

## Utilización del catéter tunelizado permanente para administración de quimioterapia intrapleural a largo plazo: a propósito de 2 casos



### Two cases of permanent indwelling catheter for long-term administration of intrapleural chemotherapy

Sr. Director:

El tratamiento clásico del derrame pleural maligno (DPM) es la administración de talco intrapleural desencadenando una reacción inflamatoria que fusiona las hojas pleurales evitando la producción de líquido pleural (LP). Decidimos administrar la quimioterapia intrapleural, como alternativa terapéutica, a través de un catéter tunelizado permanente (CTP) con objeto de poder repetir ese tratamiento en distintos ciclos.

Presentamos el primer caso de una mujer de 65 años diagnosticada de linfoma no Hodgkin difuso de célula grande B, estadio IVA, con infiltración pleural, DPM y una masa en pared torácica posterior derecha de 15 × 10 × 4 cm que infiltra la 8.<sup>a</sup>-10.<sup>a</sup> costilla y pared torácica.

En los 2 primeros ciclos de inmuno-quimioterapia con DA-R-EPOCH se controla el DP con toracocentesis evacuadoras. Previo al tercer ciclo desarrolla nuevo DP masivo, por lo que se decide manejo con Pleurx<sup>®</sup>. Tras vaciamiento por Pleurx<sup>®</sup> decidimos administrar rituximab (100 mg en 50 ml de SSF cada 3 semanas) intrapleural el día +1 del ciclo a través de dicho tubo clampándose durante 2 h.

La evolución del derrame fue excelente, persistiendo únicamente mínimo pinzamiento seno costo-frénico, sin necesidad de nuevos drenajes de LP en los 2 ciclos sucesivos.

Fallece un mes después del último ciclo intrapleural (3 meses después del diagnóstico) por una hemorragia intracraneal por infiltración neurológica del linfoma.

Presentamos otro caso de otra mujer de 65 años con antecedentes de mieloma múltiple (MM) IgA kappa desde hace 6 años. Presenta progresión a MM sintomático, iniciándose segunda línea con bortezomib-doxorubicina-dexametasona (PAD) obteniendo respuesta parcial. Presenta progresión del mieloma con plasmocitomas torácicos, iniciándose tercera línea con

lenalidomida-dexametasona obteniendo respuesta completa después de 5 ciclos.

En el séptimo ciclo la paciente acude a urgencias con insuficiencia respiratoria y DP masivo izquierdo. El análisis del LP evidenció infiltración pleural por MM. Con el diagnóstico de progresión extramedular pleural se realiza toracocentesis y evacuación de derrame por tubo torácico.

Se inicia esquema VRD (bortezomib, lenalidomida y dexametasona 2) decidiéndose administrar 2/3 de la dosis planeada de bortezomib a través del Pleurx<sup>®</sup>, cerrando 2 h y apertura posterior. Con el primer ciclo presenta evidente mejoría clínica y descenso en la formación de líquido.

Después del segundo ciclo no se observan células plasmáticas en LP y al inicio del ciclo 3.<sup>º</sup> no se aprecia derrame en la radiografía ni en la TC por lo que se decide retirar el tubo. No ha vuelto a presentar DP tras 12 meses de seguimiento.

El CPT es un tubo fenestrado de silicona, tunelizado y asegurado al tejido celular subcutáneo gracias a una zona profibrótica. Dispone de una válvula unidireccional para drenar el LP evitando la entrada de aire o bacterias a la cavidad. Tiene su indicación principal en el pulmón atrapado; y de segunda elección a pacientes con DPM y una esperanza de vida inferior a 3 meses<sup>1</sup>.

Las complicaciones de la pleurodésis química son potencialmente graves: neumonía, arritmia, insuficiencia respiratoria y distrés respiratorio con una mortalidad que oscila entre el 6,1-8,4% según la técnica utilizada<sup>2</sup>.

Las principales ventajas de este tipo de catéteres frente a la pleurodésis tradicional son: mejora de la disnea, reducción en los días de ingreso y el abaratamiento de los costes. Es una alternativa válida y costo-efectiva para el tratamiento de este tipo de derrames frente a la pleurodésis<sup>3</sup>.

Las complicaciones son infección de la cavidad pleural, metástasis en trayecto del tubo, loculaciones asintomáticas, hipoproteinemia, rotura o la salida del tubo y dolor torácico.

De todas ellas la que más preocupa es la infección pleural. Se estima que la incidencia de esta complicación en individuos con DPM oscila entre el 4,8-7%<sup>4,5</sup>.

La válvula unidireccional se perfora con un sistema especialmente habilitado conectado a una botella de vacío o bien con una línea que se conecta a un sistema de aspiración. De la misma manera

**Tabla 1**  
Ensayos clínicos con administración de quimioterapia intrapleural, vía de administración y resultado

Estudio	Diagnóstico	N.º	Intervención	Dosificación	Ciclos	Respuesta completa
Ba et al. <sup>6</sup>	DPM	23	Agua destilada 48 °C vs. agua destilada 45 °C + cisplatino (cisp)	Cirugía	1	100% ambos grupos
Du N et al. <sup>7</sup>	NSCLC	70	Bevacizumab + cisp vs. cisplatino	Toracocentesis	3	Bevacizumab: 17/36 (47,22%) Cisplatino: 2/34 (5,8%)
Lombardi et al. <sup>8</sup>	Ovario y mama	18	Paclitaxel	Tubo torácico	1	16/18 (88,8%)
Jones et al. <sup>9</sup>	DPM	15	Docetaxel	Pleurx <sup>®</sup>	1	9/15 (60%)
Sebastian et al. <sup>10</sup>	DPM	24	Removab <sup>®</sup>	Trocar de doble luz	3	5/7 (71,4%) <sup>a</sup>
Rahman et al. <sup>11</sup>	DPM	14	Ac. T lipoteicoico	Pleurx <sup>®</sup>	1	9/12 (75%)
Yoshida et al. <sup>12</sup>	DPM	104	Bleomicina vs. OK-432 vs. cisplatino + etopósido	Tubo torácico	1	Bleo: 68,6% OK: 75,8% Cisp: 70,6%
Ishida et al. <sup>13</sup>	NSCLC	49	Cisplatino + OK-432 vs. cisplatino vs. OK-432	Tubo torácico	1-4	Cisp: 35,3% OK: 47,1% Cisp + OK: 86,7%
Sartori et al. <sup>14</sup>	DPM	160	Bleomicina vs. interferón	Tubo torácico	1-2	Bleo: 70/83 (84,3%) IFN: 48/77 (62,3%)

DPM: derrame pleural maligno; NSCLC: carcinoma de pulmón de células no pequeñas.

<sup>a</sup> Solo se evaluó el éxito en los pacientes que completaron el estudio, que fueron 7.

que se utiliza el tubo para el drenaje del líquido se puede utilizar para instilar fármacos. Dichos fármacos pueden ser tanto sustancias que favorezcan la pleurodesis como fármacos quimioterápicos para realizar un tratamiento local.

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica de ensayos clínicos (EC) en los que se estudiase la instilación de quimioterapia intrapleural. Se han incluido los ensayos desde el año 2004 atendiendo a la técnica utilizada para su instilación, el número de ciclos y los resultados en forma de respuesta completa y la global al mes, 2 y 3 meses. Encontramos un total de 16 artículos de los cuales se excluyen 7, 4 de ellos porque se comparan con cirugía y los 3 restantes porque su variable principal es la supervivencia a corto plazo y no aporta información sobre la evolución del derrame pleural. Los resultados se muestran en la [tabla 1](#).

De esta revisión concluimos que a mayor número de ciclos de quimioterapia intrapleural mayor posibilidad de éxito. Se consiguieron mayores tasas de éxito en los ensayos que utilizaron el Pleurx®. No hemos encontrado ningún EC que incluya datos relativos a neoplasias hematológicas. Si bien sí que existen casos publicados de neoplasias hematológicas con infiltración pleural tratados con instilación intrapleural de quimioterapia.

La administración concomitante de quimioterapia sistémica junto con local es una técnica que se ha utilizado en otros órganos como es el caso de los tumores vesicales con resultados satisfactorios. De esta forma se alcanza una concentración del fármaco muy superior a la realizada por vía sistémica y sin los efectos tóxicos del mismo. Sus limitaciones residen en la poca capacidad que posee de diseminarse por toda la pleura y la escasa penetrancia en tumores Bulky<sup>15</sup>.

En conclusión, la administración de quimioterapia intrapleural puede ser una alternativa eficaz para el tratamiento de las neoplasias intrapleurales. El CPT aporta una solución efectiva e integral al problema del DPM. Consigue un alivio rápido de los síntomas con una mejoría de la calidad de vida, permite el uso concomitante de quimioterapia sistémica, es costo-efectivo y sin un mayor riesgo de complicaciones. Y por otro lado nos abre una nueva diana terapéutica a la hora de tratar la infiltración neoplásica de la pleura.

## Agradecimientos

A Paloma Clavería Marco por su inestimable colaboración.

## Bibliografía

- Villena Garrido V, Cases Viedma E, Fernández Villar A, de Pablo Gafas A, Pérez Rodríguez E, Porcel Pérez JM, et al. Recommendations of diagnosis and treatment of pleural effusion. Update [Article in English, Spanish]. Arch Bronconeumol. 2014;50:235-49.
- Dresler CM, Olak J, Herndon JE 2nd, Richards WG, Scalzetti E, Fleishman SB, et al. Phase III intergroup study of talc poudrage vs talc slurry sclerosis for malignant pleural effusion. Chest. 2005;127:909-15.

- Hunt BM, Farivar AS, Vallieres E, Louie BE, Aye RW, Flores EE, et al. Thoracoscopic talc versus tunneled pleural catheters for palliation of malignant pleural effusions. Ann Thorac Surg. 2012;94:1053-7, discussion 1057-1059.
- Gilbert CR, Lee HJ, Skalski JH, Maldonado F, Wahidi M, Choi PJ, et al. The use of indwelling tunneled pleural catheters for recurrent pleural effusions in patients with hematologic malignancies: A multicenter study. Chest. 2015;148:752-8.
- Fysh ET, Tremblay A, Feller-Kopman D, Mishra EK, Slade M, Garske L, et al. Clinical outcomes of indwelling pleural catheter-related pleural infections: An international multicenter study. Chest. 2013;144:1597-602.
- Ba M, Long H, Wang Y, Tang Y, Wu Y, Zhang X, et al. Intrapleural hyperthermic perfusion using distilled water at 48 degrees C for malignant pleural effusion. Journal of cancer research and clinical oncology. 2013;139:2005-12.
- Du N, Li X, Li F, Zhao H, Fan Z, Ma J, et al. Intrapleural combination therapy with bevacizumab and cisplatin for non-small cell lung cancer-mediated malignant pleural effusion. Oncology reports. 2013;29:2332-40.
- Lombardi G, Nicoletto MO, Gusella M, Fiduccia P, Dalla Palma M, Zuin A, et al. Intrapleural paclitaxel for malignant pleural effusion from ovarian and breast cancer: a phase II study with pharmacokinetic analysis. Cancer chemotherapy and pharmacology. 2012;69:781-7.
- Jones DR, Taylor MD, Petroni GR, Shu J, Burks SG, Daniel TM, et al. Phase I trial of intrapleural docetaxel administered through an implantable catheter in subjects with a malignant pleural effusion. Journal of thoracic oncology: official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer. 2010;5:75-81.
- Sebastian M, Kiewe P, Schuette W, Brust D, Peschel C, Schneller F, et al. Treatment of malignant pleural effusion with the trifunctional antibody catumaxomab (Removab) (anti-EpCAM x Anti-CD3): results of a phase 1/2 study. Journal of immunotherapy. 2009;32:195-202.
- Rahman NM, Davies HE, Salzberg M, Truong P, Midgely R, Kerr D, et al. Use of lipoteichoic acid-T for pleurodesis in malignant pleural effusion: a phase I toxicity and dose-escalation study. The Lancet Oncology. 2008;9:946-52.
- Yoshida K, Sugiura T, Takifuji N, Kawahara M, Matsui K, Kudoh S, et al. Randomized phase II trial of three intrapleural therapy regimens for the management of malignant pleural effusion in previously untreated non-small cell lung cancer: JCOG 9515. Lung cancer. 2007;58:362-8.
- Ishida A, Miyazawa T, Miyazu Y, Iwamoto Y, Zaima M, Kanoh K, et al. Intrapleural cisplatin and OK432 therapy for malignant pleural effusion caused by non-small cell lung cancer. Respiriology. 2006;11:90-7.
- Sartori S, Tassinari D, Ceccotti P, Tombesi P, Nielsen I, Trevisani L, et al. Prospective randomized trial of intrapleural bleomycin versus interferon alfa-2b via ultrasound-guided small-bore chest tube in the palliative treatment of malignant pleural effusions. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2004;22:1228-33.
- Figlin R, Mendoza E, Piantadosi S, Rusch V. Intrapleural chemotherapy without pleurodesis for malignant pleural effusions. ICSG Trial 861. Chest. 1994;106 Suppl 6:S363-6.

Javier Lázaro Sierra<sup>a,\*</sup>, Vicente Carrasco<sup>b</sup>, Enrique Cases<sup>c</sup> y Cristina Gómez Gonzalez<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Neumología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Hematología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Servicio de Neumología, Hospital La Fe, Valencia, España

<sup>d</sup> Servicio de Neumología, Hospital General de la Defensa, Zaragoza, España

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: javilazarosdr@gmail.com (J. Lázaro Sierra).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.02.009>

0300-2896/

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.