

复发性呼吸道乳头状瘤病药物治疗的研究进展*

沈梦雅¹ 肖洋¹ 马丽晶¹ 王军¹

[关键词] 乳头状瘤; 呼吸道疾病; 辅助治疗; 药物治疗

doi:10.13201/j.issn.2096-7993.2020.12.022

[中图分类号] R734 [文献标志码] A

Research progress in the adjunct therapy of recurrent respiratory papillomatosis

Summary Recurrent respiratory papillomatosis (RRP) is a benign tumor of the respiratory tract caused by human papillomavirus (HPV) infection. At present, there is no cure for this disease, and mainly depends on surgical resection to relieve symptoms but cannot prevent recurrence. Multiple surgeries will bring heavy mental and economic burdens to patients and their families. Therefore, researchers are constantly seeking new treatments to reduce the number of operations and prevent recurrence. Hence, research on adjuvant therapy drugs has also been widely carried out, including bevacizumab, cidofovir, HPV vaccine, and Chinese medicine as an adjuvant drug according some reports. This article reviews the adjuvant treatment of RRP in recent years.

Key words papilloma; respiratory tract diseases; adjunct therapy; drug therapy

复发性呼吸道乳头状瘤病(recurrent respiratory papillomatosis, RRP)是一种由人乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)感染所致的呼吸道良性肿瘤,根据发病年龄可分为成人型复发性呼吸道乳头状瘤病(adult onset recurrent respiratory papillomatosis, AORRP)和幼年型复发性呼吸道乳头状瘤病(juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis, JORRP)^[1]。临床表现为呼吸道内多发疣状突起新生物导致的声音嘶哑、呼吸困难和窒息等^[2]。该病最大的特点是极易复发,但原因尚未明确,有研究认为,HPV 更容易感染皮肤或黏膜表面上皮细胞层^[3], HPV 在最初的感染后可能在上皮细胞基底层中潜伏下来,当机体免疫功能下降或者某处黏膜存在微小擦伤时,HPV 能够激活表皮细胞生长因子受体,并使几种肿瘤抑制蛋白失去活性,导致细胞过度增殖和有缺陷的上皮细胞变异增殖;另外,RRP 复发可能是由于 HPV 再次感染瘤体周围的正常组织^[4]、HPV 不能彻底清除以及与患儿机体的免疫状态密切相关^[5]。这些机制最终使瘤体反复生长。目前没有综合治疗方法可以治愈本病,手术仍为主要的缓解症状和治疗手段,国内较常用的方式是喉部显微器械及内镜下 CO₂ 激光或高速微切吸钻,部分学者主张使用低温等离子射频等方式。国内也有研究不同的药物辅助治疗,但是国内的治疗理念、方法存在较大差异,常常

导致治疗效果不佳,抑或是导致病变向下气道播散、声带粘连、喉气管狭窄、发声障碍、终生带管等并发症^[6]。尤其是 JORRP 患儿一生中需要多次手术,给患儿家庭及社会造成极大的经济负担^[7-8]。因此在不断精进手术方式的同时,开发新的、有效的辅助治疗方法是当前亟待解决的问题。近年来临床上研究较多且有效的辅助治疗药物包括贝伐珠单抗、西多福韦、HPV 疫苗、中医药治疗等。多达 20% 的患者需要药物辅助治疗,最广泛采用的标准是每年手术超过 4 次或伴有下气道播散及远处多部位扩散^[9-10]。

1 贝伐珠单抗

贝伐珠单抗(Bevacizumab)是一种血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)抑制剂,其机制是与 VEGF 亚型结合,并阻断与其受体的相互作用,阻止乳头状瘤血管生成从而有效抑制乳头状瘤细胞的生长,延长复发时间。目前有文献报道其可能是一种有希望治疗乳头状瘤肺支气管播散的药物,全身应用贝伐珠单抗是一种很有前途的治疗 RRP 的辅助疗法^[11-12]。Baday 等^[13]报告 3 例手术后每 4 周接受 10 mg/kg 全身贝伐珠单抗治疗的患者,所有患者术后嗓音均较前改善,需要手术的次数减少,贝伐珠单抗剂量间隔逐渐增加至每 8~12 周。Carnevale 等^[14]对 2 例已有肺部播散的 JORRP 患儿全身应用贝伐珠单抗,剂量 5~10 mg/kg,随访 19 个月~4 年,患儿呼吸系统症状改善、手术次数减少、Derkay 解剖评分下降、儿童嗓音相关的生活质量也有所改善,表明贝伐珠单抗是一种有效的 JORRP 辅助治疗,但是并未对贝伐珠单抗的给药频率和时长进行研究。Bedoya 等^[15]对 2 例病变侵及支气管的 AORRP 患者

*基金项目:北京市自然科学基金(No:7182036)和北京市医院管理中心儿科学科协同发展中心专项经费(No: XTCX201823)联合资助

¹首都医科大学附属北京同仁医院耳鼻咽喉头颈外科 耳鼻咽喉头颈科学教育部重点实验室(首都医科大学)(北京,100730)

通信作者:王军, E-mail:wmzi2002@126.com

全身使用贝伐珠单抗,剂量 5~15 mg/kg,治疗后声音嘶哑等症状减轻,影像学检查表现为肺部结节减少,表明贝伐珠单抗对严重 AORRP 的治疗有效。贝伐珠单抗常见的不良反应包括高血压、肾功能衰竭、蛋白尿、术区出血和肠穿孔^[16],因此治疗前、治疗期间及治疗后应常规监测血压及肾功能。贝伐珠单抗对严重的 RRP 治疗有效,但关于药物的最佳剂量、有效率和安全性的数据有限,临床使用时间较短、样本量较少和手术联合治疗的研究较少,其疗效有待进一步研究^[16]。

2 西多福韦

西多福韦(Cidofovir)又称 1-[(S)-3-羟基-2-(膦基甲氧基丙基)]胞嘧啶,是一种胞嘧啶核苷类似物的广谱抗病毒药物,是目前文献报道最多的 RRP 辅助治疗药物,西多福韦在胞嘧啶核苷磷酸激酶作用下可以转化为活性代谢物单磷酸酯、二磷酸酯与磷酸胆碱的化合物,西多福韦二磷酸酯可抑制病毒 DNA 聚合酶或逆转录酶的活性,并可与其对应的天然脱氧核糖核苷三磷酸竞争性影响病毒 DNA 链,使病毒 DNA 链合成终止降低其转录能力,从而抑制病毒的复制,发挥抗病毒作用^[17]。1995 年 Van Cutsem 等^[18]首次提出西多福韦可作为治疗严重 RRP 的辅助药物,1996 年美国食品和药物管理局(FDA)批准其仅用于 HIV 感染患者的巨细胞病毒视网膜炎治疗,而现在已有多项研究证实西多福韦具有抗 HPV 活性。Murono 等^[19]对 10 例患者瘤体周围的黏膜注射西多福韦,浓度为 7.5 mg/mL,剂量 1~4 mg,治疗后患者 Derkay 严重程度评分显著降低,并且未发现不良反应。Valera 等^[20]选取了 22 例 JORRP 患儿,将其分为两组,实验组使用手术切除和局部西多福韦注射,对照组单纯进行手术治疗,结果表明实验组的手术间隔时间明显长于对照组,其治疗有效性明显高于对照组。Jackowska 等^[21]对 42 例接受 CO₂ 激光联合西多福韦治疗的患者进行声学分析,治疗后所有患者主观及客观声学评价均有所改善并且术后均未出现术区瘢痕等术后并发症,认为西多福韦辅助的综合治疗可以作为 RRP 的新型治疗模式,有望改善疾病预后、提高患者声音和生活质量。西多福韦最主要的副作用是肾毒性,表现为蛋白尿、血肌酐升高,严重者可因肾小球坏死而引发肾功能衰竭^[22]。亦有研究观察到在临床使用过程中,局部黏膜下注射可能会引起喉腔黏膜及声带暂时性肿胀,特别是气道狭窄的婴儿可能有气道梗阻的风险^[23-24]。大多数报道证实西多福韦在喉乳头状瘤的治疗上安全有效^[25],但在用药次数、用药方式及剂量上仍未达成统一标准,需要进一步对术后疗效及安全性的随访。

3 HPV 疫苗

HPV 疫苗曾被批准用于防治宫颈癌和生殖器疣并取得良好效果^[26-27],国外一些国家已将 HPV 疫苗作为 RRP 的治疗方式之一^[26,28]。其机制是可以通过病毒样颗粒刺激机体产生高滴度高亲和力的 L1 抗体,当 HPV 感染并定殖于基底细胞层时,中和抗体可以特异性免疫识别 HPV 病毒并与其结合,发挥中和作用从而清除感染。HPV 疫苗根据其免疫效果分为预防性疫苗和治疗性疫苗,前者又根据效价分为单价疫苗和多价疫苗。目前应用最广泛的是由澳大利亚生产的 Gardasil® 四价疫苗,2007 年澳大利亚实施了一项系统的 HPV 疫苗接种计划,男孩接种率 75% 以上,女孩接种率 80% 以上,每人至少接种 2 次后 JORRP 的年发病率从 0.16/10 万降至 0.02/10 万^[29]。这是世界上第 1 次报告在实施 HPV 疫苗接种计划后 JORRP 发病率下降,并且有可能消除 JORRP。最新研究也认为 HPV 疫苗接种将在未来几年改变 RRP 的发病率^[30-31]。Makiyama 等^[32-33]对 12 例 HPV 阳性的 AORRP 患者在第 0、2、6 个月接种加德西疫苗,并在接种前检测 HPV 抗体滴度,末次接种 1 个月后患者体内 HPV 抗体滴度明显提高 5~200 倍,在末次接种 6 个月后,72% 的患者出现 HPV 转阴。有观点认为 RRP 复发可能是由于 HPV 再次感染瘤体周围的正常组织^[4],因此体内 HPV-抗体滴度增高和 HPV 转阴,意味着 HPV 疫苗可以通过增加患者体内的抗体滴度从而有效抑制乳头状瘤的复发。Kin Cho Goon 等^[34]报告了 12 例 RRP 患者,在接种 4 价加德西疫苗至观察期结束(4~71 个月),其需要手术治疗的次数较接种前降低了 7 倍以上。Young 等^[35]对 20 例接种 4 价 HPV 疫苗的 RRP 患者进行观察,HPV 疫苗对快速复发的 RRP 患者可改善症状并且明显延长手术间隔时间,减少总手术次数。目前,美国疾病控制和预防中心(CDC)免疫实践咨询委员会建议,所有 11~12 岁(初次性行为之前)的青少年都应接种疫苗以防止 HPV 感染,尽管每年可能在疫苗项目中花费约 17 亿美元,但是每年预计减少 65 亿美元的 RRP 相关医疗护理等费用^[36]。随着分子技术水平的提高和对宫颈癌等 HPV 相关疾病研究的不断深入,研制和应用 HPV 疫苗将有望成为国内 RRP 治疗的新手段^[37]。

4 中医药治疗

JORRP 的复发与 HPV 不能彻底清除以及患儿机体的免疫状态密切相关^[5]。应用中药抑制病毒的复制以及调节机体的免疫功能,已成为治疗 HPV 感染疾病如尖锐湿疣、宫颈糜烂的一种重要手段。国际上早已开展将中药作为 RRP 的辅助治疗的研究,Okubo 等^[38]对 12 例 RRP 患儿使用以

黄芪、桔梗、当归、黄连、薏苡仁、红花、女贞子、甘草、贝母、桃仁为基本组份的中药进行辅助治疗并在治疗后进行长期随访和研究,结果显示治疗后患儿的 Derkay 评分平均为 12.8 分,两组手术评分均有统计学意义,证实中药治疗乳头状瘤有效。我们的研究团队与北京中医药大学合作,自 2012 年开始应用传统中药作为 RRP 患者的辅助治疗方式^[39],选取 40 例 JORRP 患者在 CO₂ 激光手术治疗后服用中药基本方 I (陈皮 5 g,半夏 4 g,蒲公英 8 g,连翘 6 g,生薏苡仁 8 g,浙贝母 4 g 等)或基本方 II 治疗,治疗后治疗组 HPV-DNA 含量明显低于对照组,说明中药是一种安全有效的辅助治疗方法,是延长手术间隔时间、提高患者机体免疫力的新型治疗药物^[40]。另对 39 例 AORRP 患者使用 CO₂ 激光联合中药治疗,疗程为半年至 1 年,治疗后患者血清免疫学标志明显增高、手术间隔时间明显延长^[41]。这一结果与既往研究结果一致,可以看到,中医药治疗是目前有希望的治疗方式,可有效提高自身免疫细胞抗病毒能力、延长手术间隔时间、减少总手术次数。随着后期临床研究的深入,其可以作为手术外有效的药物辅助治疗方式之一。

综上所述,手术仍然是国内外公认的 RRP 最有效的治疗方式,手术之外的辅助治疗是目前关于本病的研究热点,疫苗和中药的应用在延长手术间隔时间、减少手术次数、增加体内 HPV 抗体滴度、启动体内的体液和细胞免疫等方面疗效显著,让我们看到了治疗 RRP 的希望,但是大多新型辅助性药物治疗试验仍存在缺陷,如缺少安慰剂对照组或研究对象较少、涉及规模范围小、相较于终身随访大多数研究随访时间都较短等问题,因此临床使用时应全面考虑药物的安全性,在选择药物辅助治疗时严格遵循指征,严密随访。

参考文献

- [1] Derkay CS, Wiatrak B. Recurrent respiratory papillomatosis: a review[J]. *Laryngoscope*, 2008, 118(7): 1236—1247.
- [2] Mitumoto GL, Bernardi F, Paes JF, et al. Juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis with pulmonary involvement and carcinomatous transformation[J]. *Autops Case Rep*, 2018, 8(3): e2018035.
- [3] Abramson AL, Steinberg BM, Winkler B. Laryngeal papillomatosis: clinical, histopathologic and molecular studies[J]. *Laryngoscope*, 1987, 97(6): 678—685.
- [4] Makiyama K, Hirai R, Matsuzaki H, et al. Assessment of human papilloma virus infection in adult laryngeal papilloma using a screening test[J]. *J Voice*, 2013, 27(2): 230—235.
- [5] 夏忠芳, 杨占秋, 郭玉德, 等. 呼吸道乳头状瘤患儿血液细胞因子及免疫球蛋白的检测[J]. *临床耳鼻咽喉科杂志*, 2002, 16(6): 292—294.
- [6] Papaioannou VA, Lux A, Voigt-Zimmermann S, et al. Treatment outcomes of recurrent respiratory papillomatosis: Retrospective analysis of juvenile and adult cases[J]. *HNO*, 2018, 66(Suppl 1): 7—15.
- [7] Bishai D, Kashima H, Shah K. The cost of juvenile-onset recurrent respiratory papillomatosis[J]. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2000, 126(8): 935—939.
- [8] Tam S, Wu CF, Peng HL, et al. Cost of treating recurrent respiratory papillomavirus in commercially insured and medicaid patients[J]. *Laryngoscope*, 2020, 130(5): 1186—1194.
- [9] Ryan MA, Leu GR, Upchurch PA, et al. Systemic Bevacizumab(Avastin)for Juvenile-Onset Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Systematic Review[J]. *Laryngoscope*, 2020. [Online ahead of print]
- [10] Derkay CS, Bluher AE. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2018 [J]. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018, 26(6): 421—425.
- [11] Derkay CS, Bluher AE. Update on Recurrent Respiratory Papillomatosis[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2019, 52(4): 669—679.
- [12] Hamdi O, Dome J, Zalzal G, et al. Systemic bevacizumab for end-stage juvenile recurrent respiratory papillomas: A case report[J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 128: 109706.
- [13] Baday YI, Ongkasuwan J, Venkatramani R. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2020, 138: 110352.
- [14] Carnevale C, Ferrán-De la Cierva L, Til-Pérez G, et al. Safe use of systemic bevacizumab for respiratory recurrent papillomatosis in two children[J]. *Laryngoscope*, 2019, 129(4): 1001—1004.
- [15] Bedoya A, Glisinski K, Clarke J, et al. Systemic Bevacizumab for Recurrent Respiratory Papillomatosis: A Single Center Experience of Two Cases[J]. *Am J Case Rep*, 2017, 18: 842—846.
- [16] Best SR, Mohr M, Zur KB. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: A national survey[J]. *Laryngoscope*, 2017, 127(10): 2225—2229.
- [17] Xiong X, Smith JL, Chen MS. Effect of incorporation of cidofovir into DNA by human cytomegalovirus DNA polymerase on DNA elongation[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 1997, 41(3): 594—599.
- [18] Van Cutsem E, Snoeck R, Van Ranst M, et al. Successful treatment of a squamous papilloma of the hypopharynx-esophagus by local injections of (S)-1-(3-hydroxy-2-phosphonylmethoxypropyl) cytosine [J]. *J Med Virol*, 1995, 45(2): 230—235.
- [19] Murono S, Nakanishi Y, Tsuji A, et al. Intralesional cidofovir injection for recurrent respiratory papillomatosis in Japan[J]. *Auris Nasus Larynx*, 2016, 43(5): 541—545.
- [20] Valera F, Maldonado L, Lima J, et al. Efficacy of cido-

- fovir in recurrent juvenile respiratory papillomatosis [J]. *Braz J Otorhinolaryngol*, 2010, 76(6): 713—717.
- [21] Jackowska J, Wojnowski W, Hashimoto A, et al. Voice improvement in patients with recurrent respiratory papillomatosis after combined treatment with cidofovir and CO₂ laser surgery [J]. *Lasers Med Sci*, 2019, 34(7): 1433—1440.
- [22] Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity [J]. *Am J Kidney Dis*, 2005, 45(5): 804—817.
- [23] Bielecki I, Mniszek J, Cofala M. Intralesional injection of cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis in children [J]. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2009, 73(5): 681—684.
- [24] Tran MN, Galt L, Bashirzadeh F. Recurrent respiratory papillomatosis: the role of cidofovir [J]. *Respirol Case Rep*, 2018, 6(8): e00371.
- [25] Wierzbicka M, Jackowska J, Bartochowska A, et al. Effectiveness of cidofovir intralesional treatment in recurrent respiratory papillomatosis [J]. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2011, 268(9): 1305—1311.
- [26] World Health Organization. Electronic address: sage-execsec@who.int. Human papillomavirus vaccines: WHO position paper, May 2017—Recommendations [J]. *Vaccine*, 2017, 35(43): 5753—5755.
- [27] Pham CT, Juhasz M, Sung CT, et al. The human papillomavirus vaccine as a treatment for human papillomavirus-related dysplastic and neoplastic conditions: A literature review [J]. *J Am Acad Dermatol*, 2020, 82(1): 202—212.
- [28] Yiu Y, Fayson S, Smith H, et al. Implementation of Routine HPV Vaccination in the Management of Recurrent Respiratory Papillomatosis [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2019, 128(4): 309—315.
- [29] Novakovic D, Cheng A, 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]. *J Infect Dis*, 2018, 217(2): 208—212.
- [30] Langer C, Wittekindt C, Wolf G. [Laryngeal Recurrent Respiratory Papillomatosis: Current Aspects on Diagnosis and Therapy] [J]. *Laryngorhinootologie*, 2019, 98(8): 577—587.
- [31] Yiu Y, Fayson S, Smith H, et al. Implementation of Routine HPV Vaccination in the Management of Recurrent Respiratory Papillomatosis [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2019, 128(4): 309—315.
- [32] Makiyama K, Hirai R, Matsuzaki H. Gardasil Vaccination for Recurrent Laryngeal Papillomatosis in Adult Men: First Report: Changes in HPV Antibody Titer [J]. *J Voice*, 2017, 31(1): 104—106.
- [33] Hirai R, Makiyama K, Matsuzaki H, et al. Gardasil Vaccination for Recurrent Laryngeal Papillomatosis in Adult Men Second Report: Negative Conversion of HPV in Laryngeal Secretions [J]. *J Voice*, 2018, 32(4): 488—491.
- [34] Kin Cho Goon P, Scholtz LU, Sudhoff H. Recurrent respiratory papillomatosis (RRP)—time for a reckoning? [J]. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*, 2017, 2(4): 184—186.
- [35] Young DL, Moore MM, Halstead LA. The use of the quadrivalent human papillomavirus vaccine (gardasil) as adjuvant therapy in the treatment of recurrent respiratory papilloma [J]. *J Voice*, 2015, 29(2): 223—229.
- [36] Elbasha EH, Dasbach EJ, Insinga RP. Model for assessing human papillomavirus vaccination strategies [J]. *Emerg Infect Dis*, 2007, 13(1): 28—41.
- [37] 潘晓菲, 肖洋. 人乳头状瘤病毒疫苗防治呼吸道乳头状瘤病的研究现状 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2019, 33(2): 189—192.
- [38] Okubo K, Saito K, Fukuda H, et al. Traditional Chinese Medicine for treatment of laryngeal papillomatosis [J]. *J Altern Complement Med*, 2010, 16(4): 427—433.
- [39] 马捷, 李峰, 王军, 等. 中药辅助治疗儿童喉乳头状瘤病的疗效观察 [J]. *中国中西医结合耳鼻咽喉科杂志*, 2012, 20(3): 215—217.
- [40] 陆颖鑫, 王军, 李峰, 等. 中药对小儿复发性呼吸道乳头状瘤中人乳头状瘤病毒含量的影响 [J]. *现代中医临床*, 2015, 22(5): 38—41.
- [41] 王慧, 王军, 肖洋. 中药联合手术治疗成人复发性呼吸道乳头状瘤的临床疗效及血清免疫学改变相关研究 [J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2018, 32(2): 109—112.

(收稿日期: 2019-11-13)