

# Uso de bevacizumab (avastin) sublesional en papilomatosis laríngea recurrente

## Sublesional use of bevacizumab (avastin) in recurrent laryngeal papillomatosis

Olenka Alcas Arce<sup>1</sup>, Mariella Pacheco García<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Otorrinolaringología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú.

### Resumen

La papilomatosis laríngea recurrente es una enfermedad producida por el virus del papiloma humano, que produce lesiones epiteliales exofíticas. En la actualidad, no existe un tratamiento definitivo, existiendo una gran recurrencia de las lesiones. Una de las alternativas promisorias es el uso de láser KTP con bevacizumab. No obstante, en nuestro medio, los hospitales no cuentan con láser KTP, utilizándose únicamente técnica en frío. Se presenta un caso clínico de papilomatosis laríngea recurrente con el uso de bevacizumab (avastin) a 16,5 mg/mL como terapia adyuvante a cirugía con técnica en frío.

**Palabras clave.** Virus Papiloma Humano; Papilomatosis Laríngea Recurrente; Laringe; Bevacizumab; Avastin.

### Abstract

Recurrent laryngeal papillomatosis is a disease caused by the human papillomavirus that causes exophytic epithelial lesions. Currently, there is no definitive treatment, existing high recurrence of lesions. One of the promising alternatives is the use of KTP laser with bevacizumab. However, in our hospitals we do not have KTP, but only cold excision. We present a case of recurrent laryngeal papillomatosis treated with intralesional injections of bevacizumab (avastin) 16.5 mg/mL as adjuvant therapy to cold excision.

**Keywords.** Human Papilloma Virus; Laryngeal Papillomatosis, Recurrent; Larynx; Bevacizumab; Avastin.

An Fac med. 2016;77(3):283-5 / <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v77i3.12422>

## INTRODUCCIÓN

La papilomatosis laríngea recurrente (PLR) es una enfermedad caracterizada por el desarrollo de lesiones proliferativas exofíticas del tejido conectivo, cubiertas por epitelio, que afecta a la mucosa de las vías aéreas. El agente responsable es la infección por el virus de papiloma humano (VPH), y tiene una gran predilección por la laringe<sup>(1)</sup>. Los subtipos virales más frecuentemente encontrados son VPH 6 y 11, en 90% de los casos. Los subtipos 16 y 18 son más raros en niños con PLR, pero si están presentes existe mayor potencial de malignización<sup>(2)</sup>.

La papilomatosis laríngea recurrente tiene una incidencia en EE.UU. de 4,3 x 100 000 en población pediátrica y 1,8 x 100 000 en adultos<sup>(1)</sup>. En el Perú, pocos estudios han determinado la epidemiología del papiloma virus, y no existen comunicaciones sobre la incidencia de PLR. Un estudio con 5 435 pacien-

tes en el departamento de San Martín determinó una incidencia de VPH de 12,6%<sup>(3)</sup>. La presencia de VPH de alto riesgo fue 33,6% en un estudio de 2 208 mujeres en diferentes ciudades del país, y 34,49% en un estudio de 2 247<sup>(4)</sup>. En una investigación con 1 099 individuos de un distrito pobre del Lima, se identificó presencia de VPH oral y VPH oral de alto riesgo, 6,8% y 2,0%, respectivamente<sup>(5)</sup>.

El virus inicialmente infecta la capa basal del epitelio por abrasiones menores. Las proteínas E6 y E7, expresadas por el virus, inactivan el factor regulador interferón, permitiendo que la infección por VPH se mantenga persistente y asintomática<sup>(6)</sup>. Adicionalmente, un factor importante en la determinación de la reaparición de las lesiones es la vascularidad en el crecimiento tumoral, iniciado por el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>(7)</sup>.

Actualmente no existe consenso sobre el mejor y más efectivo tratamiento

único o combinado para el manejo de PLR. El método más utilizado es la cirugía (láser CO<sub>2</sub>, KTP, técnica en frío, microdebridador o traqueotomía), que mantiene como objetivo proveer una vía aérea segura evitando complicaciones de estenosis y desórdenes de voz. No obstante, la agresividad y recurrencia de la enfermedad hace necesario en algunos pacientes el uso de terapia adyuvante<sup>(1,2,7)</sup>.

El presente caso nos muestra a una paciente mujer con diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente tratada con técnica en frío y bevacizumab como terapia adyuvante.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 53 años, hipertensa controlada con valsartán y atenolol, sin hábitos nocivos. Presentó diagnóstico de papilomatosis laríngea recurrente desde 1973, con 45 microcirugías larín-



Figura 1. Laringoscopia flexible al ingreso. Múltiples lesiones papilomatosas que comprometen aritenoides, cuerdas vocales, epiglotis, repliegues aritenoepiglóticos, con obstrucción marcada de glotis.

geas (técnica en frío), siendo la última en septiembre del 2013. Acudió con 42 años de enfermedad caracterizada por disfonía persistente y dificultad respiratoria reciente. El índice de discapacidad vocal-10 (VHI-10) fue 28 al ingreso. La laringoscopia flexible evidenció lesiones papilomatosas en epiglotis, aritenoides, bandas, repliegue aritenoepiglóticos y cierre glótico incompleto (figura 1).

La primera cirugía requirió traqueostomía previa por compromiso extenso de vía aérea, siendo retirada la traqueostomía a los 5 días del postoperatorio. La resección de las lesiones papilomatosas fue mediante microcirugía laríngea videoasistida con endoscopio rígido y técnica en frío, e inyección de bevacizumab sublesional de 2 mL a la concentración de 16,5 mg/mL (33 mg en total por dosis, distribuidas en todas las lesiones presentes). Se realizaron dos infiltraciones más, con un intervalo de 6 semanas, previa evaluación nasofibrosópica. El control a los 12 meses de la primera aplicación de bevacizumab evidenció un VHI-10 de 5, y ausencia de lesiones (figura 2).

## DISCUSIÓN

En el tratamiento de la papilomatosis laríngea recurrente, el cidofovir es quizás la terapia adyuvante más utilizada. Tiene capacidad antiviral contra virus

ADN, y se cree induce la apoptosis y aumenta la respuesta inmune. No obstante, no se tiene un protocolo claro en relación a las dosis y frecuencias, y se ha visto cierta relación con displasia laríngea <sup>(2,8)</sup>. Otros tratamientos menos claros son el interferón, índole-3-carbinol, ácido cis-retinoico, vacuna contra papera, terapia fotodinámica y HspE7 <sup>(1,2)</sup>.

En relación a los tratamientos futuros, son dos los que más interés han despertado. El primero es la vacuna contra el papiloma humano, reportándose casos clínicos aislados del uso de la vacuna como tratamiento en pacientes con PLR. Sin embargo, se requieren ensayos clínicos al respecto que validen estos datos. Actualmente, existe un estudio en niños en fase III en Hungría, y otro estudio en adultos en República Checa <sup>(1)</sup>.

El bevacizumab representa otra alternativa del arsenal terapéutico. Este es un anticuerpo IgG1 monoclonal recombinante que se une extracelularmente al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), previniendo su interacción con los receptores de VEGF en la superficie de las células endoteliales, e inhibiendo la actividad angiogénica. Se ha utilizado para diferentes neoplasias metastásicas de pulmón, colon, riñón, ovario y, recientemente,



Figura 2. Laringoscopia flexible a los 12 meses. Ausencia de lesiones papilomatosas, presencia de sinequia anterior.

de cabeza y cuello. Se han reportado complicaciones vasculares y renales con la aplicación sistémica; mas no con el uso local <sup>(9-12)</sup>.

Un modelo animal de xenoinjerto de papilomatosis respiratoria recurrente mostró una dramática reducción del crecimiento tumoral tras la aplicación de bevacizumab sistémico, en comparación con el grupo control <sup>(13)</sup>. En humanos, una serie de casos con 5 pacientes con administración de bevacizumab sistémico 5 a 15 mg/kg en intervalo de 2 a 3 semanas, mostró una respuesta inmediata al tratamiento, logrando una reducción de las cirugías de 18 a 1 en un periodo de 12 meses <sup>(14)</sup>.

El primer piloto con bevacizumab sublesional y láser KTP evaluó 10 pacientes adultos en 2009, y concluyó con una reducción del más del 90% en recurrencia, y con 4 pacientes con resolución total <sup>(9)</sup>. Posteriormente, un estudio prospectivo con 20 pacientes, 4 inyecciones en intervalo de 6 semanas, mostró una reducción de lesiones en el 95% a los 4 meses <sup>(10)</sup>. En relación a la seguridad del medicamento y dosis, se ha determinado que una concentración de hasta 25 mg/mL de bevacizumab es segura en pacientes pediátricos, incluso en pacientes con PLR severa que requieren más de 4 cirugías al año <sup>(12,15)</sup>. Otro estudio en 43 pacientes, con 100 inyecciones laríngeas de bevacizumab, demostraron que una dosis de 15 a 50 mg es segura, sin ninguna complicación sistémica o local <sup>(11)</sup>.

En nuestro hospital no contamos con láser KTP, por lo que se realizó microcirugía laríngea con escisión en frío. Posteriormente se procedió a la inyección sublesional de bevacizumab, repitiéndose en dos oportunidades. Es importante resaltar la gran mejoría de la voz, y la ausencia de lesiones a los 12 meses de seguimiento.

En conclusión, el uso de bevacizumab sublesional representa una alternativa segura para el tratamiento adyuvante de papilomatosis laríngea recurrente, tanto en adultos como en niños.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag* [Internet]. 2015;11:731–8. <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S81825>.
- Avelino MAG, Zaiden TCDT, Gomes RO. Surgical treatment and adjuvant therapies of recurrent respiratory papillomatosis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013;79(5):636–42. doi: 10.5935/1808-8694.20130114.
- Almonte M, Ferreccio C, Winkler JL, Cuzick J, Tsu V, Robles S, et al. Cervical screening by visual inspection, HPV testing, liquid-based and conventional cytology in Amazonian Peru. *Int J Cancer*. 2007;121(4):796–802.
- Iwasaki R, Galvez-Philippot F, Arias-Stella J, Arias-Stella J. Prevalence of high-risk human papillomavirus by cobas 4800 HPV test in urban Peru. *Brazilian J Infect Dis* [Internet]. Elsevier Editora Ltda; 2014;18(5):469–72. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2014.01.010>
- Rosen BJ, Walter L, Gilman RH, Cabrera L, Gravitt PE, Marks MA. Prevalence and correlates of oral human papillomavirus infection among healthy males and females in Lima, Peru. *Sex Transm Infect*. England; 2016 Mar;92(2):149–54. doi: 10.1136/sextrans-2014-051942.
- Fusconi M, Grasso M, Greco A, Gallo A, Campo F, Remacle M, et al. Recurrent respiratory papillomatosis by HPV: review of the literature and update on the use of cidofovir. *Acta Otorhinolaryngol Ital* [Internet]. 2014;34(6):375–81. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25762828>
- Rahbar R. Role of vascular endothelial growth factor- $\alpha$  in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:1358–66.
- Gupta HT, Robinson RA, Murray RC, Karnell LH, Smith RJH, Hoffman HT. Degrees of dysplasia and the use of cidofovir in patients with recurrent respiratory papillomatosis. *Laryngoscope*. 2010;120(4):698–702.
- Zeitels SM, Lopez-Guerra G, Burns JA, Lutch M, Friedman AM, Hillman RE. Microlaryngoscopic and office-based injection of bevacizumab (Avastin) to enhance 532-nm pulsed KTP laser treatment of glottal papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl* [Internet]. 2009;201(9):1–13. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19845188>
- Zeitels SM, Barbu AM, Landau-Zemer T, Lopez-Guerra G, Burns J a, 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* [Internet]. 2011;120(10):627–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22097147>
- Best SR, Friedman AD, Landau-Zemer T, Barbu AM, Burns J a, Freeman MW, et al. Safety and dosing of bevacizumab (Avastin) for the treatment of recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2012;121(9):587–93.
- Sidell DR, Nassar M, Cotton RT, Zeitels SM, De Alarcón A. High-dose sublesional bevacizumab (avastin) for pediatric recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123(3):214–21. doi: 10.1177/0003489414522977.
- Ahn J, Bishop JA, Akpeng B, Pai SI, Best SRA. Xenograft model for therapeutic drug testing in recurrent respiratory papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* [Internet]. 2014; doi: 10.1177/0003489414546400. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25124839>.
- Mohr M, Schliemann C, Biermann C, Schmidt L-H, Kessler T, Schmidt J, et al. Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncol Lett* [Internet]. 2014;8(5):1912–8. Disponible en: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4186578&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Rogers DJ, Ojha S, Maurer R, Hartnick CJ. Use of adjuvant intralesional bevacizumab for aggressive respiratory papillomatosis in children. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2013;139(5):496–501. doi: 10.1001/jamaoto.2013.1810.

---

*Artículo recibido el 6 de mayo de 2016 y aceptado para publicación el 5 de julio de 2016.*

*Fuentes de financiamiento: Autofinanciada.*

*Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de interés.*

*Correspondencia:  
Olenka Alcas Arce  
Servicio de Otorrinolaringología, Departamento de Cirugía de Cabeza y Cuello, Hospital Edgardo Rebagliati Martins  
Av. Rebagliati 490, Jesus María, Lima, Perú.  
Teléfono: +511 265 4901 Anexo 3249.  
Correo electrónico: olenka.alcas@unmsm.edu.pe*