

Bevacizumab sistémico como alternativa terapéutica en papilomatosis respiratoria recurrente

Revisión bibliográfica

Grisolia NA.

Resumen

La papilomatosis respiratoria recurrente constituye la neoplasia benigna más común de la laringe en niños. Su evolución natural es impredecible debido a presentar altas chances de diseminación y recurrencia. Para mejorar la eficacia terapéutica, prevenir recurrencias y limitar complicaciones se ha incorporado tratamiento médico adyuvante. En la literatura se describe la utilización de Bevacizumab sistémico como una posible vía de administración.

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura y describir el posible uso de Bevacizumab sistémico como alternativa terapéutica en la papilomatosis respiratoria recurrente del paciente pediátrico.

Se seleccionaron 5 trabajos. Todos los pacientes presentaron respuesta positiva al tratamiento con Bevacizumab, de manera variada. En ningún paciente se observó progresión del tamaño de los papilomas durante los ciclos de tratamiento.

Se ha encontrado evidencia sobre el uso de Bevacizumab sistémico en la papilomatosis respiratoria recurrente del paciente pediátrico.

Palabras clave: Bevacizumab, child, recurrent respiratory papillomatosis.

Abstract

Recurrent respiratory papillomatosis is the most common benign neoplasm of the larynx in children. Its natural evolution is unpredictable due to the high chances of dissemination and recurrence. To improve the therapeutic efficacy, prevent recurrences and limit complications, adjuvant medical treatment has been incorporated, although its evaluation presents controversial results. Preliminary studies have demonstrated the efficacy of the systemic administration of Bevacizumab for this treatment.

The aim of this paper is to review the literature and describe the possible use of systemic Beva-

cizumab as an alternative treatment in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis.

5 works were selected. All patients had a positive response to treatment with Bevacizumab, in a variety of ways. In no patient was progression of the size of the papillomas observed during the treatment cycles.

Evidence has been found on the use of systemic Bevacizumab in juvenile onset recurrent respiratory papillomatosis.

Introducción

La papilomatosis respiratoria recurrente (PRR) constituye la neoplasia benigna más común de la laringe y la segunda causa más frecuente de ronquera en la infancia. En EEUU se registra una incidencia de 4.3 cada 100000 pacientes por año^{1,2}. En Argentina no hemos encontrado estadísticas al respecto.

Esta enfermedad infecciosa, producida por el Virus del Papiloma Humano (VPH), se manifiesta histopatológicamente mediante la formación de papilomas que se asientan en la unión escamociliar de los epitelios localizados en la vía aérea.³ Las localizaciones más frecuentes son: vestíbulo nasal, nasofaringe, supraglotis, cuerdas vocales, áreas con metaplasia escamosa debida a trauma crónico (zona de traqueostomía, tráquea y árbol traqueobronquial).³

Sus síntomas son muy variados, entre los más frecuentes se enumeran: disfonía, tos crónica, ahogamiento, fallo de medro, fatiga respiratoria.³ Su evolución natural es impredecible debido a presentar altas chances de diseminación y recurrencia. Esto posibilita una obstrucción respiratoria grave en el paciente, lo que obliga una traqueotomía para asegurar la vía aérea. Puede evolucionar a degeneración maligna en raros casos, especialmente con los subtipos de VPH 11 y 16.³

La cirugía de resección local de los papilomas bajo visión microscópica mediante endoscopia

Trabajo recibido el 1 de febrero de 2019 y aprobado el 17 de septiembre de 2019

Dirección Postal: Nicolas Grisolia. Jefe de residentes, clínica pediátrica, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde Montes de Oca 40 (1270). CABA, Argentina.

E-mail: nicolasarielgrisolia@hotmail.com

y laser de CO₂ es el método actualmente más utilizado para tratar la PRR. La erradicación total de todos los papilomas mediante este procedimiento se desaconseja debido a la probabilidad de complicaciones como secuelas cicatrizales, sinequia de cuerdas vocales o estenosis laringotraqueal.³

Se ha demostrado que los productos E6 y E7 del oncogén viral del VPH aumentan el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) a través de las interacciones con el factor inducible por hipoxia 1-alfa. Se sabe que el VEGF desempeña un papel importante en el desarrollo del papiloma, dado que induce la generación de neovascularización, la cual es un factor determinante que influye en la rapidez con la que los papilomas crecen. Debido a esto, actualmente se está considerando la inhibición del VEGF como una alternativa terapéutica.¹⁻³

El Bevacizumab (BVZ) es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG. Su mecanismo de acción se basa en la unión con el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular tipo a (VEGF-A) y su consecuente inactivación en la superficie de las células epiteliales, inhibiendo la proliferación celular y la formación de nuevos vasos sanguíneos en modelos in vitro de angiogénesis.^{4,5}

Este fármaco se puede administrar por vía intravenosa en goteo continuo. Las dosis varían entre 5 a 15 mg/kg. Dosis mayores a 20 mg/kg no se recomiendan por asociarse a mayores efectos adversos. Se recomienda aplicar cada 14 días, titulando según progresión de la patología.⁵

El BVZ tiene efectos adversos considerados dosis dependientes, los más frecuentes son epistaxis, cefalea, hipertensión, rinitis y proteinuria, entre otros. También se han registrado perforación gastrointestinal, alteraciones cicatrizales, hemorragias mayores en menor frecuencia. Todos estos efectos ceden con la suspensión del fármaco.⁵

La seguridad, eficacia y perfil farmacocinético del BVZ en pacientes pediátricos no ha sido demostrado. Se recomienda discontinuar la lactancia si se mantiene tratamiento con el fármaco.⁵

El BVZ fue el primer fármaco aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) dirigido específicamente a la angiogénesis. Es utilizado para el tratamiento de adenocarcinoma renal, pulmonar, colorrectal, mamario y glioblastoma.⁵ Si bien aún no está aprobado para el tratamiento de PRR, estudios preliminares han demostrado su eficacia en dicha patología utilizado de manera intralesional con resultados prometedores.⁶⁻⁹

Si bien no hay ensayos clínicos acerca de su

uso sistémico en esta patología, se considera una potencial vía de aplicación.¹⁰

Objetivo

Revisar la literatura disponible sobre eficacia y seguridad del uso de Bevacizumab sistémico como alternativa terapéutica en la papilomatosis respiratoria recurrente del paciente pediátrico.

Material y métodos

Diseño

Revisión bibliográfica.

Método de búsqueda de la información

Se tomó como eje central para realizar este trabajo de revisión bibliográfica, información de textos básicos de la especialidad, actualizando a partir de revistas de publicación científica nacionales e internacionales encontradas en bases de datos como Medline, Lilacs y Scielo.

Método de selección de la información

Capítulos concernientes a la patología y el fármaco a abordar. En cuanto a revistas científicas, se buscaron reportes y series de casos, ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y meta análisis.

Criterios de inclusión

Trabajos realizados con no más de 10 años de antigüedad, de texto completo e idioma inglés y español.

Se incluyeron aquellos trabajos que evalúen la aplicación del fármaco de manera sistémica en pacientes pediátricos con PRR. Debido a la escasez de estudios encontrados se ha decidido incluir también aquellos trabajos que hayan analizado población adulta en su muestra.

Desarrollo

Luego de revisar la literatura se seleccionaron 5 trabajos publicados en los últimos 5 años. Todos ellos evaluaron el uso de Bevacizumab sistémico en papilomatosis laríngea recurrente. De la selección hubo dos series de caso clínico^{11,12} y tres reportes de caso clínico¹³⁻¹⁵. Dos fueron realizados en Estados Unidos^{11,13}, uno en Alemania¹², uno en Argentina¹⁴ y otro en España¹⁵. Tres trabajos incluyeron solo niños¹³⁻¹⁵ y el resto tanto población pediátrica como adulta.^{11,12}

Best¹¹ describió una serie de casos de 8 pacientes tratados con Bevacizumab sistémico. Incluyó pacientes pediátricos y adultos, rango de edad 10 - 86 años (Media 30.6 años; DS 27.7). Utilizó dosis entre 5 y 10 mg/kg (M0 10 mg/kg) con un intervalo de aplicación entre 2 y 4 semanas (M0 3 semanas).

El plan inicial de tratamiento fue aumentar los intervalos interdosis según respuesta clínica. Los pacientes presentaban PRR con distinto compromiso: cinco sufrieron compromiso laríngeo, traqueal y pulmonar; uno presentó compromiso laríngeo; uno afección traqueal y pulmonar; uno solo afección pulmonar. Todos presentaban PRR de mala evolución con intervalos de exploración y excisión quirúrgica entre 3 y 12 semanas (M0 bimodal 3 y 6 semanas), y tratamiento adyuvante local y/o sistémico con mala respuesta. Un paciente tenía intervalo de exploración y excisión quirúrgica de 48 semanas y no recibía tratamiento adyuvante. En cuanto a resultados, siete pacientes presentaron respuesta parcial (definido como disminución de tamaño o detención del crecimiento de papilomas y mejoría clínica) mientras uno presentó respuesta completa (definido como desaparición de papilomas). Ningún paciente sufrió progresión del tamaño de PRR durante el período de aplicación de BVZ sistémico. El intervalo interdosis final fue entre 3 y 12 semanas (M0 8 semanas). El intervalo de excisión quirúrgica se modificó en dos pacientes cada 12 semanas, un paciente cada 16 semanas, uno cada 24 semanas. El resto (4 pacientes) no requirieron excisión. El autor encuentra efectos adversos en 2 pacientes, los cuales fueron proteinuria no significativa y hemoptisis leve, ambas transitorias. Un paciente presentó transformación maligna de un papiloma de localización bronquial a carcinoma escamoso.

Mohr¹² evaluó la administración de Bevacizumab sistémico en 5 pacientes. Incluyó pacientes pediátricos y adultos, rango de edad 8 – 56 años (Media 38 años; DS 18.6). Utilizó dosis de 10 mg/kg en todos los pacientes salvo en uno donde usó dosis de 15 mg/kg y uno donde aplicó 5 mg/kg. El intervalo de aplicación inicial osciló entre 2 y 3 semanas (M0 2 semanas) con el objetivo de extenderlo al máximo tolerable según respuesta clínica. Los pacientes presentaban PRR con distinto compromiso: dos sufrieron compromiso laríngeo, traqueal y pulmonar con necesidad de traqueostomía; dos presentaron afección laríngea; uno sufrió compromiso en nasofaringe. Todos presentaban PRR de mala evolución con múltiples procedimientos de exploración y excisión quirúrgica, y tratamiento adyuvante local y/o sistémico con mala respuesta y progresión de las lesiones. Los pacientes requirieron entre 3 y 16 dosis de tratamiento (M0 6 dosis). En cuanto a los resultados, dos sujetos presentaron respuesta parcial (definida como detención del crecimiento del papiloma y/o una disminución menor al 50% del tamaño del papiloma) y tres muy buena res-

puesta parcial (definida como disminución del 50% del tamaño del papiloma). Los pacientes se mantuvieron libres de dosis por 8 a 36 semanas (media 20 semanas; DS 11.7) requiriendo posteriormente nuevas dosis de manera individualizada debido a recidivas. Un paciente presentó transformación maligna de un papiloma, por lo que fue excluido del protocolo. Ningún paciente presentó progresión del tamaño de PRR durante el período de aplicación de BVZ sistémico. El autor⁹ compara el número de intervenciones quirúrgicas de toda la muestra en un período de 12 meses previos al inicio del tratamiento con BVZ y los 12 meses posteriores demostrando disminución de 18 a 1 (Test Wilcoxon significativo; $p=0.042$). En cuanto a los efectos adversos un paciente presentó hipertensión, la cual se manejó sin complicaciones.

Zur¹³ describe una paciente de 12 años tratada de manera sistémica con BVZ. Utilizó dosis de 10 mg/kg. El plan inicial de tratamiento fue administrar el fármaco en intervalo de 4 semanas y luego aumentar hasta administrarlo cada 3 meses. La paciente presentaba PRR con compromiso laríngeo y traqueal desde el año de vida, con requerimiento de traqueostomía y respuesta tórpida a tratamiento quirúrgico y adyuvante, con diseminación pulmonar. El paciente presentó remisión luego de 6 dosis, con decaulación luego de la 3^o dosis, resolución de papilomas en larínge, tráquea y pulmón a la 5^o dosis. Luego de la 6^o dosis no requirió más procedimientos de ablación quirúrgica en vía aérea. Debido a presentar recidiva al 4 mes de la remisión, el autor decide mantener la administración cada 6 semanas y evaluar según respuesta clínica. Como efecto adverso el paciente presentó proteinuria no significativa.

Cuestas¹⁴ publicó el caso de un paciente tratado con Bevacizumab sistémico. Se trataba de un niño de 6 años. La dosis utilizada fue 10 mg/kg cada 4 semanas. El paciente presentaba afección traqueobronquial y pulmonar. Luego de 6 dosis de tratamiento la broncoscopia reveló una mejoría de la enfermedad con escasos papilomas sésiles residuales en tráquea, no hubo cambios significativos en el parénquima pulmonar. El paciente no presentó nuevas intervenciones endoscópicas ni presentó progresión de la enfermedad. Se decidió continuar una dosis de mantenimiento cada 6 meses y revalorar según evolución del paciente.

Carnevale¹⁵ publicó dos casos tratados con Bevacizumab sistémico. Un niño de 8 y una niña de 11 años. En el niño utilizó dosis de 10 mg/kg cada 4 semanas por los primeros 6 meses,

luego el objetivo fue espaciar las dosis según la respuesta clínica. En la niña usó dosis de 5 mg/kg cada 3 semanas, debido a presentar un electrocardiograma alterado, debido a la buena tolerancia aumentó la dosis a 7 mg/kg. El primer paciente presentó compromiso en laringe, tráquea y pulmón, con requerimiento de traqueostomía. La segunda, presentó compromiso en laringe y tráquea. Ambos pacientes presentaron buena respuesta manifestada por ausencia de nuevas intervenciones endoscópicas y el espaciamiento de las dosis de BVZ de manera individualizada. El paciente de 8 años presentó proteinuria no significativa.

Discusión

El primer reporte en la bibliografía hallado fue el trabajo de Mohr¹² en 2014. Es importante destacar en este estudio que el grupo de trabajo solicitó consentimiento a los pacientes previa inclusión en el protocolo, aclarando que se trata de una medicación off-label tanto en PRR del adulto como pediátrica. Se observa en el desarrollo del mismo que se respetaron las recomendaciones de la FDA en cuanto al seguimiento del paciente tratado. Lo mismo se observa en los trabajos de Best¹¹, Zur¹³, Cuestas¹⁴ y Carnevale¹⁵.

Tanto Best¹¹ como Mohr¹² al incluir poblaciones de edad variada podrían haber provocado sesgos en sus resultados, si bien no se hallaron discordancias entre la evolución de las distintas poblaciones.

En la tabla 1 se describen todos los pacientes pediátricos analizados en los distintos autores. En todos los trabajos¹¹⁻¹⁵ se respetó la dosis máxima propuesta por la FDA, variando las dosis utilizadas según el caso. La mayoría de los

casos se han visto dosis de 5 a 10 mg/kg. Solo un paciente recibió dosis de 15 mg/kg¹² sin mejoría terapéutica o aumento de efectos adversos comparado con el resto de la serie, de hecho presentó respuesta parcial. Se observaron casos de respuesta variada con todas las dosis observadas, lo que impresiona que la respuesta no fuera dosis dependiente. Best¹¹ observa, sin embargo, que de los dos pacientes en que utilizó dosis de 5 mg/kg (10 y 86 años), el paciente pediátrico requirió mayor cantidad de ciclos para alcanzar la remisión, aunque eso no se observa en el trabajo de Carnevale¹⁵. [Tabla 2]

En todos los pacientes se observó respuesta positiva al tratamiento con Bevacizumab, la cual fue variada. Se constató en ellos, espaciamiento del intervalo de exploración endoscópica. Si bien muchos presentaron recidiva de los papilomas luego de abandonado el tratamiento con el fármaco, se registra que aquella fue de menor diseminación y tamaño, con un cortejo sintomático menor. En ningún paciente de la serie se observó progresión del tamaño de los papilomas durante los ciclos de tratamiento. [Tabla 2 y 3]

Es importante destacar que en 2 pacientes hubo transformación maligna, uno presentó localización supraglótica¹⁴ y el otro localización bronquial; este último paciente tenía papilomas en laringe, tráquea y broncopulmonar⁴. Si bien no está descrito, no se sabe si el Bevacizumab por su mecanismo de acción pudo haber jugado un papel en ambos eventos de transformación maligna descrita, dado a que se manifestaron durante el tratamiento farmacológico.

Todos estos pacientes descriptos, salvo uno publicado por Best¹¹, uno mencionado por Cuestas⁵ y otro por Carnevale¹³, presentaron

Tabla 1. Descripción de la población pediátrica en tratamiento con BVZ sistémico según autor.

Autores	Edad	Sexo	Afección PRR
Cuestas	6 años	M	Tráquea, broncopulmonar
Best	20 años	F	Laringe, tráquea, broncopulmonar
	12 años	F	Laringe, tráquea, broncopulmonar
	16 años	F	Laringe
	10 años	M	Laringe, tráquea, broncopulmonar
	18 años	M	Laringe, tráquea, broncopulmonar
	21 años	M	Laringe, tráquea, broncopulmonar
Mohr	2 años	F	Laringe, tráquea, broncopulmonar
Zur	12 años	M	Laringe, tráquea, broncopulmonar
Carnevale	8 años	M	Laringe, tráquea, broncopulmonar
	11 años	F	Laringe, tráquea

Tabla 2. Descripción del espaciamiento del intervalo de dosis luego del tratamiento inicial con BVZ. Se mencionan los pacientes pediátricos según autor.

Autores	Dosis BVZ	Intervalo inicial	Intervalo final
Cuestas	10 mg/kg	4 semanas	12 semanas
Best	10 mg/kg	3 semanas	8 semanas
	10 mg/kg	4 semanas	8 semanas
	10 mg/kg	2 semanas	12 semanas
	5 mg/kg	3 semanas	3 semanas
	10 mg/kg	3 semanas	6 semanas
	10 mg/kg	3 semanas	12 semanas
Mohr	5 mg/kg	2 semanas	No especificado
Zur	10 mg/kg	4 semanas	6 semanas
Carnevale	10 mg/kg	4 semanas	10 semanas
	5-7 mg/kg	3 semanas	No requirió

tratamiento adyuvante previo con ausencia de respuesta y varios años de evolución. Esto podría reflejar una mayor efectividad con la aplicación de Bevacizumab respecto a otros tratamientos.

En cuanto al perfil de efectos adversos, se describen: hipertensión de adecuada respuesta a tratamiento farmacológico¹² en un paciente; proteinuria no significativa en tres pacientes^{11, 13, 15}; hemoptisis leve¹¹ en un sujeto. Ningún paciente presentó efectos adversos graves.¹¹⁻¹⁵ [Tabla 3] Es importante destacar que el trabajo de Best¹¹ describe un paciente con tratamiento adyuvante con Bevacizumab intralesional sin respuesta acorde. Este paciente presenta respuesta positiva con el mismo fármaco administrado de manera sistémica, lo que podría reflejar una mayor efectividad mediante la aplicación sistémica. Se requieren ensayos clínicos que comparen ambos métodos de tratamiento.

Los cinco autores¹¹⁻¹⁵ coinciden en que la rápida respuesta al Bevacizumab pareciera deberse a disminución del edema perivascular del papiloma y no debido a un mecanismo inductor de la apoptosis. Esto coincide con la rápida respuesta observada al tratamiento sistémico y con las recidivas observadas al finalizarlo.

Los autores citados¹¹⁻¹⁵ concluyen que el bevacizumab sistémico podría representar una estrategia prometedora en el manejo de la PRR agresiva y de difícil manejo. Concluyen también en que es importante realizar estudios de mayor significancia estadística para determinar mejores estrategias terapéuticas, perfil de efectos adversos e investigar otros reguladores de la angiogénesis. No he encontrado trabajos que evalúen el uso sistémico de este fármaco y presenten resultados contrarios.

Dado como consecuencia del uso poco frecuente y fuera de prospecto de este fármaco, no se cuentan con ensayos clínicos controlados en niños que verifiquen la efectividad y seguridad de esta droga. Por este motivo, el presente trabajo solo tiene un carácter informativo sobre casos aislados de uso de la droga como tratamiento de la papilomatosis respiratoria recurrente.

Conclusión

Se ha encontrado evidencia sobre el uso de Bevacizumab sistémico en la papilomatosis respiratoria recurrente del paciente pediátrico, aunque no se cuenta aún con ensayos clínicos controlados que verifiquen la efectividad y seguridad de esta droga.

Tabla 3. Descripción del espaciamiento del intervalo quirúrgico luego del tratamiento inicial con BVZ. Se mencionan los pacientes pediátricos según autor.

Autores	Intervalo Qx inicial	Intervalo Qx final	Complicaciones
Cuestas	Solo 1 intervención	No requirió nuevas	No
Best	3 semanas	12 semanas	No
	1-4 semanas	16 semanas	Proteinuria
	4-6 semanas	No requirió nuevas	No
	4 semanas	24 semanas	No
	6 semanas	No requirió nuevas	Hemoptisis
	6 semanas	12 semanas	No
Mohr	Refiere múltiples. No específica	No requirió nuevas	Proteinuria
Zur	4 semanas	No requirió nuevas	Proteinuria
Carnevale	8 semanas	No requirió nuevas	Proteinuria
	2 semanas	No requirió nuevas	No requirió

Bibliografía

1. Carifi M, Napolitano D, Morandi M, Dall'Olio D. Recurrent respiratory papillomatosis: current and future perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2015; 11(1):731-8. doi:10.2147/TCRM.S81825.
2. Gallagher TQ, Derkay CS. Recurrent respiratory papillomatosis: update 2008. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008; 16(6):536-42. doi: 10.1097/MOO.0b013e328316930e.
3. Monnier P. Recurrent respiratory papillomatosis. En: Monnier P (ed.). *Pediatric airway surgery. Management of laryngotracheal stenosis in infants and children.* Berlin/ Heidelberg: Springer; 2011. p. 220-7.
4. Chabner B, Barnes J, Neal J, Olson E, et al. Tratamientos dirigidos: inhibidores de la tirosina cinasa, anticuerpos monoclonales y citosinas. En: Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica.* 12° ed. Mc Graw Hill; 2011. p. 1738-40.
5. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Final Labeling Text. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION: AVASTIN (bevacizumab) injection, for intravenous use. U.S. BL 125085/169 Amendment: Bevacizumab-Genentech, Inc. May 2009. Recuperado a partir de: <https://bit.ly/2RM3euR>.
6. Jackowska J., Klimza H., Piersiala K., Wierzbicka M. Outcomes of bevacizumab and cidofovir treatment in HPV-associated recurrent respiratory papillomatosis – review of the literature; *Otolaryngol Pol* 2018;72(4):1-8.
7. Bentley PL., Coulter MJ., Nelson BL. Squamous Cell Papillomatosis in the Setting of Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Head Neck Pathol.* 2018. p. 1-4. Recuperado a partir de: <https://doi.org/10.1007/s12105-018-0912-8>.
8. Sarah Drejet S., Halum S., Brigger M., Skopelja E., et al. A Systematic Review: Outcomes in Adult Recurrent Respiratory Papillomatosis Treated with Intralesional Cidofovir or Bevacizumab. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2017, Vol. 156(3) 435–441. doi: 10.1177/0194599816683384.
9. Sidell DR., Nassar M., Cotton R., Zeitels S., et al. High-Dose Sublesional Bevacizumab (Avastin) for Pediatric Recurrent Respiratory Papillomatosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014, Vol. 123(3) 214–221. doi: 10.1177/0003489414522977.
10. Rodríguez H, Cuestas G, Álvarez M, Monaje M. Papilomatosis respiratoria recurrente con compromiso pulmonar y de la pared torácica: una rara complicación en un adolescente. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2017; 69(2):110-3. <https://bit.ly/2CMf7qk>.
11. Best SR, Mohr M, Zur KB. Systemic bevacizumab for recurrent respiratory papillomatosis: A national survey. *Laryngoscope.* 2017; 127(10):2225-29. doi: 10.1002/lary.26662.
12. Mohr M, Schliemann C, Biermann C, Henning Schmidt L, et al. Rapid response to systemic bevacizumab therapy in recurrent respiratory papillomatosis. *Oncol Lett.* 2014; 8(5):1912-8.
13. Zur KB, Fox E. Bevacizumab chemotherapy for management of pulmonary and laryngotracheal papillomatosis in a child. *Laryngoscope.* 2017; 127(7):1538-42. doi: 10.1002/lary.26450.
14. Cuestas G, Rodríguez V, Doormann F, Bellia Munzón P, et al. Papilomatosis traqueobronquial y pulmonar sin compromiso de la laringe tratada con bevacizumab endovenoso en un niño. *Arch Argent Pediatr* 2019; 117(1):e72-e76.
15. Carnevale C, Ferrán-De la Cierva L, Til-Pérez G, Peña-Zarza J, et al. Safe Use of Systemic Bevacizumab for Respiratory Recurrent Papillomatosis in Two Children *Laryngoscope.* 2018;00:1–4.