

Originales

Miltefosina (Miltex®) en el tratamiento tópico de las recidivas cutáneas del cáncer de mama posmastectomía radical modificada

J.M. del Val Gil*, M. López Bañeres**, J. Rebollo López**, A.C. Utrillas Martínez***, A. Minguillón Serrano**, M. González Penabad**, A. Bermejo Zapatero** y J. Torcal Aznar****

*Jefe de Servicio. **Facultativos especialistas de área. ***Médico residente. ****Facultativo especialista contratado. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital General Obispo Polanco. Teruel.

Resumen

Las recidivas cutáneas del cáncer de mama posmastectomía radical modificada son difíciles de tratar y de controlar, tanto con el tratamiento quirúrgico como con el tratamiento radio-terapéutico, quimioterápico u hormonoterápico, solos o asociados entre sí.

Estudiamos 5 casos de recidiva cutánea tras mastectomía radical modificada por cáncer de mama que, tras distintos tratamientos locorregionales y sistémicos, han sido tratados tópicamente con miltefosina.

Con este tratamiento hemos conseguido un control local de la enfermedad durante una media de 6 meses en el momento actual, sin toxicidad general en ningún caso y sólo con discretas reacciones locales, como enrojecimiento de la piel, descamación y discreto prurito. En algunos casos se ha asociado a tratamiento quimioterápico sistémico y en otros hormonoterápico, obteniendo una mejora en la calidad de vida importante.

Palabras clave: Miltefosina. Recidiva cutánea. Cáncer de mama.

(Cir Esp 2001; 69: 121-123)

Introducción

Las recidivas cutáneas del cáncer de mama posmastectomía siguen siendo hoy día un auténtico reto terapéutico para el médico que tiene que tratarlas, debido a que los resultados que se obtienen con las distintas modalidades terapéuticas de que dis-

MILTEFOSINE (MILTEX®) IN THE TOPICAL TREATMENT OF RECURRENT CUTANEOUS BREAST CANCER AFTER MODIFIED RADICAL MASTECTOMY

Recurrence of cutaneous breast cancer after modified radical mastectomy is difficult to treat and control, irrespective of whether surgical treatment, radiotherapy, chemotherapy or hormonotherapy are used alone or in combination.

We studied 5 cases of recurrent cutaneous breast cancer following modified radical mastectomy that, after several loco-regional and systemic treatments, were treated topically with miltefosine.

At the time of writing, this treatment has achieved local control of the disease for a mean of 6 months. No general toxicity and only mild local reactions such as skin reddening, desquamation and mild pruritus have been observed. In a few cases, this treatment has been combined with systemic chemotherapy or hormone therapy, thus producing a significant improvement in quality of life.

Key words: Miltefosine. Cutaneous relapse. Breast cancer.

Correspondencia: Dr. J.M. del Val Gil.
Argentina, 1, 6.^o A. 44002 Teruel.

Aceptado para su publicación en agosto del 2000.

ponemos en la actualidad son realmente pobres. Responden mal al tratamiento quirúrgico, a la radioterapia y al tratamiento sistémico (quimioterapia y hormonoterapia)¹⁻³, por lo que se han buscado otros agentes antineoplásicos para estas recidivas.

De esta manera se encontró una sustancia, la miltefosina, de la familia química de la hexadecilfosfocolina, que demostró, en estudios experimentales en ratas a las que se les había ocasionado experimentalmente un cáncer de mama por la administración de metilnitrosurea, una alta actividad antitumoral^{4,5}.

El mecanismo de acción de la miltefosina no es del todo conocido, pero parece que interfiere los complejos de unión enzimática de membrana.

TABLA 1. Pacientes tratados

Caso	Edad (años)	Intervalo libre de enfermedad	Tipo	Scarf bloom	N (+)	Metástasis a distancia	Tratamiento
1	78	5 años	CDI moderadamente diferenciado	6/9	8	Pulmón	Q + HT
2	79	3 años	CDI poco diferenciado	6/9	2	No	Q + HT + RT
3	69	1,5 años	CDI poco diferenciado	8/9	4	Pulmón	Q + HT + RT
4	52	1,5 años	CDI moderadamente diferenciado	7/9	6	Hígado Pulmón	Q + HT + RT + QT
5	68	8 meses	CDI poco diferenciado	9/9	9	Pulmón	Q + HT + QT

CDI: carcinoma ductal infiltrante; Q: tratamiento quirúrgico; HT: hormonoterapia; RT: radioterapia; QT: quimioterapia.

Material y métodos

Consideramos recidiva cutánea la reaparición del cáncer de mama cutáneo, en la cicatriz de la mastectomía o en sus proximidades. De esta forma, realizamos un estudio de 5 pacientes que presentaron en los últimos años recidiva cutánea posmamotomía por cáncer de mama, y que fueron tratados típicamente con miltefosina.

La frecuencia de presentación de recidivas cutáneas posmamotomía en nuestra serie está alrededor de un 5%, similar a la de otras series.

De los 5 pacientes tratados (tabla 1), cuatro son mujeres y uno varón, cuyas edades oscilan entre 52 y 79 años, con una media de 69,2 años. Anatomopatológicamente todos los casos son carcinomas ductales infiltrantes, dos moderadamente diferenciados y tres poco diferenciados. El número de ganglios axilares afectados estuvo comprendido entre 2 y 9.

El tiempo de aparición de la recidiva cutánea osciló entre 8 meses y 5 años; además, 4 pacientes presentaron en el momento de la aparición de la recidiva metástasis a distancia (3 pacientes en el pulmón y un paciente en pulmón e hígado).

El tratamiento que se realizó fue la resección quirúrgica en todos ellos, a la que se unió la radioterapia en 3 casos, quimioterapia en 2 casos y hormonoterapia en todos los casos.

Han fallecido en la actualidad 3 pacientes, siendo el tiempo de supervivencia desde la aparición de la recidiva cutánea hasta la muerte de 6 meses de media.

El tratamiento empleado fue la miltefosina en forma de líquido a dosis de 2 gotas por cada 10 cm² de piel cada 24 h la primera semana y luego cada 12 h, debiendo usar para su aplicación guantes de plástico o látex. La zona a aplicar debe sobrepasar al menos 1 cm el margen afectado. En algunas ocasiones colocamos una gasa tras su aplicación. El tiempo de aplicación, salvo aparición de efectos secundarios locales, lo podemos considerar como indefinido.

Resultados

El tratamiento tópico de las recidivas cutáneas del cáncer de mama posmamotomía con miltefosina nos ha dado unos buenos resultados, consiguiendo un control local de la enfermedad en todos los casos. Por supuesto que no ha influido en el aumento de la supervivencia, pero sí en una mejora de la calidad de vida de estos pacientes.

Los pacientes tratados no han presentado reacciones adversas generales; aunque por vía transcutánea la miltefosina pasa a la circulación general, las concentraciones que se alcanzan en suero son muy bajas.

Localmente, hemos tenido reacciones poco importantes, como pueden ser enrojecimiento, desecación de la piel, prurito, etc., que no nos han obligado a suspender su administración.

Discusión

Independientemente del mal pronóstico que implica en general la aparición de recidiva cutánea posmamotomía en el cáncer de mama, hay un factor emocional importante desde el punto de vista de la paciente que presenta esta recidiva, al notar de forma visible cómo se manifiesta de nuevo su enfermedad, recordándole su presencia permanente, lo cual influye negativamente en su calidad de vida³.

La hexadecilfosfocolina es un nuevo análogo de los eterlipídicos⁶, que se distingue de éstos por la actividad antitumor que posee⁵. Estudios experimentales en ratas, a las que se les inducía el desarrollo de tumores mamarios por las dimetilbenzatracinas o con metilnitrosureas, la aplicación de hexadecilfosfocolina ha demostrado una sobresaliente actividad antitumoral⁴⁻⁶.

Bajo esta visión de la actividad antitumoral de la hexadecilfosfocolina, en estudios experimentales se comenzó a emplear localmente en forma de solución de miltefosina (Miltex[®]) en las recidivas cutáneas de distintos tumores, como el cáncer de mama¹⁻¹⁰, cuyo tratamiento resulta desesperanzador con cirugía y/o radioterapia y/o quimioterapia/hormonoterapia¹⁻³, demostrando un buen comportamiento como agente citostático tópico^{1,2,9,11}. Como se ha mencionado anteriormente, también se ha empleado en las afecciones cutáneas de los linfomas T y B, y en melanomas, con buenos resultados¹².

Basándonos en todas estas experiencias publicadas, hemos empleado la miltefosina (Miltex[®]) en el tratamiento local de las recidivas cutáneas posmamotomía radical modificada por cáncer de mama en 5 pacientes, observando unas buenas respuestas, sin toxicidad general atribuible a la medicación, y con escasas reacciones locales, como son el enrojecimiento de la piel, sequedad y descamación, como señalan la mayoría de autores^{1,6,8,9,13}.

De los 5 casos tratados, tenemos uno de remisión local completa de la enfermedad tras 3 meses de tratamiento, lo mismo que refleja Clive¹ en su serie de 25 pacientes.

La forma de aplicación de esta solución ha sido de 2 gotas extendidas por cada 10 cm² de superficie cutánea, empleando para ello guantes de plástico o látex, cada 24 h la primera semana y luego cada 12 h. La zona de aplicación debe sobrepasar al menos 1 cm el margen afectado. En algunas ocasiones colocamos una gasa tras su aplicación.

Se ha empleado el tratamiento durante varios meses, por lo que creemos que puede ser aplicado de forma indefinida si no aparecen efectos secundarios generales o locales importantes. Hay trabajos que señalan que la duración mínima del tratamiento debe ser de 8 semanas¹³ y la duración media del tratamiento de 7 meses⁸.

En cuanto a la asociación con otros tratamientos, en nuestros casos se asoció fundamentalmente con quimioterapia y hormonoterapia, sin observar incompatibilidades, lo mismo que hemos observado en otros estudios^{1,10}.

La miltefosina (Miltex®) es buen agente tópico antitumoral en el tratamiento de las recidivas cutáneas del cáncer de mama posmastectomía, sin toxicidad general y con escasas reacciones adversas locales, con buenos resultados de control local de la enfermedad, tanto mejores cuanto menores sean las lesiones, y que beneficia la calidad de vida de estos pacientes.

Bibliografía

1. Clive S, Gardiner J, Leonard RC. Miltefosine as a topical treatment for cutaneous metastases in breast carcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 44 (Supl): 29-30.
2. Unger C, Peukert M, Sindermann H, Hilgard P, Nagel G, Eibl H. Hexadecylphosphocholine in the topical treatment of skin metastases in breast cancer patients. *Cancer Treat Rev* 1990; 17: 243-246.
3. Weil M, Auclerc G, Rixe O, Petit T, Benhammouda A, Borel C et al. The rationale for topical treatment in malignant tumors. *Drugs Today* 1994; 30 (Supl B): 47-48.
4. Berger MR, Betsch B, Gebelein M, Amtmann E, Heyl P, Scherf HR. Hexadecylphosphocholine differs from conventional cytostatic agents. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119 (9): 541-548.
5. Hilgard P, Stekar J, Voegeli R. Characterization of the antitumor activity of Hexadecylphosphocholine (D18506). *Eur J Cancer Clin Oncol* 1988; 24: 1457-1461.
6. Unger C, Damenz W, Fleer EAM, Kim DJ, Breiser A, Hilgard P et al. Hexadecylfosfocolina, un nuevo análogo eterlipídico. *Estudios in vitro e in vivo sobre su actividad antineoplásica*. *Oncología* 1990; 13: 64-69.
7. Burk K, David M, Junge K, Sindermann H. Overview on the clinical development of miltefosine solution (Miltex®) for the treatment of cutaneous breast cancer. *Drugs Today* 1994; 30 (Supl B): 59-72.
8. Clive S, Leonard RC. Miltefosine in recurrent cutaneous breast cancer. *Lancet* 1997; 349: 621-622.
9. David M, Sindermann H, Junge K, Peukert M. Topical treatment of skin metastases with 6% miltefosine solution (Miltex) in patients with breast cancer. A meta analysis of 443 patients (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A525.
10. Gad El Mawla N, Gaafar R, Zikri Z, Hamza MR. Improvement in quality of life using hexadecylphosphocholine, Miltex (M), in breast cancer patients with extensive skin lesions (meeting abstract). *Proc Annu Meet Am Soc Clin Oncol* 1997; 16: A591.
11. Unger C, Eibl H. Hexadecylphosphocholine: preclinical and the first clinical results of a new antitumor drug. *Lipids* 1991; 26: 1412-1417.
12. Dummer R, David M, Burg G. Topical use of miltefosine (hexadecylphosphocholine) in patients with cutaneous neoplasm: present status and perspectives. *Drugs Today* 1994; (Supl B): 73-81.
13. Terwogt JMM, Mandjes IAM, Sindermann H, Beijnen JH, Ten Bokkel Huinink W. Phase II trial of topically applied miltefosine solution in patients with skin metastasized breast cancer. *Br J Cancer* 1999; 79: 1158-1161.