Radioterapia en la prevención de las metástasis cutáneas, en pacientes con mesotelioma pleural, sometidos a procesos diagnósticos y terapéuticos invasivos

F. J. Andreu Martínez, J. M. Martínez Mateu

Resumen

Las metástasis cutáneas, por difusión de líquido pleural a lo largo de los trayectos de los diferentes procesos diagnósticos y terapéuticos, es una complicación que suele presentarse con cierta frecuencia en pacientes con mesotelioma pleural maligno.

La radioterapia profiláctica parece prevenir la aparición de estas metástasis cutáneas. Sin embargo, no queda bien establecido su utilidad o eficacia para todos los especialistas.

El objetivo de presentar este caso clínico es valorar el papel preventivo o profiláctico que juega la radioterapia en la aparición de los nódulos cutáneos tras técnicas invasivas sobre la pared costal de pacientes con mesotelioma, haciendo una revisión de la literatura.

Palabras clave: Mesotelioma pleural. Radioterapia. Metástasis cutáneas.

Oncología, 2006; 29 (6):259-262

Summary

Malignant seeding of cancer cells by pleural liquid spreading through the pathway of perforating diagnostic and therapeutic procedures is a common complication appearing in patients with malignant pleural mesothelioma.

Prophylactic radiotherapy seems to reduce the incidence of chest wall metastases at the incision sites. However, no agreement has been reached among the specialists about its usefulness or efficacy.

The purpose of the case we report is to review the role of radiotherapy in preventing the metastatic skin nodules appearing at the sites of invasive diagnostic or therapeutic procedures in patients with malignant pleural mesothelioma.

Key words: Pleural mesothelioma. Radiotherapy. Cutaneous metastases.

Introducción

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es un tumor de presentación infrecuente. La incidencia de este tumor en los países europeos se sitúa, como media, en alrededor de 1,25 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, dentro de los próximos 20 años se estima una duplicación en el número de casos. La exposición ocupacional al asbesto es un factor etiológico perfectamente establecido y esta presente en el 70-80% de los pacientes diagnosticados de MPM¹.

Las metástasis cutáneas, por difusión de líquido pleural a lo largo de los trayectos para la obtención de material citológico, mediante punción con aguja fina, así como, otras medidas diagnósticas (toracoscopia, biopsias pleurales, o incisiones quirúrgicas) y terapéuticas (drenajes torácicos o toracocentesis) es una complicación que suele aparecer con cierta frecuencia en estos pacientes². La aparición en la espalda de estas lesiones metastásicas cutáneas son de forma especial muy molestas y con frecuencia alteran el descanso nocturno del enfermo. La escisión quirúrgica de las mismas es pocas veces posible y tampoco la radioterapia parece ser un tratamiento eficaz³. La frecuencia con que aparecen estas metástasis cutáneas, oscila entre el 20 y 50% de los pacientes con diagnóstico de MPM. Por el contrario son raras en aquellos pacientes que han sido diagnosticados de tumores secundarios de pleura⁴.

El objetivo de presentar este caso clínico es revisar el papel de la radioterapia (RT) para prevenir la aparición de nódulos cutáneos en las localizaciones donde se ha producido una actuación diagnóstico-terapéutica intervencionista en pacientes con MPM.

Caso clínico

Varón de 71 años de edad, de origen ruso, trabajador de la construcción, con exposición habitual al asbesto y durante 3 años en una mina de carbón, que acudió a urgencias de nuestro hospital por presentar dolor a nivel epigástrico y ortopnea desde hacía dos meses. Entre sus antecedentes personales mencionar que tenía hipertensión arterial, que trataba con un inhibidor del enzima conversor de angiotensina (ECA) y haber sido diagnosticado de una úlcera gastroduodenal. Aportaba una radiografía de

tórax realizada en otro centro, donde se apreciaba un derrame pleural en la mitad del hemitórax derecho con un ensanchamiento mediastínico. Así mismo, refería síndrome constitucional, con pérdida ponderal cuantificada de 12 kg. en los últimos 4 meses. A la exploración física destacaba un murmullo vesicular conservado y una abolición de las vibraciones vocales en mitad inferior de hemitórax derecho.

Con sospecha clínica de neoplasia pleural, ingresó en Neumología para estudio donde se realizaron las siguientes pruebas diagnósticas: Analítica: Hemograma: Hb 12 gr/dl, leucocitos 10.000/mm³ (M 16,2%, E 10,8%), plaquetas 535.000/mm³. Bioquímica general y marcadores tumorales: normales. TAC torácico: derrame pleural masivo, engrosamiento nodular de la pleura con formación de masas en algunos puntos y afectación tanto de la pleura parietal como mediastínica y diafragmática (Figura 1). Broncoscopia: compresión extrínseca en árbol bronquial derecho con broncoaspirado sin criterios de malignidad y microbiología negativa.

Figura 1. TAC torácico donde se puede apreciar el engrosamiento nodular de la pleura con formación de masas en algunos puntos.

La toracocentesis mostró: líquido serohemático con 3.800/mm³ leucocitos (PMN 12%, L 88%) y 53.000/mm³ hematíes. Glucosa: 36 mg/dl; proteínas: 4,2 g/dl; colesterol: 56 mg/dl; LDH: 1570 U/L; pH: 7,242; ADA: 27 U/L. Microbiología del líquido pleural: negativa. Citología del líquido pleural: extendido con criterios citoarquitecturales que favorecen el diagnóstico de mesotelioma. La biopsia pleural fue informada como: fragmento con criterios

morfológicos y fenotípicos que favorecen el diagnóstico de mesotelioma maligno difuso epitelial de arquitectura no glandular (sólida). Resultado inmunohistoquímico: pancitoqueratina AE1/AE3 positivo zonal. CK18 positivo difuso. 35BH11 positivo zonal. CEA-P negativo. Vimentina positivo zonal. CD15 negativo. Ki-67, fracción proliferativa alta (70%). p53 (46%).

Durante su ingreso y tras la toracocentesis se coloca tubo de drenaje pleural, así como, pleurodesis con doxiciclina.

Con el diagnóstico de MPM en estadio IV, el paciente fue remitido a nuestro servicio de Oncología Radioterápica, donde el paciente recibió radioterapia 15 días después de la cicatrización de todas las heridas en hemitórax derecho. El paciente fue irradiado en el acelerador lineal, utilizando electrones de 10 MeV, administrando una dosis de 21 Gy en tres fracciones consecutivas de 7 Gy sobre un CTV (volumen blanco) que abarcaba todas las cicatrices producidas, en el hemitórax derecho del paciente, por los procedimientos diagnósticos y terapéuticos utilizados (en nuestro caso la biopsia pleural y la zona de la toracocentesis, donde posteriormente se colocó el tubo de drenaje pleural). La tolerancia al tratamiento fue buena pero lamentablemente el paciente falleció 24 semanas más tarde, como consecuencia de un fracaso respiratorio irreversible, sin evidencia de metástasis cutáneas.

Discusión

El realizar un correcto estudio de estadificación en el caso del MPM es muy importante, ya que nos proporciona información tanto del pronóstico, como del mejor abordaje terapéutico de la enfermedad. Una característica a tener en cuenta es que el MPM, rara vez disemina a distancia, sin embargo, un gran número de pacientes son diagnosticados en una fase localmente avanzada de la enfermedad.

La RT es una opción de tratamiento que se utiliza con mucha frecuencia con intención paliativa por dolor en pacientes con estadios avanzados⁵. En este sentido diferentes autores de los Países Bajos y Bélgica⁶, han publicado excelentes resultados con radioterapia paliativa, por dolor producido por metástasis en la pared costal, no obstante, otros estudios han puesto en entredicho esta afirmación. Cellerin y

cols, concluyen en su trabajo diciendo que la RT ofrece malos resultados en aquellos pacientes que son tratados cuando la recidiva en la pared costal esta presente³.

Los nódulos cutáneos pueden aparecer en pacientes diagnosticados de MPM, en los lugares donde se hubieron realizado procedimientos intervencionistas (punción con aguja fina, tubos de drenaje, toracocentesis, toracotomía, etc). En la literatura se establece una mediana de incidencia del 19% con un rango entre el 2% y el 51%⁷. Es por este motivo que algunos investigadores preconizan el empleo de RT profiláctica para prevenir la aparición de estas metástasis cutáneas en pacientes con MPM y que han sido sometidos a procesos diagnóstico-terapéuticos invasivos como los descritos anteriormente, sin embargo, no queda bien establecido la utilidad o eficacia de la RT profiláctica para prevenir este acontecimiento adverso. Boutin y cols⁸, en su ensayo randomizado que incluyó a cuarenta pacientes consecutivos, concluye diciendo que la RT local debería ser realizada de forma rutinaria, en el caso de pacientes con diagnóstico confirmado de MPM. Low y cols⁹, en su estudio retrospectivo con 20 pacientes concluye igualmente que la RT profiláctica es altamente eficaz en prevenir la aparición de metástasis cutáneas en pacientes con el perfil ya descrito con anterioridad. Cellerin y cols³ en su trabajo ofrece unos resultados de porcentaje de recidiva inferiores en el grupo tratado (21%) frente al no tratado (48%) En sentido opuesto, Bydder y cols¹⁰ en su ensayo randomizado, que incluía 58 localizaciones, concluye diciendo que la administración de una única fracción de 10 Gy con electrones de 9 MeV es ineficaz.

Estas diferencias en la efectividad de la RT pueden ser explicadas por diferentes principios, tal y como explica Boutin y cols en su trabajo. En primer lugar la RT se debe aplicar de forma temprana, en general entre 10 y 15 días y no más tarde de 1 mes y una vez cicatrizadas todas las heridas de la pared costal. La segunda condición para que la RT tenga éxito es irradiar todas las cicatrices producidas por los procedimientos diagnóstico-terapéuticos utilizados, en este sentido, se recomienda para facilitar la labor del oncólogo radioterapeuta, el marcar los sitios de punción con tinta China. Las diferencias obtenidas por Cellerin y cols con respecto a otras series de referencia podrían ser explicadas por el retraso en iniciar la RT (mediana 37 días) y que no

fueron irradiadas todas las localizaciones costales puncionadas. Otros dos factores no exclusivos, que afectarían a la eficacia de la RT local serían, que la radioterapia ocasiona la muerte de aquellas células neoplásicas migratorias antes de ser capaces de formar colonias. Y una segunda explicación, más en el campo de la radiobiología; es que los tejidos irradiados crean un ambiente desfavorable para que las células neoplásicas puedan anidar, en este sentido; existe evidencia experimental de este “efecto de lecho tumoral” y sabemos que comienza con dosis de 10 Gy y alcanza una máximo con dosis entre 20 y 30 Gy, pero no superiores. Esto justificaría los pobres resultados obtenidos por Bydder y cols, que administró una dosis única de 10 Gy.

La radiación local profiláctica puede prevenir la recidiva en las áreas de drenaje torácico e instrumentación en pacientes con MPM y proporciona un beneficio sintomático al evitar la aparición de metástasis cutáneas, que pueden ocasionar la aparición de dolor y otros síntomas, por lo que es una posibilidad terapéutica aplicable en este contexto.

Correspondencia:
Dr. F. J. Andreu Martínez
Servicio de Oncología Radioterápica
Hospital Universitari Sant Joan
Crta. Nal. 332 Alicante-Valencia, s/n
E-03550 Sant Joan d'Alacant (Alicante)
andreu_fra@gva.es.

Bibliografía

1. Manegol C, Stahel RA. Minimum Clinical Recommendations for diagnosis, treatment and follow-up of malignant pleural mesothelioma. *Ann Oncol.* 2005; 16: 32-3.
2. Van Ooijen B, Eggermont AMM, Wiggers T. Subcutaneous tumor growth complicating the positioning of Denver shunt and intrapleural port-a-cath in mesothelioma patients. *Eur J Surg.* 1992; 18: 638-40.
3. Cellier L, Garry P, Mahe MA, et al. Malignant pleural mesothelioma: radiotherapy for the prevention of seeding nodules. *Rev Mal Respir.* 2004; 21: 53-8.
4. Shieh S, Grassi M, Schwarz JK, et al. Pleural mesothelioma with cutaneous extension to chest wall scars. *J Cutan Pathol.* 2004; 31: 497-501.
5. Graaf-Strukowska L, van der ZJ, van Putten W, et al. Factors influencing the outcome of radiotherapy in malignant mesothelioma of the pleura –a single-institution experience with 189 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999; 43: 511-6.
6. De Ruyscher D, Slotman B. Treatment of intervention sites of malignant pleural with radiotherapy: a Dutch-Belgian survey. *Radiother Oncol.* 2003; 68: 299-302.
7. Gaudy-Marqueste C, Dales JP, Collet-Villette AM et al. Cutaneous metastasis of pleural mesothelioma: two cases. *Ann Dermatol Venereol.* 2003; 131: 455-9.
8. Boutin C, Rey F, Viallat JR. Prevention of malignant seeding after invasive diagnostic procedures in patients with pleural mesothelioma. A randomized trial of local radiotherapy. *Chest.* 1995; 108: 754-8.
9. Low EM, Khoury GG, Matthews AW, et al. Prevention of tumour seeding following thoracoscopy in mesothelioma by prophylactic radiotherapy. *Clin Oncol.* 1995; 7: 317-8.
10. Bydder S, Phillips M, Joseph DJ et al. A randomized trial of single-dose radiotherapy to prevent procedure tract metastasis by malignant mesothelioma. *Br J Cancer.* 2004; 91: 9-10.