

Uso topico del 5-fluorouracilo en dermatologia

PROF. DR. A. KAMINSKY *, DR. A. M. SEGERS, DRA. M. VELAZCO
DE MORINI, DR. L. SEHTMAN y DR. A. B. KOHAN

Hospital 'T. de Alvear'
Servicio de Clínica Dermatológica
Sala 12, Sala 13 y Laboratorios de
Investigación Dermatológica
Jefe: Prof. Dr. Aarón Kaminsky

* Córdoba 1215, Buenos Aires, República Argentina.

En 1957 **Heidelberger**, en la Universidad de Wisconsin, y **Duschinsky**, en los Laboratorios Roche, sintetizaron un grupo de antimetabolitos con real eficacia en algunos tipos de tumores, que fueron incorporados a los agentes específicos utilizados en la quimioterapia del cáncer conjuntamente con los compuestos esteroides, isótopos radioactivos, agentes alquilantes y otras drogas.

Según el laboratorio que lo produce en la industria farmacéutica, el 5-Fluorouracilo "es una pirimidina halogenada que perturba la síntesis de los ácidos nucleicos en los sistemas bacterianos y tumorales. Como se sabe, las células neoplásicas parecen utilizar de preferencia la molécula de uracilo para la biosíntesis del ácido nucleico. La estructura química del 5-Fluorouracilo se asemeja a la de la molécula de uracilo, en la que un átomo de hidrógeno ha sido reemplazado por uno de flúor en posición 5. La ligadura del flúor al mismo átomo de carbono, al cual corresponde el grupo metilo de la timina, da lugar a una interferencia de este análogo en la formación o utilización de la timina. Por lo tanto, el 5-Fluorouracilo (o sus metabolitos biológicos) bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico en ácido timidílico. Mediante esta reacción el 5-Fluorouracilo interviene en la síntesis del ácido desoxirribonucleico (ADN) e inhibe en grado menor la formación del ácido ribonucleico (ARN). Al parecer, por su intervención en la síntesis del ADN y ARN el 5-Fluorouracilo provoca un desequilibrio metabólico y, por consiguiente, la muerte celular. Asimismo, inhibe en forma bien definida el crecimiento de ciertos tumores transplantables. La falta de ADN y ARN afecta en mayor grado a las células de crecimiento rápido; de ahí que los efectos tópicos del 5-Fluorouracilo interesen principalmente a las células de las neoplasias sensibles, médula ósea y mucosa intestinal".

Como medicación por vía sistémica ha sido motivo de numerosas publicaciones de las cuales se destacan la de **Ansfield** en 1962, basada en el estudio de 428 casos.

La aplicación local o tópica de la droga mereció numerosos trabajos de los que solamente resumiremos aquellos que aportan hechos de interés. **Nurse** en un trabajo sobre los efectos de los antimetabolitos en

las estructuras epidérmicas utilizó el metotrexate, el fluorouracilo y la 6-mercaptipurina. El 5-Fluorouracilo aplicado a la piel humana con apósito oclusivo produce erosiones y pigmentación de la piel normal y erosiones con limpiamiento en las placas psoriásicas. El estudio microscópico demostró efectos específicos en las células epidérmicas con poca reacción inflamatoria. **Dillaha y col.**, septiembre de 1963, publicaron los resultados obtenidos con un ungüento de 5-Fluorouracilo al 20%. Lo aplicaron a la piel de pacientes con importantes queratosis actínicas de cara y cuello por un período de 4 semanas; se produjo una inflamación selectiva con erosión y desaparición de las queratosis sin alteración significativa de la piel normal. Hubieron algunas reacciones adversas, pero transitorias, de la córnea, conjuntiva, labio inferior, etc. No se estableció la evidencia de absorción sistémica.

En un segundo trabajo publicado en octubre de 1965 **Dillaha y col.** relataron el tratamiento de queratosis actínicas con un ungüento en concentración variable de 1 a 5%. La respuesta con el de 5% fue comparable a la de los estudios originales en los que la concentración del 5-Fluorouracilo era de 20%. En concentraciones al 1% y al 2,5% no hubo efecto terapéutico. La aplicación tópica de 5-Fluorouracilo marcado con C^{14} radioactivo en 5 pacientes indicó que aproximadamente un 6% es absorbido sistémicamente. Este dato conjuntamente con repetidos estudios hematológicos demuestra que el ungüento aplicado en superficies limitadas de la piel no es absorbido en un grado tal que podría producir toxicidad general. Los autores llegan a la conclusión de que el empleo de la droga al 5% en ungüento aplicado 2 veces al día puede ser usado como terapéutica efectiva en personas con queratosis actínicas numerosas de la cara y cuello. Debe evitarse la aplicación próxima al borde palpebral y a las uniones cutáneomucosas y no emplearse con anterioridad a prolongadas exposiciones solares. **Klein y col.** publicaron una importante serie de trabajos sobre el empleo local de agentes 'antitumorales'. En uno de los trabajos, mayo 1965, relatan un 'estudio doble ciego' sobre la reacción del epiteloma basocelular a la administración local de antimetabólicos. En condiciones ex-

perimentales el 5-Fluorouracilo demostró poseer un efecto terapéutico significativo determinado por la incidencia de regresiones tumorales y exámenes de biopsias.

En otro trabajo aparecido en diciembre de 1965 confirman que el 5-Fluorouracilo produce una resolución tumoral mejor que la de otros agentes antitumorales. En grandes superficies con múltiples epitelomas basocelulares la regresión se produce en la mayoría de las zonas con efectos mínimos sobre la piel normal.

El mismo **Klein y col.** publicaron en abril de 1962 casos de metástasis de la piel con adenocarcinoma primitivo de colon tratados con un ungüento de 5-Fluorouracilo. A las 72 hs existía una necrosis y vascularización disminuída, demostrando su empleo el potencial de actividad del medicamento.

En 1962 relataron el efecto del 5-Fluorouracilo local en querato-acantomas de la piel obteniendo curaciones clínicas e histológicas.

Frangella y col., abril 1963, relataron ensayos con 5-Fluorouracilo en 94 pacientes y aunque en la mayor parte se lo utilizó por vía sistémica se refieren también a toques, inyecciones y gargarismos locales, aislados o combinados con radioterapia.

Goldman de Cincinnati publicó en 1963 sus observaciones sobre diversas combinaciones de uso tópico con fluorouracilo cuyos resultados fueron variables.

Traenkle en 1964 considera todavía estos agentes antimetabólicos como un arma experimental en investigación y en el mismo año **Frangella y col.** publicaron un nuevo trabajo sobre aplicaciones locales de 5-Fluorouracilo en leucoplasias de labio y vulva, obteniendo curaciones clínicas a partir de los 10 a 15 días.

Un trabajo interesante es el que se efectuó en la Universidad de Pretoria por **Falkson y Schulz** en 1962 sobre los efectos cutáneos observados en 333 pacientes durante el tratamiento sistémico con 5-Fluorouracilo. Refieren eritema y pigmentación en la piel expuesta, alopecia, dermatitis medicamentosa, etc.

Galucci y col. estudiaron experimentalmente los efectos del 5-Fluorouracilo en el componente colágeno del tejido de granu-

lación de la rata y en las atrofas musculares. Los autores observan una inhibición de la proteína muscular probablemente por acción citostática de la droga.

Stoll y col., en 1967, relataron los resultados de la aplicación tópica de 4 concentraciones (0,05%, 0,5%, 5,0% y 20,0%) de 5-Fluorouracilo, en forma de pomada, a 20 epitelomas basocelulares superficiales discretos. Se observó una modificación de la evolución natural del tumor. Estas alteraciones fueron más intensas, progresivamente, con el aumento en la concentración de la droga. El grado de alteraciones macroscópicas en los tumores no guardó relación, necesariamente, con la resolución de los mismos. Igualmente se observó actividad quimioterápica retardada, o sea que la resolución tumoral tuvo lugar varios meses después de suspendida la aplicación tópica de este agente antitumoral.

En los últimos años, la cantidad y calidad de las publicaciones aparecidas han aportado una experiencia controlada de gran valor. Merece mencionarse el trabajo de **Allende** de la Universidad de California referido al empleo del ungüento de 5-Fluorouracilo al 1% en propilenglicol. Concluye que sua aplicación local es un tratamiento sencillo y eficaz para las queratosis actínicas múltiples, pues las elimina respetando la piel normal en casi el 100% de los casos tratados. Posee una acción citotóxica específica y en la concentración usada no hubo evidencia de absorción tóxica aunque relata reacciones de fotosensibilización por lo cual los pacientes deben protegerse del sol. Informa además buenos resultados en las formas superficiales de epitelomas cutáneos.

Una observación interesante es la de **Omura y Torre** quienes se refieren a un tratamiento eficaz de un carcinoma de mama con 5-Fluorouracilo por vía sistémica, que se acompaña por una marcada inflamación y luego desaparición de lesiones preexistentes de queratosis actínica. Si bien el efecto fue el mismo que si se hubiera usado la droga tópicamente, dichos autores no pudieron establecer el mecanismo de esta acción selectiva contra lesiones de queratosis sin efecto alguno sobre la piel normal.

Un buen número de investigadores se ha ocupado de aplicaciones específicas del 5-Fluorouracilo para determinadas afecciones dentro de los casos seleccionados. Así,

por ejemplo, **Ospino** logró hacer desaparecer las queratosis en un enfermo de xeroderma pigmentoso.

Experiencia personal

Nuestra experiencia comenzó en gran escala en 1965 y 1966 efectuamos la primera comunicación sobre el tema en nuestro país, que fue publicada en la Revista Argentina de Dermatología. Desde entonces presentamos numerosas contribuciones, citadas en ambas publicaciones, en distintas Sociedades y Conferencias. En 1967 y 1969 ya aparecen en nuestro país publicaciones de **Cardama y col.** y de **Viglioglia y col.**, demostrando el interés despertado por el tema que motivó nuestros primeros trabajos. La cifra inicial de pacientes se ha elevado de los 102 primitivos en 1966 a más de 800 casos, cifra que nos permite ya algunas afirmaciones de orden clínico-patológico y terapéutico.

Material

Se empleó exclusivamente el ungüento de '5-Fluorouracilo' al 5% proporcionado por F. Hoffmann-La Roche & Cie., Basilea, Suiza.

Método

Su aplicación se adaptó al diagnóstico, a la topografía y al propósito terapéutico específico.

A. — En las queratosis solares e seboreicas, previa irritación por raspado o por la aplicación de Tricloracético, se untó el ungüento cubriendo con Blenderm 3M y Micropore 3M. La renovación del material activo y del apósito se efectuó variablemente según la intensidad de la lesión o la necesidad de una rápida destrucción. La aplicación es sumamente fácil y la renovación sensillísima: Desde hace algún tiempo empleamos el 'Cordran-tape', película de polietileno impregnada con Flurandrenolona (4 mg x cada cuadrado).

B. — En los epitelomas basocelulares, la aplicación fue habitualmente diaria con un simple cambio de apósito y agregado de activo limpiando el fondo con poca frecuencia.

C. — En los epitelomas pagetoides y en general en las formas 'in situ', la aplicación se renovó cada tercer día y como en el caso anterior excedió en varios milímetros al límite aparente del proceso. Ladiferencia de

actitud en cuanto al ritmo de las curaciones es fruto de pruebas efectuadas en numerosas oportunidades y en todos los procesos cutáneos potencialmente tratables con 5-Fluorouracilo.

D. — Queratodermias: Realizamos una larga experiencia con estas afecciones dermatológicas de tanta rebeldía a la medicación habitual. Fueron seleccionados los casos especialmente difíciles, muchos de los cuales habían recibido una variada y prolongada medicación tópica y/o sistémica. En todos los casos sin excepción se utilizó durante un lapso de 30 días el vehículo a emplear, sin incorporar la sustancia activa y recién entonces se agregó el ungüento de 5-Fluorouracilo al 5% a razón de aproximadamente 1 cm de largo al salir del pomo exprimido por cada 100 g de vehículo. Se efectuó una cuidadosa mezcla hasta obtener una preparación homogénea. Todo caso mejorado en forma ostensible con el vehículo sin sustancia activa fue eliminado de la estadística o se efectuó una observación paralela entre uno de los miembros tratados con vehículo solo y el par correspondiente con sustancia activa. Las aplicaciones fueron cotidianas y cuando fue posible bicotidianas. En los casos muy severos se comenzó la cura con apósito de polietileno limitando así la necesidad de raspado o irritación previa como en las queratosis solares.

En general, después de muy pocas aplicaciones, el tratamiento se redujo exclusivamente a la frotación del ungüento sin cobertura.

Análisis del los resultados

En los Cuadros Ns. 1 a 4 se consignan los distintos tipos de investigaciones realizadas y los resultados obtenidos que fueron valorados de acuerdo con el siguiente criterio :

I. — Se obtuvo la finalidad terapéutica

Esta calificación corresponde a pacientes cuyas lesiones curaron clínica e histopatológicamente.

II. — No se obtuvo la finalidad terapéutica

Esta calificación corresponde a pacientes en los que no se alcanzó a obtener la finalidad terapéutica curativa, clínica e histopatológica.

Primera investigación:

Indicaciones clásicas (Cuadro Nº 1)

En el Cuadro Nº 1 se aprecia los excelentes resultados obtenidos en lesiones de estirpe seborreica y senil, Bowen, epiteloma pagetoide, epiteloma basocelular típico, hidroarsenicismo regional endémico, estados preepiteliomatosos peneanos, queratoacantoma y en algunos casos seleccionados de epitelomas espinocelulares. 91% de casos en los que se obtuvo la finalidad terapéutica curativa representa una cifra significativa de las evidentes posibilidades de este nuevo agente terapéutico.

En lo que respecta a la evolución histopatológica podemos tomar como ejemplo de los numerosos estudios que hemos realizado, los que corresponden a un Bowen y a un epiteloma basocelular:

Caso 8399 (antes del tratamiento):

Desaparición estructural de las células del cuerpo mucoso, con numerosas mitosis. Células disqueratósicas a distinto nivel. Infiltrado mononuclear a predominio plasmocitario en la dermis superior. El límite inferior de este infiltrado es neto.

Caso 8399 (luego de 6 aplicaciones de 5-Fluorouracilo):

El cuerpo mucoso tiende a su normalidad emitiendo unas espículas que se introducen en el centro de las crestas interpapilares alargadas que muestran aún discariosis en un sector periférico. Además, la parte más profunda de algunas crestas interpapilares se ha desprendido y se halla rodeado por un infiltrado linfohistioides.

Caso 8399 (control a los 60 días):

La epidermis ha quedado reducida a una banda constituida por 4 ó 5 hileras celulares de límite inferior paralelo a la superficie. No existen crestas interpapilares. En la dermis superior linfangiectasia y neoformación de capilares. Escaso infiltrado histioides perivascular. No se observa Bowen.

Caso 8399 (control a los 90 días):

El cuerpo mucoso ha recobrado su arquitectura normal, no observándose discariosis ni disqueratosis. Solamente persiste en la dermis superior un infiltrado en banda de regular intensidad linfoplasmocitario.

Caso 8809:

Toda la dermis se halla ocupada por una neformación que se dispone en lóbulos con aspecto de criba en sectores que le confieren una estructura glánduliforme. Citológicamente se encuentra constituida por células similares a las anaxiales. Entre la tumoración y el conectivo circundante de hiscencias 'lacun formes'. Epiteloma basocelular adenoide infiltrante.

Caso 8809 (luego de 45 días de tratamiento):

Restos necrobióticos correspondientes al epiteloma basocelular adenoide con denso infiltrado leucocitario. No se observa neoplasia en actividad.

Segunda investigación:

Xeroderma pigmentoso (Cuadro Nº 2)

Solamente comentaremos brevemente uno de los casos que fue presentado ante la Sociedad de Dermatología y Sifilografía de la Asociación Médica Argentina con los Dres. M. Kordon y Martha V. de Morini. Se trataba de una niña de 17 años de rasgos finos y agraciados, con lesiones máximas al nivel del rostro, pero extendidas al resto del tegumento. En la cara, numerosas lesiones y epiteliomatosis múltiples, que tomaban el párpado, existiendo separadamente en uno de los ojos, lesiones del órgano mismo. El aspecto general de la cara deformaba totalmente la imagen, dándole un aspecto realmente desagradable. Inició el tratamiento con 5-Fluorouracilo aplicado día por medio y además recibió una solución de la droga en propilenglicol aproximadamente al 1% destinado a ser autoaplicado en su domicilio. A los 4 meses se obtuvo la curación clínica e histológica de los más importantes epitelomas y elementos verrucosos y queratósicos.

En otro caso la mejoría no alcanzó a ser tan evidente aunque la diferencia también fue notable. En el tercer caso la rebeldía del paciente a recibir o efectuar cualquier tipo de medicación destructiva motivó que no se pudiera continuar la metodología. Estos resultados son realmente comparables o superiores a los obtenidos con radioterapia, isótopos, nitrógeno líquido o nieve carbónica. Las molestias originadas por el tratamiento fueron ínfimas comparadas con las que ocasionan otro tipo de medicación.

Tercera investigación:

Queratodermias (Cuadro Nº 3)

Con larga experiencia en el tratamiento de las queratodermias rebeldes de cualquier etiología, cremos que la adición del 5-Fluorouracilo a ungüentos de fórmulas adecuadas aumenta en forma apreciable el poder bloqueador y curativo de esos vehículos medicados.

Cuarta investigación:

Psoriasis localizada

La existencia de antecedentes bibliográficos, así como el hecho de tratarse de una enfermedad con epidermopoyesis acelerada y acortamiento evidente del lapso de 'turn-over' en el proceso de queratinización, nos llevó a efectuar una experiencia, actualmente en marcha, que reúne 182 casos con un total de 420 lesiones tratadas. Fueron seleccionados pacientes con escaso número de lesiones, pero de formas costrosas u ostráceas en los que previamente se realizó un limpiamiento e irritación con pretrolato salicilado. La aplicación se efectuó siguiendo diversas metodologías: ungüento al 5%, al 3% y al 1% en propilenglicol. Se trataron una o varias lesiones simultáneamente. Se efectuaron suspensiones durante muy variados lapsos y en ocasiones se alternó el empleo del 5-Fluorouracilo con corticoides. La aplicación se hizo a cielo abierto o con cobertura de polietileno. Pese al número de pacientes y al tiempo transcurrido, sólo podemos adelantar que es nuestra impresión que la droga merece ser investigada en mayor número de enfermos y en lapsos más prolongados para arribar a conclusiones definitivas.

Quinta investigación:

Hiperplasia pseudoepiteliomatosa (Cuadro Nº 4)

Además del queratoacantoma, que ya hemos comentado, fue investigada la acción de la droga en diversos tipos de hiperplasia pseudoepiteliomatosa, en ulceraciones crónicas, vegetantes, y verrugosas, en las que el cuadro clínico justificaba un diagnóstico diferencial, histopatológico con los epitelomas cutáneos.

La metodología utilizada varió algo dadas las circunstancias. Se aplicó una capa espesa de crema al 5%, con cobertura de

polietileno. Al producirse el estado inflamatorio (en ningún caso necrótico) fue alargado el lapso entre una y otra aplicación. Destacamos uno de los casos en los que existía una enorme ulceración del tercio inferior de pierna y dorso del pie, con bordes muy gruesos y elevados. Se practicaron en semanas sucesivas hasta tres biopsias en serie o sea, varias tomas cada vez, tal era al aspecto de epiteloma espinocelular. Concediendo la importancia que merece a la patología, se inició el tratamiento con 5-Fluorouracilo, obteniéndose al comienzo la fusión de ulceraciones, aisladas, probablemente por el daño tisular, y luego un proceso de granulación rápida, casi fulminante, que en 2 meses y ½ produjo la epitelización buscada.

Evolución del tratamiento

La reacción cutánea inflamatoria se manifiesta al poco tiempo y su intensidad puede ser graduada en proporción directa con la frecuencia de las aplicaciones o la intensidad de la oclusión. Entre una y varias semanas del comienzo, la zona tratada está húmeda, secretante y congestiva, limitándose al área de la enfermedad o de la irritación previa, mecánica o cáustica.

Rápidamente se obtiene la experiencia técnica para establecer cuando debe suspenderse la medicación, basándose en los caracteres inflamatorios citados. Suspendida la utilización del fármaco, se obtiene una rápida resolución, ya sea con vioformo en polvo o con cremas antibióticas o antiinflamatorias. La zona erosiva o ulcerosa se repara en un escaso número de días y se establece una cicatrización adecuada.

Tolerancia

Sobre un número suficientemente elevado de pacientes, en un solo caso sobre mil, debió interrumpirse la medicación. Tratándose de un paciente rebelde, cuyo relato era objetable, debimos eliminarlo de la casuística.

Naturalmente que la piel irritada, congestiva, erosiva o exulcerada, produjo circunstancialmente pequeños problemas que se resuelven siempre con suspensiones breves y reanudación 'a posteriori'. En otras palabras, las características propias de un método con agresión sobre los tejidos, se acom-

pañña de reacciones normales, necesarias para que se cumpla la función terapéutica y por lo tanto es dable juzgar la tolerancia a la droga como óptima.

No hemos podido confirmar por lo tanto algunas publicaciones que hacen referencia a problemas de fotosensibilidad.

Resumen

Los autores han efectuado una investigación terapéutica, clínica e histopatológica mediante el empleo tópico del 5-Fluorouracilo sobre casi 1.000 pacientes. En 182 casos de psoriasis, los resultados no reflejan más que una observación experimental sin arribar aún a conclusiones definitivas.

Han podido demostrar la excelente actividad terapéutica selectiva de dicho fármaco en el tratamiento curativo de las manchas, queratosis y verrugas seborreicas y queratosis seniles, queratoacantoma, epiteloma pagetoide, numerosos casos de epiteloma basocelular, Bowen, hidroarsenicismo crónico regional endémico, estados preepiteliomatosos peneanos, queratodermias e hiperplasia pseudoepiteliomatosa.

En un cierto número de casos de epitelomas espinocelulares y xeroderma pigmentoso, los resultados fueron también notables.

La excelente tolerancia para un procedimiento con determinada acción cáustica, unida a la calidad de los resultados, hacen considerar al 5-Fluorouracilo como un agente que se incorpora en forma definitiva al tratamiento de procesos cutáneos precisos. Posee apreciables ventajas sobre otros métodos que, sin desplazarlos por ser de reconocida utilidad, le permiten tomar una buena parte de los casos clínicos que antes eran tributarios exclusivamente de aquellas técnicas. Es así que en el tratamiento de manchas, queratosis, verrugas seborreicas y solares, y epiteloma plano superficial pagetoide la actividad de la droga en ensayo representa un efectivo y probado elemento terapéutico que tiene las siguientes ventajas:

- a) Efectividad traducida por la curación clínica e histológica.
- b) Sencillez de aplicación.
- c) Posibilidad de aplicaciones múltiples reguladas de acuerdo con la necesidad.
- d) Probable empleo del material por técnicos auxiliares, familiares y aún por los mismos pacientes, previamente entrenados, cuando el número de lesiones es muy grande e cuando por razones de distancia o de tareas absorbentes tal conducta resulte una solución de emergencia.
- e) Esta metodología puede resultar selectiva en los lugares del país alejados de los centros urbanos.
- f) Ausencia o escasez de acción agresiva sobre la piel normal circundante.
- g) Muy bajo número de reacciones por contacto o sensibilización.

En el xeroderma pigmentoso la droga ofrece grandes posibilidades para el control de los epitelomas, queratosis, verrugosidades, etc.

Creemos que la quimioterapia local está destinada a difundirse entre los dermatólogos como método de elección que podrá completarse con otros enfoques de tratamiento local o sistémico.

El uso de ungüentos terapéuticamente activos adionados de 5-Fluorouracilo representa un progreso dentro de la medicación tópica en el caso de queratodermias rebeldes de cualquier etiología (inclusive en algunas genodermatosis).

Merece profundizarse la investigación en cuanto a las posibilidades del 5-Fluorouracilo en la medicación tópica en casos de formas localizadas de psoriasis.

La hiperplasia pseudoepiteliomatosa en todas sus formas inclusive en la papilomatosis florida, puede hallar en el 5-Fluorouracilo, por sí mismo o en ocasiones unido a la medicación sistémica, una solución a difícilísimos problemas planteados hasta la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 — ALLENDE, M. F. — Quimioterapia tópica de las lesiones precancerosas y cancerosas de la piel, especialmente con 5-Fluorouracilo. *Medicina Cutánea*, 1968, N.º 6, pág. 623-6.
- 2 — ANSFIELD, F. J. y col. — Five years clinical experience with 5-Fluorouracil. *J.A.M.A.*, 1962, 181: 295.
- 3 — BELISARIO, J. C. — Recent assessments in the aetiology and therapy of skin carcinomas. *Indian J. Derm. Vener.*, 1963, 29: 191.
- 4 — BELISARIO, J. C. — An appraisal of therapeutic methods for skin carcinomas by scalpel or electrosurgery, ionizing radiations, electrochemosurgery, and local chemotherapy. *Acta Dermatol. Vener.*, 1964, Suppl. 56, 44: 1.
- 5 — BOTTOMS, E. y col. — Effect of ultraviolet light on skin collagen. *Collagen Curr.*, 1963, 4: 13.
- 6 — CARDAMA, J. E. y col. — Experimentación clínico-histológica con 5-Fluorouracilo. *Rev. Arg. Derm.*, 1967, 77: 146-7.
- 7 — CARDAMA, J. E. y col. — 5-Fluorouracilo. Su empleo tópico en dermatología. *Tribuna Méd.*, 1969, 2, N.º 11, pág. 283-5.
- 8 — DILLAHA, C. J. y col. — Selective cytotoxic effect of topical 5-Fluorouracil. *Arch. Derm.*, 1963, 88: 247.
- 9 — DILLAHA, C. J. y col. — Further studies with topical 5-Fluorouracil. *Arch. Derm.*, 1965, 92: 410.
- 10 — DUSCHINSKY, R. y col. — *J. Am. Chem. Soc.*, 1957, 79: 4559.
- 11 — FALKSON, G. & SCHULZ, E. J. — Skin changes in patients treated with 5-Fluorouracil. *Year Book of Derm.*, 1962-1963, pág. 76.
- 12 — FEROLLA, S. y col. — Considerations of 5-Fluorouracil. I — Influence of 5-Fluorouracil on the collagenous component of granulation tissue. *Collagen Curr.*, 1963, 4: 13.
- 13 — FRANGELLA, A. y col. — Experiencias con 5-Fluorouracilo. *Día Méd. Uruguayo*, 1963, N.º 360, pág. 4562.
- 14 — FRANGELLA, A. y col. — Aplicaciones locales de 5-Fluorouracilo en leucoplasias labiales o vulvares y en otras lesiones de mucosa y piel. *Día Méd. Uruguayo*, 1964, N.º 379, pág. 199.
- 15 — GALLUCCI, V. y col. — Considerations of 5-Fluorouracil. II — The influence of 5-Fluorouracil on the collagenous component of normal and of atrophic muscular tissues. *Collagen Curr.*, 1963, 4: 13.
- 16 — GOLDMAN, L. — The response of skin cancer to topical therapy with 5-Fluorouracil. *Cancer Chemother. Rep.*, 1963, 28: 49-52.
- 17 — HEIDELBERGER, C. y col. — *Nature*, 1957, 179: 663.
- 18 — HELM, F. y col. — Effects of allergic contact dermatitis on basal cell epitheliomas. *Arch. Derm.*, 1965, 91: 142.
- 19 — HELM, F. y col. — Studies on the local administration of 2,3,5-tri-ethylene-imino-1,4-benzoquinone (Trenimon) to epitheliomas. *J. Inv. Derm.*, (en prensa).
- 20 — KAMINSKY, A. y col. — Uso tópico del 5-Fluorouracilo en dermatología. *Rev. Arg. Derm.*, 1966, 50, Ns. 140-141, pág. 14-8.
- 21 — KLEIN, E. y col. — Tumors of the skin. I — Effects of local use of cytostatic agents. *Skin*, 1962, 1: 81.
- 22 — KLEIN, E. y col. — Tumors of the skin. II — Keratoacanthoma; local effect of 5-Fluorouracil. *Skin*, 1962, 1: 153.
- 23 — KLEIN, E. y col. — Tumors of the skin. IV — Double-blind study on effects of local administration of anti-tumor agents in basal cell carcinoma. *J. Inv. Derm.*, 1965, 44: 351.
- 24 — KLEIN, E. y col. — Tumors of the skin. V — Local administration of anti-tumor agents to multiple superficial basal cell carcinomas. *J. Inv. Derm.*, 1965, 45: 489.
- 25 — KLEIN, E. y col. — Local administration of anti-tumor agents. *Proc. Am. Ass. Cancer Res.*, 1965, 6: 36.
- 26 — KRANT, M. J. — Alterations in the administration of 5-Fluorouracil; experiences with two-hour infusions. *Cancer Chem. Rep.*, 1961, 15: 35.
- 27 — LEMON, H. M. — Reduction of 5-Fluorouracil toxicity in man with retention of anticancer effects by prolonged intravenous administration in 5% dextrose. *Cancer. Chem. Rep.*, 1960, 8: 97.
- 28 — MAURINO, J. & ALZUALDE, L. — Citostáticos. Indicaciones, dosis, efectos tóxicos. *Prensa Universitaria*, 1965, 131: 2014.
- 29 — MORINI, M. V. de y col. — 5-Fluorouracilo en el tratamiento del xeroderma pigmentoso. Reunión de la Sociedad de Dermatología y Sifilografía de la A. M. A., abril de 1967.
- 30 — MUKHTAR, F. A. y col. — Studies on topical chemotherapy of tumor-contaminated surgical wounds. *Am. J. Surg.*, 1963, 106: 768.
- 31 — NURSE, D. S. — Effects of antimetabolites on epidermal structures. *Arch. Derm.*, 1963, 87: 258.
- 32 — OSPINO CARRILLO, A. A. — El 5-Fluorouracil (5-FU) en el xeroderma pigmentoso. *Med. Cutánea*, 1969, pág. 371.
- 33 — STOLL, H. L. y col. — Lymphoma of the skin; local effect of triamcinolone. *Skin*, 1962, 1: 225.
- 34 — STOLL, H. L. y col. — Tumors of the skin. III — Lymphoma of the skin; local effect of triamcinolone. *Skin*, 1962, 1: 255.
- 35 — STOLL, H. L. y col. — Efectos de variaciones en la concentración del 5-Fluorouracilo tópico en el carcinoma basocelular. *J. Inv. Derm.*, 1967, 49: 219.
- 36 — SULLIVAN, M. y col. — Failure of podophyllin in the treatment of cutaneous carcinoma. *Bull. Hopkins Hosp.*, 1952, 90: 368.
- 37 — TRAENKLE, H. L. — Fluorouracil. Methode not suitable for routine use. *Curr. Ther.*, 1964, pág. 431.
- 38 — VAN SCOTT, E. J. y col. — Effects of methotrexate on basal cell carcinomas. *Arch. Derm.*, 1960, 82: 762.
- 39 — VIGLIOGLIA, P. A. y col. Empleo del ungüento de 5-Fluorouracilo en dermatología. *Tribuna Méd.*, 1969, 4, N.º 6, pág. 150-2.

CUADRO N.º 1
INDICACIONES CLASICAS

Diagnostico	N.º de casos	Resultados	
		I	II
Manchas, queratosis y verrugas seborreicas	249	242	7
Queratosis seniles	168	140	28
Enfermedad de Bowen	8	7	1
Epitelioma plano superficial 'in situ' (Pagetoide)	90	88	2
Epitelioma basocelular típico	130	123	7
Hidroarsenicismo crónico regional endémico	12	11	1
Epitelioma espinocelular	26	14	12
Estados preepiteliomatosos peneanos	24	18	6
Queratoacantoma	39	38	1
Totales:	746	681 (91%)	65 (9%)

J — Casos en los que se obtuvo la finalidad terapéutica curativa.

II — Casos en los que no se obtuvo la finalidad terapéutica curativa, clínica e histopatológica.

CUADRO N.º 2
XERODERMA PIGMENTOSO

N.º de casos	Resultados		
	Curación clínica de las lesiones tratadas	Mejoría evidente	Mejoría escasa
3	1	1	1

CUADRO N.º 3

Q U E R A T O D E R M I A S

N.º de casos	Resultados	
	I	II
60	56	4
Total: 60	56 (93%)	4 (7%)

I — Casos en los que se obtuvo la finalidad terapéutica curativa.

II — Casos en los que no se obtuvo la finalidad terapéutica curativa, clínica e histopatológica.

CUADRO N.º 4

HIPERPLASIA PSEUDOEPITELIOMATOSA

N.º de casos	Resultados	
	I	II
8	6	2

I — Casos en los que se obtuvo la finalidad terapéutica curativa.

II — Casos en los que no se obtuvo la finalidad terapéutica curativa, clínica e histopatológica.

Nota: Agradecemos al Departamento de Investigaciones Clínicas de Productos Roche S. A. Q. e I. la provisión de su droga experimental 5-Fluorouracilo ungüento y la información científica correspondiente, utilizadas en la realización del presente estudio.

"SERVIÇO NACIONAL DE CÂNCER, DO MINISTÉRIO DA SAÚDE"

BRAZIL

MINISTRY OF HEALTH

PROF. FRANCISCO DE PAULA DA ROCHA LAGOA

NATIONAL CANCER SERVICE

DIRECTOR — PROF. MOACYR A. DOS SANTOS-SILVA