

Otorrinolaringología Pediátrica

Bevacizumab intralesional para el tratamiento de papilomatosis respiratoria recurrente

Intralesional bevacizumab for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis

Bevacizumab intralesional para o tratamiento da papilomatose respiratória recorrente

Dr. Máximo Rodríguez D'Aquila ⁽¹⁾, Dra. Geraldine Labeledz ⁽²⁾, Dra. Cinthia Pérez ⁽³⁾, Dr. Hugo Rodríguez ⁽⁴⁾

Resumen

Introducción: La papilomatosis respiratoria recurrente es una enfermedad infrecuente de la vía aéreo digestiva causada por el virus papiloma humano. En ocasiones, puede presentarse de forma agresiva requiriendo de tratamientos adyuvantes, como el que reportamos, para reducir el número de cirugías y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Objetivo: Describir nuestra experiencia en pacientes pediátricos con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente que fueron tratados con bevacizumab intralesional.

Material y método: Se diseñó un estudio observacional, descriptivo y retrospectivo. Se incluyeron pacientes pediátricos con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente que requirieron bevacizumab intralesional (5 y 10 mg) como terapia adyuvante desde enero de 2016 a junio de 2018.

Resultados: Se reclutaron 37 pacientes. Con la utilización de bevacizumab 5 mg: 5 pacientes no presentaron lesiones al control endoscópico a los 3 meses, 32 mantuvieron el número y/o la localización de las lesiones al control endoscópico de los 3 meses, pero disminuyeron el intervalo interquirúrgico, ningún paciente empeoró. De los 20 pacientes que recibieron bevacizumab 10 mg: 2 de los que habían mantenido sus lesiones durante las inyecciones de

bevacizumab 5 mg no tenían lesiones al control endoscópico a los 3 meses, 17 mantuvieron sus lesiones en cantidad y/o en localización, pero disminuyeron el intervalo interquirúrgico. Uno presentó diseminación extra-laríngea.

Conclusiones: El bevacizumab intralesional demostró ser una medicación segura y presentó cierta eficacia prolongando el tiempo entre cirugías y limitando el número de procedimientos en niños con papilomatosis respiratoria recurrente. Es una droga que debe ser tenida en cuenta para el tratamiento adyuvante de la papilomatosis respiratoria recurrente.

Palabras clave: Papilomatosis respiratoria recurrente, bevacizumab intralesional, tratamiento adyuvante.

Abstract

Introduction: Recurrent respiratory papillomatosis is a rare disease of the airway that is caused by the human papilloma virus. Recurrent respiratory papillomatosis may present aggressively requiring adjuvant therapy, such as intralesional bevacizumab, in an effort to reduce the number of surgeries and improve the quality of life of patients.

Objective: To describe our experience in pediatric patients diagnosed with Recurrent respiratory pa-

⁽¹⁾ Becario del Servicio de Endoscopia Respiratoria. ⁽²⁾ Becaria del Servicio de Endoscopia Respiratoria. ⁽³⁾ Médica de planta del Servicio de Endoscopia Respiratoria. ⁽⁴⁾ Jefe de Servicio de Endoscopia Respiratoria.

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan. C.A.B.A. Argentina.

Mail de contacto: maximorodriguezdaquila@gmail.com

Fecha de envío: 8 de mayo de 2019 - Fecha de aceptación: 17 de junio de 2019.

pillomatosis that were treated with intralesional bevacizumab.

Material and method: An observational, descriptive, and retrospective study was conducted. Pediatric patients diagnosed with Recurrent respiratory papillomatosis who required intralesional bevacizumab (5 and 10 mg) as adjuvant therapy from January 2016 to June 2018 were included.

Results: 37 patients were enrolled. At the 3-month endoscopic follow-up after bevacizumab 5 mg treatment: 5 patients did not show lesions; 32 maintained the number and/or site of the lesions but decreased the intersurgical interval; no patient worsened. Twenty patients received bevacizumab 10 mg because of persistent lesions. At the 3-month endoscopic follow-up after bevacizumab 10 mg: two patients had no lesions, 17 maintained the number and/or site of the lesions, but decreased the intersurgical interval, and one presented with extralaryngeal dissemination.

Conclusions: Intralesional bevacizumab proved to be safe and showed some efficacy prolonging the time between surgeries and limiting the number of procedures in children with Recurrent respiratory papillomatosis. Intralesional bevacizumab should be considered as adjuvant therapy for Recurrent respiratory papillomatosis.

Keywords: Recurrent respiratory papillomatosis, intralesional bevacizumab, adjuvant therapy.

Resumo

Introdução: A papilomatose respiratória recorrente é uma doença infreqüente da via aérea causado pelo papilomavírus humano. Às vezes, pode ser apresentado de forma agressiva, necessitando de tratamentos adjuvantes, como o que relatamos, para reduzir o número de cirurgias e melhorar a qualidade de vida dos pacientes.

Objetivo: Descrever nossa experiência em pacientes pediátricos com diagnóstico de papilomatose respiratória recorrente tratados com bevacizumab intralesional.

Material e método: Foi realizado um estudo observacional, descritivo e retrospectivo. Foram incluídos pacientes pediátricos com diagnóstico de papilomatose respiratória recorrente que necessitaram de bevacizumab intralesional (5 e 10 mg) como terapia adjuvante de janeiro de 2016 a junho de 2018.

Resultados: 37 pacientes foram recrutados. No controle endoscópico aos 3 meses logo de o uso de bevacizumab 5mg: 5 pacientes apresentavam lesões,

32 continuaram com o número e / ou localização das lesões, mas foi diminuído o intervalo inter-cirúrgico, nenhum paciente piorou. Dos 20 pacientes que receberam bevacizumab 10 mg: 2 mantiveram as suas lesões durante injeções de bevacizumab 5mg, não foram observadas lesões no controle endoscópico aos 3 meses, 17 mantiveram as suas lesões em quantidade e / ou localização, mas diminuiu o intervalo intercirúrgico. 1 apresentou disseminação extra-laríngea.

Conclusões: O bevacizumab intralesional mostrou ser um medicamento seguro e apresentou alguma eficácia prolongando o tempo entre cirurgias e limitando o número de procedimentos em crianças com papilomatose respiratória recorrente. É uma droga que deve ser levada em consideração para o tratamento adjuvante da papilomatose respiratória recorrente.

Palavras-chave: Papilomatose respiratória recorrente, bevacizumab intralesional, tratamento adjuvante.

Introducción

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) es una enfermedad infrecuente de la vía aéreo-digestiva causada por el virus papiloma humano (VPH). Se caracteriza por la proliferación de lesiones epiteliales exofíticas, fundamentalmente en la laringe. Es el tumor laríngeo benigno más común en los niños y es la segunda causa más frecuente de disfonía infantil después de los nódulos de las cuerdas vocales. ^(1, 2, 3)

A pesar de ser una enfermedad benigna que normalmente involucra únicamente a la laringe, la PRR tiene un curso clínico impredecible, tendencia a la recurrencia y a la diseminación extra-laríngea. Existe, además, el riesgo de transformación maligna. ⁽¹⁾

El VPH se transmite verticalmente de la madre al hijo en el canal de parto (infección genital latente o condilomas acuminados). También la transmisión puede ser transplacentaria (1%). El riesgo es mayor en la madre joven primigesta, el parto vaginal y en el primer hijo (75% de los niños afectados). El VPH produce lesiones sobre todo a nivel de la transición de los epitelios (escamoso a ciliar) como el vestíbulo nasal, la unión de la mucosa oro-nasofaríngea, la supraglotis, las cuerdas vocales y en regiones de metaplasia escamosa, como el ostoma traqueal. ⁽¹⁾

En el 75% de los niños, los síntomas se inician antes de los 5 años. ⁽¹⁾ Si bien la infección se produ-

ce en el nacimiento o antes, la mayoría de los pacientes no presentan los síntomas inmediatamente. Como las cuerdas vocales suelen ser la localización inicial y predominante, el llanto débil o la disfonía son los síntomas de presentación más importantes. A medida que los papilomas aumentan su tamaño comienzan a obstruir la vía aérea, manifestándose con dificultad respiratoria progresiva y estridor. ^(2,3)

Como tratamiento, la microcirugía de laringe puede realizarse bajo visión endoscópica o microscópica. Se puede efectuar con microdebridador, láser de CO₂, láser de KTP o micropinzas. Dentro de las complicaciones secundarias al tratamiento quirúrgico se destacan las sinequias de la comisura anterior y de la posterior, que son causa adicional de disfonía y disnea, respectivamente. Estos procesos cicatriciales son frecuentes en aquellos pacientes con múltiples cirugías y surgen del intento de extirpar la totalidad de las lesiones, dando como resultado el daño de la mucosa normal. ⁽²⁾

Se debe intentar evitar la traqueotomía porque incrementa el riesgo de diseminación a tráquea distal, bronquios y pulmones, pero en ciertos casos severos puede ser necesaria debido a que se impone asegurar la vía aérea por la rápida obstrucción respiratoria. ⁽⁴⁾

Aproximadamente, en el 25% de los niños afectados se realiza terapia médica adyuvante. ⁽¹⁾ En nuestro hospital en los últimos 2 años el 56% de los pacientes necesitaron tratamiento adyuvante. Las indicaciones de terapia adyuvante son: ^(1,5)

- Más de 4 procedimientos por año.
- Menores de 2 años.
- Necesidad de traqueotomía.
- Diseminación distal.
- Crecimiento rápido con obstrucción respiratoria.
- Afectación de la comisura anterior o posterior

Actualmente no existe un tratamiento curativo. El objetivo del tratamiento quirúrgico (microcirugía de laringe), que es el principal pilar terapéutico actual, es lograr una vía aérea segura y mejorar la calidad de la voz. Muchos pacientes que padecen esta enfermedad deben someterse a múltiples resecciones quirúrgicas. Cuando son necesarias más de cuatro intervenciones quirúrgicas por año, pacientes menores de 2 años al momento del diagnóstico, los papilomas son obstructivos o existe evidencia

de extensión extralaringea de la PRR, se debe considerar la terapia adyuvante. ⁽⁵⁾

Aunque históricamente el interferón era la terapia adyuvante más común en la PRR, actualmente el cidofovir intralesional (antiviral, análogo de nucleótido citosina) es el más ampliamente descrito en la literatura mundial. ⁽⁵⁾ Sin embargo no hay pruebas suficientes para apoyar la eficacia de los agentes antivirales como tratamiento adyuvante. Si bien hay autores que describen la eficacia del cidofovir en la PRR en pediatría, no todos los niños experimentan resultados exitosos y su uso no está exento de riesgos. ^(4,5) Se han informado efectos cancerígenos en estudios en animales y transformación maligna en pacientes con PRR que recibieron cidofovir intralesional. ⁽⁴⁻⁷⁾

Dadas todas estas problemáticas relacionadas al cidofovir, es necesario un tratamiento adyuvante alternativo que sea seguro y eficaz para poder tratar la PRR en el niño sin la necesidad de múltiples procedimientos quirúrgicos.

Recientemente surgió evidencia que apoya el uso de inyecciones intralesionales del anticuerpo monoclonal antiangiogénico bevacizumab (Avastin[®]) para el tratamiento adyuvante de la PRR. ^(8,9)

La vascularización sería un factor determinante en la rapidez con la que los papilomas recidivan y el bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Su aplicación intralesional podría funcionar como un inhibidor de la angiogénesis, obstaculizando o interrumpiendo el crecimiento de los papilomas y sus complicaciones y por ende aumentando el intervalo entre las cirugías y reduciendo el número de procedimientos quirúrgicos y, por lo tanto, mejorando su calidad de vida. ^(8,9)

Objetivos

Describir las características poblacionales de pacientes pediátricos con diagnóstico de papilomatosis respiratoria recurrente que fueron tratados con bevacizumab como terapia adyuvante.

Describir nuestra experiencia con bevacizumab intralesional en el tratamiento de la PRR, evaluando el control de la enfermedad y la clínica remanente.

Lugar de aplicación

Servicio de Endoscopia Respiratoria del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan, de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Diseño

Observacional – descriptivo – retrospectivo.

Población

Criterios de inclusión:

- 1) Pacientes pediátricos con diagnóstico anatómico-patológico de PRR.
- 2) Tratados con bevacizumab intralesional como terapia adyuvante desde enero de 2016 a junio de 2018 en el Servicio de Endoscopia Respiratoria del Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

Método

Revisión de historias clínicas y análisis de datos mediante estadística descriptiva.

Resultados

Se analizaron las historias clínicas de 37 pacientes. Veinte (54%) eran de sexo femenino. En relación con sus antecedentes perinatólogicos, 35 (95%) habían nacido por parto normal mientras que los 2 (5%) restantes habían nacido por cesárea.

De los 37 pacientes, 28 (76%) estaban tipificados, teniendo 13 (46%) de ellos lesiones por VPH 11 y 15 (54%) lesiones por VPH 6.

Del total de pacientes, 23 (62%) estaban vacunados contra el VPH. Dos (9%) con la vacuna bivalente (Cervarix®), mientras que los 21 (91%) restantes habían recibido la vacuna tetravalente (Gardasil®).

Al valorar la sintomatología (disfonía, estridor u obstrucción respiratoria), el rango de edad de inicio de esta era de 0 a 160 meses; al hacer la misma valoración del rango de edad para el diagnóstico de esta patología se obtuvieron valores de 10 a 168 meses. La diferencia entre la edad de inicio de los síntomas y la edad de diagnóstico de la patología tuvo un rango de diferencia de 0 a 40 meses con un promedio de 8,5 meses. Es decir que hubo una demora en promedio de 8,5 meses entre el inicio de los síntomas de estos pacientes y su diagnóstico certero.

Previamente a la indicación de terapia adyuvante con bevacizumab, los pacientes habían sido

sometidos de 1 a 64 cirugías para permeabilización de la vía aérea, con un promedio de 9 cirugías por paciente.

La gran mayoría de estos procedimientos se habían realizado con microinstrumental frío. Solo 2 (5%) pacientes habían sido tratados con láser y 8 (22%) con microdebridador para la extracción de sus lesiones.

Quince (41%) pacientes recibieron terapia adyuvante con cidofovir previamente al inicio de la inyección intralesional de bevacizumab. Catorce (38%) tenían lesiones extralaringeas antes de comenzar el tratamiento.

La edad promedio de inicio de inyecciones intralesionales de bevacizumab fue de 6,5 años, con un rango de 2 a 16 años.

Del total, 35 pacientes hicieron 4 dosis separadas de 2 a 4 semanas de bevacizumab 5 mg/0,2 ml (1,25 mg/ml) intralesional de manera programada. Los dos pacientes restantes hicieron solo 2 inyecciones de bevacizumab 5 mg y discontinuaron el tratamiento por falta de adherencia al mismo. Diecinueve, hicieron un segundo ciclo completo de inyecciones intralesionales de bevacizumab 10 mg/0,4 ml (2,5 mg/ml), solo uno lo discontinuó.

Para valorar el resultado de este tratamiento se utilizó el Score de Derkay ⁽⁶⁾ previamente al tratamiento y a los 3 meses de finalizado cada ciclo de inyecciones intralesionales. Se compararon dichos valores y se dividieron los pacientes según si habían mejorado (ausencia de lesiones), si se habían mantenido de manera similar o disminuido levemente la cantidad de lesiones o si habían empeorado el número y/o la localización de lesiones a pesar del tratamiento.

De los 37 pacientes que recibieron bevacizumab 5 mg:

- 5 (14%) no tenían lesiones al control endoscópico a los 3 meses.
- 32 (86%) habían mantenido el número y/o la localización de las lesiones al control endoscópico de los 3 meses, pero habían disminuido el intervalo quirúrgico.
- Ningún paciente había empeorado.

De los 20 pacientes que recibieron bevacizumab 10 mg:

- 2 (10%) de los que habían mantenido sus lesiones durante las inyecciones de bevacizumab 5 mg, no tenían lesiones al control endoscópico a los 3 meses.
- 17 (85%) mantuvieron sus lesiones en cantidad y/o en localización, pero disminuyeron el intervalo interquirúrgico.
- 1 (5%) tuvo diseminación extralaringea a pesar del tratamiento con bevacizumab 10 mg.

Con relación a la sintomatología del total de pacientes, hubo 4 (11%) que continúan asintomáticos, los 33 (89%) restantes tienen diferentes grados de disfonía. Siete (19%) tuvieron en algún momento dificultad ventilatoria ya sea en reposo o en el ejercicio.

Tres (8%) pacientes fueron traqueostomizados en otra institución. Dos de ellos fueron decanulados en nuestro servicio; el paciente restante continúa traqueostomizado en plan de cirugía de reconstrucción laríngea por una estenosis subglótica adquirida luego de intubación prolongada por prematuridad extrema.

Con las inyecciones intralesionales de bevacizumab de 5 y 10 mg, el 86% y 85%, respectivamente, de los pacientes logró controlar la cantidad de lesiones, prolongar el intervalo interquirúrgico y se logró evitar la diseminación. Solo un paciente tuvo mala evolución con este tratamiento, ya que se observaron lesiones extralaringeas durante el mismo. Siete (5 pacientes con dosis de 5 mg y 2 con dosis de 10 mg) no tuvieron lesiones papilomatosas en los controles endoscópicos subsiguientes, representando el 18% de la totalidad de nuestra serie.

Discusión

La PRR es una enfermedad poco frecuente que continúa siendo extremadamente difícil de tratar. La sintomatología prevalente en pacientes pediátricos es la disfonía y la obstrucción respiratoria. (1,2)

Si bien el objetivo principal del tratamiento quirúrgico es mantener una vía aérea permeable, las múltiples cirugías pueden provocar cicatrices y potencialmente perturbación permanente de la voz. (8) Se han desarrollado múltiples tratamientos adyuvantes para garantizar el mayor tiempo posible entre la intervención quirúrgica y, en última instancia, limitar el número total de procedimientos para cada paciente. (8)

Entre los tratamientos adyuvantes intralesionales el más ampliamente descrito en la literatura mundial es el cidofovir. (5) Si bien hay autores que describen la eficacia del cidofovir en la PRR en pediatría, no todos los niños experimentan resultados exitosos y su uso no está exento de riesgos. (4,5) Se han informado potenciales efectos carcinogénicos en estudios en animales y reporte de casos de conversión maligna y displasia progresiva en pacientes con PRR que recibieron cidofovir intralesional. (4-7)

El bevacizumab representa otra alternativa terapéutica, es un anticuerpo monoclonal humano que se une y neutraliza a las actividades de VEGF y les impide interactuar con sus receptores. El bevacizumab se comenzó a utilizar para el tratamiento de la retinopatía diabética, degeneración macular y otras patologías oftalmológicas. (8) Zeitels et al. fueron los primeros en utilizar esta droga en adultos a una dosis de 5-12,5 mg a una concentración de 25 mg/ml. (9) Teniendo en cuenta este antecedente y la demostración de altos niveles de VEGF en especímenes pediátricos de papilomas es que se comienza a utilizar esta droga en pacientes pediátricos con PRR agresiva. (8,10)

Utilizamos una dosis inicial de 1,25 mg/ml y realizábamos un segundo ciclo con 2,5 mg/ml si el paciente lo requería. Se comenzó con esta cantidad ya que la dosis segura utilizada en oftalmología pediátrica fue de 2,5 mg/ml. (8) La preparación fue realizada en la farmacia de nuestra institución.

Se realizaron 4 inyecciones en cada ciclo cada 2 ó 3 semanas.

Las tasas de éxito alcanzadas con el bevacizumab intralesional (aproximadamente del 80%) coinciden con la bibliografía mundial. (8) Se observó un gran porcentaje de control local y a distancia de la enfermedad.

Hasta la fecha no se han registrado complicaciones ni efectos adversos con la utilización de esta droga.

Conclusión

El bevacizumab intralesional demostró ser una medicación segura y se observó cierta eficacia, prolongando el tiempo entre cirugías y limitando el número de procedimientos en niños con PRR.

Es una droga que debe ser tenida en cuenta para el tratamiento adyuvante de la PRR.

Los autores no manifiestan conflictos de interés.

Bibliografía

1. Monnier P. Recurrent respiratory papillomatosis. En: Monnier P, editor. *Pediatric airway surgery. Management of laryngotracheal stenosis in infants and children*. Springer, Switzerland 2011: 220-7.
2. Rodríguez H, Cuestas G. Papilomatosis laríngea y voz. En: Rodríguez H, editor. *VII Manual de la Asociación Argentina de ORL y Fonoaudiología Pediátrica. Disfonías infantiles*; 2014: 104-6.
3. Rodríguez V, Michalski D. Papilomatosis laríngea infantil. *Revista FASO* 2010; 17: 16-22.
4. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Ollio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2015;11: 731-8.
5. Chadha NK, James A. Adjuvant antiviral therapy for recurrent respiratory papillomatosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD005053.
6. Derkay CS, Volsky PG, Rosen CA, Pransky SM, McMurray JS, Chadha NK, et al. Current use of intralesional cidofovir for recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope* 2013; 123:705-12.
7. Pransky ST, Albright MA, Magit AE. Long term follow-up of pediatric recurrent respiratory papillomatosis managed with intralesional cidofovir. *Laryngoscope* 2003; 113:1583-7.
8. Rogers DJ, Ojha S, Maurer R, Hartnick CJ. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2013; 139:496-501.
9. Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, López-Guerra G, Burns JA, Friedman AD, et al. Local injection of bevacizumab (Avastin) and angiolytic KTP laser treatment of recurrent respiratory papillomatosis of the vocal folds: a prospective study. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2011; 120:627-34.
10. Rahbar R, Vargas SO, Folkman J, McGill TJ, Healy GB, Tan X, et al. Role of vascular endothelial growth factor-A in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005; 114⁽⁴⁾:289-295.