, Stanley M, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis: an overview of current thinking and treatment. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008;265(2):147-51.
- Syrjänen S. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer. *J Clin Virol*. 2005;32 Suppl 1:S59-66.
- Munck-Wikland E, Hammarstedt L, Lindquist D, Romanitan M, Dahlstrand H, Dalianis T. Human papillomavirus viktig faktor i tonsillcancers ökade incidens. *Läkartidningen*. 2006;103(44):3366-8.
- Lohavanichbutr P, Houck H, Fan W, Yueh B, Mendez E, Futran N, et al. Genome-wide gene expression profiles of HPV-positive and HPV-negative oropharyngeal cancer: potential implications for treatment choices. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;135(2):180-8.
- Shoushtari AN, Rahimi NP, Schlesinger DJ, Read PW. Survey on human papillomavirus/p16 screening use in oropharyngeal carcinoma patients in the United States. *Cancer*. 2010;116(2):514-9.
- Palomar Asenjo V, Palomar García V, Soteras Ollé J, Ruiz Giner A. Cidofovir activity in infantile recurrent respiratory papillomatosis. *Acta Otorrinolaringol Esp*. 2005;56(1):22-4.