

Dermatitis por radiation *recall* inducida por gemcitabina

Sr Director:

La dermatitis por radiation *recall* se refiere a una reacción inflamatoria cutánea en zonas que habían recibido radioterapia previamente, y desencadena tras la exposición a un agente precipitante, fundamentalmente taxanos y antraciclinas. Presentamos un caso inusual de dermatitis por radiation *recall* inducida por gemcitabina, uno de los fármacos actualmente más usado en distintos tipos de tumores, en una paciente con cáncer de mama y que había recibido radioterapia sobre las metástasis óseas en la zona afectada.

Mujer de 51 años de edad sin antecedentes personales de interés, fue diagnosticada en abril de 1988 de un carcinoma lobulillar infiltrante de mama izquierda pT2N1M0 moderadamente diferenciado con expresión positiva para los receptores hormonales de estrógenos en el 100% de las células, y para los progestágenos en el 40% de las células, c-erbB-2 negativa. La paciente fue tratada mediante mastectomía radical más 6 ciclos de quimioterapia adyuvante mediante un esquema de adriamicina, 5-fluorouracilo y ciclofosfamida. Posteriormente recibió tamoxifeno durante 5 años, y siguió revisiones periódicas. En junio de 2004 acude por dolor progresivo de meses de evolución a nivel de la rodilla y parte inferior del muslo izquierdo con impotencia funcional para caminar. Se realizó una radiografía simple y una tomografía axial computerizada con ventana ósea de la zona, que informaban de la presencia a nivel del fémur izquierdo, en cóndilo medial, de varias lesiones líticas que destruían la cortical con masa de partes blandas, compatible con metástasis ósea (Figura 1). La gamma grafía ósea describía lesiones en 4º arco posterior de costilla derecha, 8ª vértebra dorsal y la ya citada en fémur iz-



Figura 1. Lesión ósea lítica en cóndilo del fémur izquierdo.

quierdo, todas compatibles con metástasis. El resto del estudio de extensión fue negativo. La paciente recibió radioterapia local en dicha zona con una dosis de 15 Gy en 3 sesiones, con importante mejoría clínica, y a continuación se pautó tratamiento hormonal con inhibidores de aromataza y difosfonatos. En septiembre de 2005 se evidenció progresión ósea en la gamma grafía de control, con aumento del marcador tumoral CA15.5 y aparición de varios nódulos pulmonares que sugerían metástasis pulmona-



Figura 2. Dermatitis por radiation *recall* sobre muslo izquierdo, previamente irradiado.

res. Se inició tratamiento quimioterápico con gemcitabina semanal 1200 mg/m². Tras la cuarta infusión de gemcitabina, la paciente consultó por una lesión eritematosa de bordes bien definidos, con prurito y dolor local a nivel de la cara anterior del muslo izquierdo, zona que había sido irradiada 14 meses antes (Figura 2), sin fiebre ni otros síntomas asociados. Dicho efecto se había producido en las dos administraciones previas pero con menor intensidad. La paciente no refería ningún otro síntoma acompañante. El resto de la exploración física fue normal así como la analítica y una ecografía doppler de la extremidad inferior afectada. Se interrumpió el tratamiento con gemcitabina y se pautó tratamiento con corticoides vía oral, desapareciendo la lesión dos semanas más tarde.

La dermatitis por radiation *recall* es una reacción inflamatoria cutánea en zonas expuestas a la radioterapia previamente, que se encontraban quiescentes antes del *recall*, y que aparece tras la administración posterior de un agente precipitante¹. El inicio de los síntomas suele ocurrir entre días y semanas después de la exposición a la droga precipitante, aunque no

hay un intervalo de tiempo fijo establecido, pudiendo incluso aparecer años más tarde. Entre la manifestaciones cutáneas podemos encontrar erupciones maculopapulares, formación de vesículas, descamación o necrosis cutánea. En ocasiones puede afectar a órganos internos produciéndose mucositis orofaríngea, esofagitis, pneumonitis o miositis. Una amplia variedad de fármacos se han relacionado con este fenómeno, destacando sobre todo las antraciclinas y los taxanos. En menor medida se han comunicado casos con gemcitabina²⁻⁶, metotrexate, capecitabina, vinblastina, bleomicina, oxaliplatino, etopósido, hidroxiurea, melfalán, interferón α o tamoxifeno². La causa de este fenómeno es desconocida, si bien se ha especulado sobre la influencia de las radiaciones sobre los procesos farmacodinámicos de determinados fármacos o sobre las células stem cells epiteliales, unido a la propia ideosincrasia de las reacciones de hipersensibilidad de algunos pacientes⁷. El tratamiento consiste en el cese de la administración del agente responsable, y se suele pautar corticoides tópicos o sistémicos, según la intensidad clínica de la reacción.

Gemcitabina (2',2'-difluorodeoxycytidine), es un antimetabolito pirimidínico desarrollado como análogo fluorado de la deoxicitidina. En el interior de la célula es fosforilada a los nucleósidos activos difosfato (dFdCDP) y trifosfato (dFdCTP), los cuales al incorporarse al ADN provocan una terminación de su cadena. El dFdCDP inhibe la enzima ribonucleótido reductasa, reduciendo la síntesis de desoxinucleósidos trifosfatos, en especial de dCTP, necesarios para la síntesis de ADN. Ambos mecanismos inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos induciendo finalmente la apoptosis. Gemcitabina es un fármaco con un amplio espectro de actividad clínica antitumoral (mama, pulmón, vejiga, ovario, y páncreas), junto a un perfil de tolerancia adecuado en su administración semanal, siendo la mielotoxicidad la principal toxicidad limitante de dosis⁸. El mecanismo por el cual gemcitabina induce radiation *recall* no es bien conocido⁹. Gemcitabina se ha mostrado como un potente agente radiosensibilizante cuando se administra concomitante con la radioterapia, sin embargo se desconoce si esta característica actúa como factor desencadenante¹⁰.

Por tanto, a pesar de la rareza de este fenómeno asociado a la gemcitabina, debemos considerar la posibilidad de su aparición e identificación en pa-

cientes que recibieron radioterapia previamente, y diferenciarlo de otras entidades clínicas que pueden también afectar la piel como algunas reacciones de hipersensibilidad, episodios de trombosis venosas o infecciones cutáneas.

**A. Sánchez-Muñoz¹, A. M. García Tapiador¹,
R. Dueñas García¹, A. L. Ortega Granados¹,
E. Martínez Ortega¹, M. Matea Moreno²**
¹ *Servicio de Oncología Médica*
² *Servicio Medicina Interna*
Hospital Médico Quirúrgico Ciudad de Jaén
Jaén (España)

Correspondencia:

Dr. A. Sánchez Muñoz

C/ Poeta Francisco Coronado y Delicado, 4 - 3º C

E-29011 Málaga

asmoncomed@yahoo.es

Bibliografía

1. Camidge R, Price A. Characterizing the phenomenon of radiation recall dermatitis. *Radiother Oncol* 2001; 59: 237-245.
2. Burstein H. Radiation recall dermatitis from gemcitabine. *J Clin Oncol* 2000; 18: 693-694.
3. Bar-Sela G, Beny A, Berman R, Kuten A. Gemcitabine induced radiation recall dermatitis: case report. *Tumori* 2000; 87: 428-430.
4. Castellano D, Hitt R, Cortes-Funes, et al. Radiation recall induced by gemcitabine. *J Clin Oncol* 2000; 18:696-696.
5. Jeter M, Pasi J, Brooks S, et al. Gemcitabine-induced radiation recall. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 394-400.
6. Schwartz BM, Khuntia D, Kennedy AW, Markman M. Gemcitabine-induced radiation recall dermatitis following whole pelvic radiation therapy. *Gynecol Oncol* 2003; 91: 421-422.
7. Friedlander PA, Bansal R, Schwartz L, et al. Gemcitabine-related radiation recall preferentially involves internal tissue and organs. *Cancer* 2004; 100(9): 1793-1799.
8. Tonato M, Mosconi AM, Martin C. Safety profile of gemcitabine. *Anticancer Drugs* 1995; 6 (suppl 6): 27-32.
9. Kitani H, Kosaka T, Fujihara T, et al. The "recall effect" in radiotherapy: is subeffective, repairable damage, involved? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 18: 689-695.
10. Lawrence TS, Eisbruch A, McGinn CJ, et al. Radiosensitization by gemcitabine. *Oncology* 1999; 13: 55-60.