



Nota clínica

## Afectación metastásica pericárdica en cáncer de pulmón de célula no pequeña

Miguel Borregón Rivill<sup>a,\*</sup>, Katherin Aly Martínez Barroso<sup>a</sup>, Ruth Álvarez Cabellos<sup>a</sup> y Elia Martínez Moreno<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen de la Salud, Toledo, España

<sup>b</sup> Servicio de Oncología Médica, Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla, Madrid, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 5 de marzo de 2020

Aceptado el 10 de mayo de 2020

On-line el 16 de julio de 2020

#### Palabras clave:

Cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP)

Afectación metastásica cardíaca

Ligando 1 de muerte programada (PDL-1)

Receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR)

#### Keywords:

Non small cell lung cancer (NSCLC)

Metastatic involvement of the heart

Programmed death-ligand 1 (PDL-1)

Epidermal growth factor receptor (EGFR)

### R E S U M E N

El cáncer de pulmón de célula no pequeña es el segundo tumor sólido en incidencia y el primero en mortalidad en el mundo. Es una patología que ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años, precisando hoy en día una selección de su tratamiento en función de histología, clínica, biología molecular, mutaciones drivers y expresión de biomarcadores como el ligando 1 de muerte programada (PDL-1) o el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con implicación pronóstica y predictiva de respuesta. Estamos aconteciendo al cambio de paradigma de una enfermedad de extrema gravedad. Las terapias dirigidas e inmunoterapia, sumadas a la quimioterapia citotóxica, han abierto un horizonte terapéutico y pronóstico inimaginable hace escasos años, cambiando la historia natural de la enfermedad. La afectación metastásica cardíaca es poco frecuente, pero con incidencia en aumento por la mejora de las técnicas radiológicas y el aumento de supervivencia de los pacientes con cáncer. Su principal origen es el cáncer de pulmón. Es una entidad clínica grave, que limita la supervivencia de los pacientes y que precisa de la atención de diversos especialistas clínicos. Los casos clínicos presentados ilustran la variedad molecular y clínica de estos tumores y la localización metastásica.

© 2020 El Autor(s). Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

### Metastatic pericardial involvement in non-small cell lung cancer

#### A B S T R A C T

Non small cell lung cancer is the second most common solid tumour in incidence and the first in mortality worldwide.

There have been many developments in the condition over recent years, and the choice of treatment should be based on histology, clinical, molecular biology, driver mutations and expression of biomarkers such as programmed death-ligand 1 (PDL-1) or the epidermal growth factor receptor (EGFR), with prognostic implication and response prediction.

We are moving towards a paradigm shift in an extremely serious disease. Targeted therapies and immunotherapy, in addition to cytotoxic chemotherapy, have opened up a therapeutic and prognostic horizon that was unimaginable just a few years ago, changing the natural history of the disease.

Metastatic cardiac involvement is rare but increasing in incidence due to improved radiological techniques and the increased survival of cancer patients. Its main origin is lung cancer. It is a serious clinical entity, which limits the survival of patients and requires the attention of various clinical specialists.

The clinical cases presented illustrate the molecular and clinical variety of these tumours and their metastatic localisation.

© 2020 The Author(s). Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [miguelborregonrivilla@gmail.com](mailto:miguelborregonrivilla@gmail.com) (M. Borregón Rivill).

## Introducción

El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) es el segundo tumor sólido en incidencia y el primero en mortalidad en el mundo.

Es una patología que ha experimentado un gran desarrollo en los últimos años, precisando hoy en día una selección de su tratamiento en función de histología, clínica, biología molecular, mutaciones drivers y expresión de biomarcadores como el ligando 1 de muerte programada (PDL-1) o el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR), con implicación pronóstica y predictiva de respuesta.

La afectación metastásica cardíaca es poco frecuente, pero con incidencia en aumento por la mejora de las técnicas radiológicas y el aumento de supervivencia de los pacientes con cáncer. Su principal origen es el cáncer de pulmón.

Presentamos 4 casos clínicos que ilustran la variedad molecular y clínica de estos tumores y localización metastásica, sirviendo de guion para revisar su actualidad terapéutica.

## Serie de casos

### Caso 1

*Adenocarcinoma de pulmón estadio IV sin drivers y PDL-1  $\leq$  50% con taponamiento cardíaco al diagnóstico*

Varón de 40 años con antecedentes de tabaquismo y dislipemia.

Diagnosticado en noviembre de 2018 de adenocarcinoma de pulmón estadio IV por masa pericárdica izquierda, derrame pericárdico, derrame pleural y adenopatías múltiples, PDL-1 y drivers negativos.

Al diagnóstico presentaba compromiso hemodinámico por taponamiento cardíaco, que requirió pericardiocentesis urgente.

La histología del derrame pericárdico reveló células malignas de adenocarcinoma. La TC objetivó adenopatías múltiples, derrame pleural bilateral, masa en ángulo cardio-frénico anterior izquierdo de 60 x 40 mm que contactaba con pericardio y hemidiafragma. Inició tratamiento con quimioterapia esquema carboplatino AUC6-pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> trisemanal.

Tras un mes de tratamiento presentó recidiva del taponamiento. Se realizó pericardiocentesis subxifoidea, sin conseguir acceso al derrame, precisando minitoracotomía pleuro-pericárdica y disección hasta cavidad pericárdica. Debido a una hemorragia grave por infiltración tumoral masiva del miocardio se produjo disociación electromecánica con disfunción ventricular y fallecimiento del paciente, pese al soporte inotrópico y ventilatorio (fig. 1).

### Caso 2

*Paciente con adenocarcinoma de pulmón estadio IV con EGFR mutado con derrame pericárdico leve al diagnóstico y larga respuesta al tratamiento*

Mujer de 67 años con antecedente de artrosis.

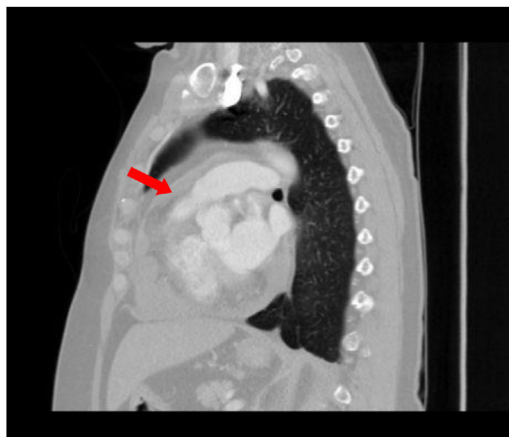
Diagnosticada en marzo de 2013 de adenocarcinoma de pulmón estadio IV con adenopatías mediastínicas, linfangitis carcinomatosa, derrame pleural derecho y pericárdico moderado sin compromiso hemodinámico. Se realizó pericardiocentesis diagnóstica, positiva para adenocarcinoma y delección del exón 19 de EGFR. Recibió tratamiento con gefitinib 250 mg/día durante 10 meses, con respuesta parcial. El derrame pericárdico mejoró, sin precisar drenaje.

En enero de 2014 presentó progresión politópica (pulmonar, ósea y hepática). Inició quimioterapia con cisplatino 75 mg/m<sup>2</sup>-pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup> trisemanal. Presentó respuesta parcial, iniciándose pemetrexed de mantenimiento.

En abril de 2015, ante nueva progresión, inició afatinib, hasta julio de 2016, cuando, ante nueva progresión y deterioro físico,



**Figura 1.** Caso 1: Tomografía computarizada (TC) torácica diagnóstica, corte coronal. Se objetivan masa axilar derecha, adenopatías mediastínicas múltiples, derrame pleural izquierdo con atelectasia pasiva de lóbulo inferior y lingula, masa en ángulo cardiofrénico anterior izquierdo, que contacta y muestra mal plano de clivaje con pericardio y hemidiafragma.



**Figura 2.** Caso 2: Tomografía computarizada (TC) torácica diagnóstica, corte sagital. Se objetiva derrame pericárdico moderado.

se suspendió el tratamiento y fue derivada a cuidados paliativos (fig. 2).

### Caso 3

*Paciente con cáncer epidermoide de pulmón EGFR mutado, con buena respuesta a tratamiento dirigido y derrame pericárdico grave a la progresión tumoral*

Mujer de 53 años con antecedentes de tabaquismo, dislipemia y enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Diagnosticada en febrero de 2017 de cáncer epidermoide de pulmón estadio IIIB (T2aN3M0) con mutación en EGFR (delección exón 19). Presentaba un nódulo pulmonar de 3 cm en el lóbulo inferior izquierdo, adenopatías hiliares y subcarinales bilaterales.

Inició tratamiento con gefitinib 250 mg/día en marzo de 2017, recibiendo 11 ciclos, con respuesta parcial.

En diciembre de 2017 presentó derrame pericárdico grave con taponamiento, precisando pericardiocentesis evacuadora.

La TC de reevaluación objetivó tromboembolismo pulmonar bilateral y progresión pulmonar. Comenzó tratamiento con



**Figura 3.** Caso 3: Resonancia magnética cardíaca, corte transversal. Se objetiva imagen intrapericárdica de contorno liso, polilobulada adyacente a las cavidades derechas, que no muestra captación de contraste, compatible con derrame pericárdico loculado, a nivel de aurícula derecha.

osimertinib en febrero de 2018 tras detectarse la mutación de resistencia T790M en rebiopsia pulmonar, recibiendo 11 ciclos.

En diciembre de 2018 presentó progresión politópica: torácica, retroperitoneal y pericárdica, con derrame leve loculado por resonancia magnética cardíaca no subsidiario de drenaje.

Dada la agresividad de la progresión tumoral inició tratamiento con varios esquemas de quimioterapia, sin respuesta a ninguno: carboplatino AUC5-paclitaxel 175 mg/m<sup>2</sup> (3 ciclos), docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> en monoterapia (2 ciclos) y gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup>-vinorelbina 30 mg/m<sup>2</sup> (2 ciclos).

En abril de 2019 presentó nueva progresión miocárdica con derrame pericárdico no taponado, que condicionó deterioro físico progresivo con mala evolución y fallecimiento (fig. 3).

#### Caso 4

*Paciente con adenocarcinoma de pulmón estadio IV con PDL-1  $\geq$  50% y drivers negativos con derrame pericárdico grave al diagnóstico y respuesta prolongada a inmunoterapia*

Varón de 60 años con antecedentes de tabaquismo, hipertensión, dislipemia, diabetes y cardiopatía isquémica.

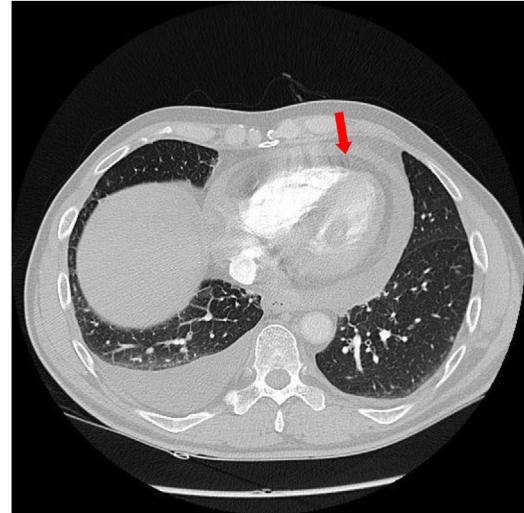
Diagnosticado en febrero de 2018 de adenocarcinoma de pulmón estadio IV (nódulos pulmonares bilaterales, derrame pericárdico y afectación adenopática generalizada), con mutaciones drivers negativas y PDL-1 100%.

Al diagnóstico empezó con taponamiento cardíaco que precisó pericardiocentesis urgente. Dado el compromiso vital y a la espera del análisis del PDL-1, inició quimioterapia esquema carboplatino AUC5-pemetrexed 500 mg/m<sup>2</sup>. Tras 3 ciclos, se obtuvo el resultado del PDL-1: expresión del 100% en células tumorales analizadas, iniciándose inmunoterapia con pembrolizumab. Presentó respuesta tumoral parcial mayor en la primera reevaluación, sin toxicidad relevante.

En enero de 2020, tras 2 años de tratamiento y 32 ciclos, presentaba respuesta completa, prosiguiendo tratamiento con pembrolizumab (fig. 4).

#### Discusión

Las metástasis en CPCNP afectan principalmente a sistema nervioso central, hueso, hígado, suprarrenales, tórax y ganglios extratorácicos<sup>1</sup>. Es el tumor primario que más frecuentemente afecta al tejido cardíaco, siendo la principal vía de diseminación la linfática<sup>2-7</sup>.



**Figura 4.** Caso 4: Tomografía computarizada (TC) torácico diagnóstico, corte transversal. Se objetiva derrame pericárdico moderado.

Este tumor ha sufrido un importante aumento de supervivencia en los últimos años, principalmente por los avances terapéuticos con terapias dirigidas e inmunoterapia.

Los casos presentados difieren en biología molecular y microambiente tumoral, factores que determinan el comportamiento clínico y las opciones de tratamiento.

El primer caso es un adenocarcinoma que no expresaba mutaciones drivers ni PDL-1. Tuvo una presentación clínica agresiva, con derrame pericárdico tumoral recidivante. Tuvo pobre respuesta a quimioterapia citotóxica.

El segundo caso es un adenocarcinoma con mutaciones drivers positivas. Tuvo un curso clínico más indolente. Recibió tratamiento dirigido, con buena respuesta durante varios años.

El tercer caso es un carcinoma epidermoide con mutaciones drivers positivas, que recibió tratamiento dirigido. Presentó buena respuesta, pero la afectación cardíaca condicionó su pronóstico.

El cuarto caso presenta un adenocarcinoma con PDL-1  $\geq$  50%, recibiendo tratamiento con inmunoterapia en primera línea, con buena respuesta y perfil de toxicidad.

El tratamiento de elección de las metástasis cardíacas es el tratamiento antitumoral sistémico, dado que suelen acontecer en contexto de enfermedad avanzada y afectación de otros órganos. El tratamiento quirúrgico y radioterápico pueden tener indicación en escenarios como el control de síntomas, la afectación cardíaca oligotópica, necesidad de rápida respuesta o contraindicación de otros tratamientos<sup>8-10</sup>.

#### Conclusión

Esta revisión clínica presenta la heterogeneidad molecular y clínica del CPCNP y la afectación cardíaca metastásica.

Estamos aconteciendo al cambio de paradigma de una enfermedad de extrema gravedad, primera causa de mortalidad por cáncer. Las terapias dirigidas e inmunoterapia, sumadas a la quimioterapia citotóxica, han abierto un horizonte terapéutico y pronóstico inimaginable hace escasos años, cambiando la historia natural de la enfermedad.

Poder detectar y tratar afectaciones metastásicas graves como la cardíaca, limitante de la supervivencia de estos pacientes, es de suma importancia en este nuevo contexto terapéutico y pronóstico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Perisano C, Spinelli MS, Graci C, Scaramuzzo L, Marzetti E, Barone C, et al. Soft tissue metastases in lung cancer: a review of the literature. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012;16:1908–14.
2. Sakovich VA. *Clinic, diagnostics and surgical treatment of malignant neoplasms of the heart and pericardium [dissertation]*. Novosibirsk, Rusia: Meshalkin Circulation Pathology Institute; 2005. p. 220.
3. Bonow RO, Mann D, Zipes D, Libby P, et al. *Braunwald's heart disease: textbook of cardiovascular medicine*. 9th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 2048.
4. Burazor I, Aviel-Ronen S, Imazio M, Goitein O, Perelman M, Shelestovich N, et al. Metastatic cardiac tumors: from clinical presentation through diagnosis to treatment. *BMC Cancer* 2018;18:202.
5. Meddeb M, Chow RD, Whipps R, Haque R. The heart as a site of metastasis of benign metastasizing leiomyoma: case report and review of the literature. *Case Rep Cardiol* 2018;2018:7231326.
6. Tamura A, Matsubara O, Yoshimura N, Kasuga T, Akagawa S, Aoki N. Cardiac metastasis of lung cancer. A study of metastatic pathways and clinical manifestations. *Cancer* 1992;70:437–42.
7. Zakhartseva LM, Zakharova VP, Shatrova KM, Chitaeva GE, Vitovsky RM. Metastatic cardiac tumors: literature review and own observation of testicular tumor metastasis in the right ventricle of the heart. *Exp Oncol* 2018;40:336–42.
8. Chen CF, Lin MH, Chu KA, Liu WS, Hsiao SH, Lai RS. Effective cardiac radiotherapy relieved life-threatening heart failure caused by advanced small cell lung cancer with cardiac metastasis: a case report. *J Thorac Dis* 2018;10:E250–4.
9. Kato R, Hayashi H, Chiba Y, Tanaka K, Takeda M, Nakagawa K. Prognostic impact of minimal pericardial effusion in patients with advanced Non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2017;18:e449–55. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.05.011>.
10. Hoffmeier A, Sindermann JR, Scheld HH, Martens S. Cardiac tumors - diagnosis and surgical treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:205–11.