

**TRACTAMENT TÒPIC DE LES NEOPLÀSIES CUTÀNIES  
AMB 5-FLUOROURACIL**

Comunicació presentada el dia 18 d'abril de 1968 \* pels doctors

**JOSEP M. DE MORAGAS**

Collaborador del Servei de Dermatologia de l'Hospital  
de la Santa Creu i de Sant Pau de Barcelona

**i**

**JOSEP M. GIMÉNEZ i CAMARASA**

Collaborador del Servei de Dermatologia de l'Hospital  
de la Santa Creu i de Sant Pau de Barcelona

\* El text d'aquesta comunicació ha estat lliurat a la Secretaria de la S. C. B. el dia 17 de gener de 1970.

## INTRODUCCIÓ

El 5-fluorouracil (5-FU) és un antimetabolit pertanyent a la sèrie de les pirimidines fluorades. Com a tal interfereix la funció biològica de l'uracil, necessària per a una funció cel·lular normal. Solament el 5-FU i el seu derivat oxiribòsid, el 5-fluoro-2-desoxiuridin (FUdR) han estat emprats extensament en malalts de càncer, com a tractament pal·liatiu de tumors sòlids, en injecció endovenosa, perfusió endovenosa, perfusió intraarterial de llarga o curta durada, localment o regionalment, així com en seroses o fins i tot en el teixit peri-tumoral. FALCKSON i SCHULZ<sup>4</sup> observaren el 1962 la inflamació seguida d'involució selectiva de múltiples ceratosis senils en 31 de 85 malalts tractats amb 5-FU per via endovenosa. Aquesta observació provocà l'ús del 5-FU, incorporat a una crema o loció en aplicació tòpica, per al tractament de tumors epitelials cutanis. Les publicacions de KLEIN<sup>5, 6, 8</sup> i altres, així com les del primer Simpòsium Internacional sobre l'ús tòpic del 5-FU, celebrat a Roma el desembre de 1968, ens permet d'afirmar l'eficàcia del 5-FU en el tractament d'alguns tipus de neoplàsies cutànies. A mesura que es perfilen més les indicacions, concentracions i intoleràncies consecutives a l'ús de 5-FU en dermatologia, cal més un coneixement suficient de les propietats farmacològiques i del mecanisme de proporcionar un resum actual dels aspectes esmentats anteriorment, així com la nostra experiència amb el 5-FU en ús tòpic en el tractament de tumors epitelials cutanis.

### *Mecanisme d'acció del 5-FU*

L'estructura química del 5-FU, similar a l'uracil, en el qual l'hidrogen del carboni 5 ha estat substituït per un àtom de fluor, dona lloc a una interferència d'aquest anàleg, el qual bloqueja la reacció de metilació de l'àcid desoxiuridílic en àcid timidílic.

D'aquesta forma el 5-FU interfereix en la síntesi de l'ADN i inhibeix també, bé que en menor grau, la formació d'ARN. Aquestes dues accions produeixen un desequilibri metabòlic en les cèl·lules, el qual

condueix moltes vegades a la mort celular. Les cèl·lules neoplàsiques utilitzen preferentment per a la síntesi dels àcids nucleics l'uracil. Això les fa més sensibles a l'acció del 5-FU que les cèl·lules normals. Això no obstant, els efectes tòxics del 5 FU es fan notar principalment en les cèl·lules en divisió freqüent de la medulla òssia i mucosa intestinal.

### *Farmacologia del 5-FU*

Per al tractament de tumors sòlids hom emprà generalment la via endovenosa. Per a BOLLAG<sup>1</sup> les dosis més eficaces que produeixen un bon efecte sistèmic són 12 mg. per Kg. de pes i dia, els tres primers dies; per al cinquè, setè i novè, 6 mg. per Kg. i dia; i després, de 6 a 10 mg. per Kg. en 500 c.c. de sèrum glucosat al 5 % durant quatre hores. Després, de 6 a 10 mg. un cop la setmana, com a dosi de sosteniment. Les remissions obtingudes són del 30 al 40 % en carcinoma de massa, 20 % al de còlon i del 5 % al 20 % a l'esòfag, pàncreas, fetge, ovari i coll uterí.

La toxicitat del FU apareix en tres fases que van des de la diarrea i l'estomatitis, les quals poden aparèixer al final de la primera setmana de tractament, fins a la depressió de la medulla òssia i toxèmia general, al final de la tercera setmana. Hom pot veure alopecies, estries unguials i pigmentació cutànica. La suspensió de la medicació, les transfusions, els antibiòtics i l'ambient estèril són les mesures més eficaces per a la recuperació del malalt. El 5-FU administrat per via endovenosa és eliminat per l'orina, per l'alveol pulmonar i, en mínimes quantitats, pels excrements. La majoria de teixits posseeixen els enzims necessaris per a catabolitzar el 5 FU. El fetge és el principal òrgan desintoxicant. MUKHERJEE i col·laboradors<sup>7</sup> estudiaren la radioactivitat en teixits sans i neoplàsics de diverses regions després de la injecció de FU. i F.U.d. R.-2-C-14. En general es demostra major activitat a la zona neoplàsica que en qualsevol altre teixit veí, tret del carcinoma de còlon i la mucosa digestiva veïna, en què és molt semblant. Hi ha una certa relació entre la radioactivitat demostrable i la proporció celular tumoral, bé que hi ha variacions individuals en la capacitat de metabolitzar la droga. Els carcinomes de còlon transformen més droga en nucleòtids letals que no pas els astrocitomes, per exemple.

D'extraordinària importància és la possibilitat de fenòmens tòxics induïts per reabsorció del 5-FU aplicat en cura tòpica. Per a aclarir aquest aspecte DILLAHA i col·laboradors<sup>3</sup> treballaren amb 5-FU-2-C-14, en pomada, (1 gr. de pomada conté 5 % de FU, més 10 microcuries de 5-FU-2-C-14) amb 50,28 mg. de 5-FU per gram d'ungüent. Aplicant-la a la pell de la cara i al coll de cinc subjectes durant 12 a 14 hores, recuperaren 0,51 % de substància radioactiva en les orines de les següents

24 hores en quatre dels cinc subjectes. Al final del tercer dia la taxa recollida era de 0,76 %. L'altre malalt excretà 1,80 % de la radioactivitat en les primeres 24 hores, i 2,26 % al final del tercer dia. Això permet de concloure que si de l'aplicació tòpica d'1 g. de pomada de 5-FU, se'n recupera en l'orina gairebé el 0,76 % de la dosi, 5,9 % és la quantitat d'antimetabolit que passa a la circulació general. Això representa 5-6 mg. per 100 mg. de substància, valors molt llunyans de la toxicitat del 5-FU, donat endovenosament (màxim 1 gr.), la qual cosa proporciona un gran marge de seguretat per a l'ús de la droga per via percutània.

Aquestes dades permeten d'assegurar la impossibilitat pràctica d'obtenir efectes indesitjables emprant 5-FU a través de la pell i també la possibilitat de tenir una substància capaç d'interferir, sense cap altra conseqüència, en l'evolució d'algunes lesions i d'alguns tumors cutanis.

#### MATERIAL I MÈTODES

##### *Ús tòpic del 5-Fluorouracil*

En el tractament dels nostres malalts hem seguit una norma similar emprant una crema hidromiscible, que conté 5-FU a una concentració del 5 %. La crema esmentada ha estat aplicada dues vegades cada dia durant tot el període de tractament. El malalt ha ensabonat la zona afectada un cop el dia, amb el fi de permetre un contacte més íntim de la lesió amb la crema aplicada de nou. D'aquesta manera han estat tractats 59 malalts amb ceratosis senils, 14 amb carcinomes basocelulars superficials, 5 amb ceratoacantomes, 1 amb xeroderma pigmentós, i 12 amb carcinoma basocelular nodular.

#### RESULTATS

##### 1. *Pell senil, ceratosis senil*

Hem tractat un total de 53 malalts amb ceratosis senils múltiples, sempre sobre un terreny amb dermatitis solar crònica. El tractament ha estat mantingut de dues a tres setmanes en lesions situades a la cara. Al cap de tres o quatre dies d'iniciat el tractament aparegué una reacció inflamatòria, al principi limitada a les ceratosis senils clínicament aparents. Al cap de sis-set dies aparegué en zones de la pell clínicament normals una reacció inflamatòria similar a les que presenten les ceratosis senils clínicament discernibles, però en menor grau. Aquesta capacitat del 5-FU de detectar ceratosis senils clínicament inaparents ha estat anomenada «*masking*»

*effecte*). La reacció inflamatòria és intensa, amb eritema seguit d'erosió de la lesió, exulceració superficial i incrustació. Cal, doncs, abans d'iniciar el tractament, explicar al malalt la reacció que l'aplicació de la pomada produirà. En cas de no aconseguir una comprensió correcta per part del pacient, hom corre el risc que aquest abandoni el tractament al començament. Les lesions del dors de les mans i de les cames o del dors del peus tenen una resposta molt més lenta. La hiperkeratosis que cobreix la lesió és molt més grossa i adherent, i dificulta la penetració de la pomada, per la qual cosa el tractament ha d'ésser prolongat a períodes més llargs de temps (de sis a vuit setmanes).

Una regla general respecte a l'aplicació del 5-FU podria ésser formulada de la forma següent: «el 5-FU serà efectiu quan la barrera epidèrmica li permetrà el pas». Per aquesta raó hom obté respostes excel·lents en les ceratosis bowenoides, així com en la malaltia de Bowen. Uns altres candidats excel·lents per a la terapèutica tòpica amb 5-FU són constituïts per les lesions consecutives a arsenicisme crònic. La seva multiplicitat, disseminació i a vegades extensió excessiva, presenten a vegades problemes gairebé insolubles per les formes clàssiques de tractament, obviats amb el 5-FU. L'estudi biòptic seriati de les ceratosis senils sotmeses a terapèutica amb 5-FU permet d'establir les alteracions inicials a nivell de la capa de cèl·lules basals, les quals mostren edema al cap de 35 hores d'iniciat el tractament, amb aparició de nuclis anòmals en nombre elevat i d'un infiltrat inflamatori mononuclear, el qual envaeix l'epidermis i la part superior de la dermis recoberta per un coàgul intensament eosinòfil. Els fol·licles pilosos i els conductes de les glàndules sudorípares ecrines apareixen ben conservats en el si de l'infiltrat. Aquestes cèl·lules epitelials indemnes en el si de la ulceració superficial expliquen la satisfactòria epidermització que apareix quan hom suspèn l'aplicació de la pomada. No hem trobat cap cas de resistència a l'acció del 5-FU en ceratosis senils a zones exposades, pel que fa referència a cara i coll. Al dors de les mans, a vegades, el tractament es prolonga excessivament, per la qual cosa no creiem que el 5-FU sigui una medicació indicada en el tractament de lesions isolades en aquesta localització.

## 2. *Carcinoma basocel·lular superficial*

Un total de catorze malalts amb carcinomes basocel·lulars superficials han estat tractats amb aplicació tòpica del 5-FU. El període de tractament s'ha prolongat al llarg de 4 a 5 setmanes, i hom ha obtingut una seqüència de canvis inflamatoris en els carcinomes comparable a l'obtinguda amb les ceratosis senils. L'obtenció d'una bona crosta necròtica que recobreix la zona anteriorment ocupada pel tumor ha estat la guia

per a suspendre el tractament. Les àrees del tumor que mostren major permeabilitat a la pomada són les que han mostrat canvis necròtics més precoçment. En àrees exposades a la llum solar, la zona inflamatòria s'estén a la pell normal peri-tumoral, bé que rarament apareix l'exulceració de l'epidermis, la qual apareix intensament eritematosa i lleugerament edematosa. En zones cobertes, com esquena i tronc anterior, la pell que envolta la tumoració mostra una menor sensibilitat a l'acció de la pomada. En els casos amb grans carcinomes basocelulars, de 10 cm o més, és on la pomada s'ha mostrat com un agent terapèutic de gran valor, per les dificultats que presenten aquestes tumoracions. La grandària del tumor influeix en el grau de recidiva. En 11 malalts amb tumors de menys de 3 cm de diàmetre no hem observat recidives en un període d'observació de vint mesos. En tres casos amb tumors de més de 3 cm de diàmetre hem observat recidives a la perifèria del tumor, la qual perifèria respongué, a la vegada, a l'aplicació de 5-FU. Els canvis histològics observats en el carcinoma basocelular superficial, després de la terapèutica amb 5-FU, són idèntics als observats en les ceratosis senils. A la vorada d'un d'aquests tumors tinguérem l'oportunitat d'observar els canvis anaplàstics que el 5-FU indueix en les cèl·lules de l'epidermis normal, amb cèl·lules amb grans nuclis que mostren nuclèols molt desenvolupats. Una altra observació permeté de visualitzar l'acció acantolítica del 5-FU en les cèl·lules epidermiques a nivell de l'estrat mucós de Malpighi. L'acció acantolítica del 5-FU facilita la seva penetració a través de l'epidermis. Les cèl·lules que mostren l'acantòlisi són cèl·lules metabòlicament actives, veïnes a la capa basal.

### 3. *Ceratoacantoma*

L'aplicació tòpica del 5-FU sembla tenir la propietat d'accelerar la involució espontània dels ceratoacantomes. En cinc malalts afectats de ceratoacantomes únics, l'aplicació de 5-FU accelerà la ceratinització centrífuga present en el ceratoacantoma, i els reduí a una ulceració amb vorades ceratinitzades dures. L'aplicació de 5-FU aconseguí de reduir un ceratoacantoma gegant del llavi superior dret que havia aconseguí una grandària de 5 per 3 cm en tres setmanes, a una ulceració plana en tres setmanes més. Al cap de set setmanes d'haver iniciat el tractament, una cicatriu lineal apareixia a la zona anteriorment ocupada pel ceratoacantoma.

### 4. *Xeroderma pigmentós*

En un malalt afectat de xeroderma pigmentós hem emprat l'aplicació tòpica del 5-FU, en la forma acostumada. El malalt, de 32 anys, havia requerit deu tractaments quirúrgics, o per radiacions, en els darrers set

anys per al control de neoplàsies cutànies. El 5-FU fou aplicat en un intent de controlar l'aparició de nous processos malignes en zones exposades. A causa de la intensa reacció inflamatòria que temíem que no aparegués, tractàrem en una primera fase mitja cara, a fi de després d'haver remès la inflamació, tractar l'altra mitja. La reacció inflamatòria, molt intensa, amb marcat eritema i exsudació de la zona tractada, aparegué al cap de cinc dies; prolongàrem les aplicacions al llarg de dues setmanes. Tres setmanes més tard procedírem a tractar l'altra meitat de la cara, amb un resultat similar a l'obtingut en la primera meitat. No hi hagué cap diferència en el període d'incubació o intensitat de la reacció obtinguda en el segon tractament. Obtinguérem una completa involució de totes les ceratosis senils presents en les zones exposades. L'eritema residual persistí durant cinc mesos. Com a resultat del tractament, onze mesos després persisteix una marcada hiperpigmentació. Onze mesos després, també, han començat a reparèixer ceratosis senils a les zones anteriorment tractades amb 5-FU, per la qual cosa suposem que en un futur pròxim haurem de reaplicar el 5-FU.

##### 5. *Carcinoma basocel·lular nodular*

Hem tractat dotze malalts amb carcinoma basocel·lular nodular. El tractament s'ha prolongat des d'un mínim de sis setmanes a un màxim de deu. Hem observat dues recidives en dos pacients tractats durant sis setmanes. En tots dos casos les recidives aparegueren a la perifèria del tumor; en cap cas el centre de l'àrea tractada no presentà recidives. En aquests dos malalts aconseguírem la involució de la recidiva amb un nou tractament amb 5-FU. La nostra experiència anterior, amb períodes de tractament de 4 a 5 setmanes, havia presentat un excessiu nombre de recidives. Quan prolongàrem el tractament amb 5-FU durant més de quatre setmanes, amb dues aplicacions i ensabonat diaris, aparegué una membrana blanquinosa d'aspecte greixós que cobria el centre de l'àrea tractada. Aquesta membrana és molt fina a la perifèria i apareix a vegades després de la dermis subjacent. D'altra banda, al centre pot adquirir un gruix de més de 2 mm. Moltes vegades és possible, amb unes pinces, de separar-la de la dermis, la qual apareix com un teixit de granulació sangonós.

En els dos pacients en els quals hem observat recidives, aquestes han aparegut a la perifèria de l'àrea tractada, 3 i 4 mesos després d'haver finalitzat el tractament. Les pàpules tumorals revelaven en l'examen biòpsic un carcinoma basocel·lular infiltrat en la dermis superficial. La reaplicació del 5-FU produí, dues setmanes més tard, la ulceració selectiva de les zones tumorals, i aconseguírem novament la desaparició del

tumor al cap de nou setmanes. Els dos pacients en els quals hem observat recidivies foren sotmesos al tractament inicial durant un període de sis setmanes. No hem observat cap recidiva en els deus pacients en els quals el tractament tòpic fou prolongat de vuit a deu setmanes.

#### DISCUSSIÓ

Entre els diversos aspectes que poden ésser considerats en un assaig clínic amb 5-FU en aplicació tòpica, apareix en forma preminent la possibilitat de toxicitat sistemàtica deguda a absorció transepidermica del medicament. En cap dels nostres malalts no ha estat possible de detectar anormalitats tòxiques sistèmiques, de tipus clínic o mitjançant comptatges hematològics repetits, proves de funció hepàtica.

Tòpicament la reacció obtinguda amb el 5-FU ha estat sempre de tipus irritant primari. No s'ha obtingut cap cas de sensibilització amb la pomada de 5-FU. Malgrat que en la bibliografia són esmentades sovint les reaccions fototòxiques consecutives a l'exposició solar de la zona tractada amb 5-FU, aquestes no han constituït cap problema en els nostres malalts.

Possiblement l'ús del 5-FU per als tractaments de ceratosis senils isolades no ofereix avantatges de cap mena davant el mètode clàssic d'aplicacions de neu carbònica o curetatges seguits d'electrodessecació. La superioritat del 5-FU es manifesta en aquelles zones extenses amb múltiples lesions en subjectes amb exposició solar crònica. L'exemple més clar el tenim en malalts afectes de xeroderma pigmentós, en els quals, sí que es mostra incapaç el 5-FU de modificar el defecte bàsic, manifest per la incapacitat que mostren els malalts afectes de xeroderma pigmentós per a procedir a la replicació d'ADN<sup>2</sup>, damnat per exposició a fotons ultraviolets, clínicament ofereix una forma de reduir la tendència a formar nous tumors epitelials. Desconeixem, de tota manera, la influència que el 5-FU pot tenir sobre la tendència a formar melanomes malignes, present en el xeroderma pigmentós.

En el nostre malalt de xeroderma pigmentós l'aplicació de 5-FU fou feta en dues sèries separades per tres setmanes d'interval. La reacció en la segona aplicació fou exactament igual, en incubació i en intensitat, que la primera. Aquesta observació clínic sembla desmentir la possibilitat que el 5-FU actuï per mecanismes immunològics, ja que si això corresponia a la realitat hauríem d'observar diferències en la resposta consecutiva a la segona aplicació del medicament. Creiem que cal considerar avui en estat experimental el tractament amb 5-FU del carcinoma basocel·lular nodular. La nostra experiència indica que el 5-FU, en crema i a



una concentració del 5 %, té un lloc ben establert en el tractament de les ceratosis senils, carcinoma basocel·lular superficial, ceratoacantoma, xeroderma pigmentós i síndromes amb degeneració senil consecutiva a exposició solar crònica, amb tendència a formació de neoplàsies cutànies a edats primerenques. Les berrugues seboreiques i els carcinomes espinocel·lulars s'han mostrat insensibles a l'acció del 5-FU.

### CONCLUSIONS

Després de revisar el mecanisme d'acció i de farmacologia del 5-FU, els autors exposen llur experiència en el tractament de neoplàsies cutànies, amb aplicació tòpica d'una crema amb 5-FU al 5 % en aplicació cada 12 hores, amb ensabonat diari de les lesions afectes. L'experiència dels autors és favorable en les ceratosis senils, carcinoma basocel·lular superficial, ceratoacantoma, xeroderma pigmentós i síndromes amb degeneració senil de la pell. La resposta del carcinoma nodular basocel·lular a l'aplicació de 5-FU és massa irregular perquè aquest sigui incorporat en els tumors sensibles a l'acció del 5-FU. També resta per aclarir la capacitat tòxica sistèmica del 5-FU, en aplicació tòpica.

### BIBLIOGRAFIA

1. BOLLAG, W. — *International conference on 5-FU, cream in Dermatology*. XLIX Congresso Nazionale della SIDE. Roma, 15-18 de desembre de 1968.
2. CLEAVER, J. E. — *Defective repair replication of DNA in Xeroderma Pigmentosum*. «Nature», 218: 652 (1968).
3. DILLAHA, C. J.; JANSEN, C. T.; HONEYCUTT, W. M., i BRADFORD, A. C. — *Selective Cytotoxic Effect of Topical 5-Fluorouracil*. «Arch. Derm.», 88: 247 (1963).
4. FALCKSON, G., i SCHULZ, E. J. — *Skin changes in Patients Treated with 5-Fluorouracil*. «Brit. J. Derm.», 74: 229-236 (1962).
5. KLEIN, E.; STOLL, H. L.; MILGRAM, H.; CASE, R. W.; TRAENKLE, H. L.; GRAHAM, S.; LAW, Y., i HELM, F. — *Tumors of the Skin IV. Double blind studies of effects of local administration of anti-tumor agents in basal cell Carcinoma*. «J. Invest. Derm.», 44: 351 (1965).
6. KLEIN, E.; STOLL, H. L.; MILGRAM, H.; TRAENKLE, H. L.; CASE, R. W.; LAW, Y.; HELM, F., i NADEL, R. S. — *Tumors of the Skin V. Local administration of anti-tumors agents to multiple superficial basal cell Carcinoma*. «J. Invest. Derm.», 45: 489 (1965).
7. MUKHERJEE, K. L., i HEILDELBERGER, C. — *Studies on fluorinated pyrimidines XV. Duhibition of skin incorporation of formate C-14 into DNA thymine of Ehrlich oscites carcinoma cells by 5-fluoro-2-doxyridine-5'- monophosphate, and related compounds*. «Cancer Res.», 22: 815 (1962).
8. STOLL, H. L.; KLEIN, E., i CASE, R. W. — *Effect of ariying the concentration of locally administered 5-Fluorouracil on basal cell Carcinoma*. «J. Invest. Derm.», 49: 219 (1967).

## DISCUSSIÓ

*Dr. S. NOGUER-MORÉ*

Són coneguts els efectes dels citocàustics destructius (Czerny-Truncesck, calç viva, etc.) emprats fa anys i substituïts, avui, per quimoteràpics del tipus del 5-fluorouracil, la particularitat més sobresortint dels quals és llur acció selectiva sobre ceratosi solar i, també, sobre epiteliomes molt superficials.

En els primers malalts tractats per ell, des de fa més de dos anys, tingué la gran sorpresa quan observà la rapidesa del blanqueig de lesions, suara tractades amb tota mena de mitjans càustics que deixaven sempre cicatrius inestètiques.

El 5-fluorouracil actua d'una manera ben diferent de la d'un càustic qualsevol, ja que actua en un sentit químic-biològic i es comporta, no pas com un simple agent destructiu, sinó com un veritable agent selectiu citològic dels elements cutanis pre-cancerosos en llur desenvolupament progressiu vers el càncer cutani.

Aquest és el punt que creu més interessant de fer destacar de cara a l'estudi de possibles reaccions immunològiques suscitades en el teixit epitelial metaplasiat.

Creu també que ha de manifestar que en cap dels casos tractats a bastament en períodes de dues a tres setmanes repetits fins a tres o quatre vegades en epiteliomes incipients de tipus basocel·lular, no ha pogut trobar reaccions generals a la sang, i foren sempre normals els reiterats comptatges d'eritròcits i de leucòcits.

*Dr. MORAGAS*

La selectivitat del 5-fluorouracil per les ceratosis senils és una de les propietats més sobresortints del fàrmac. Les seves aplicacions successives no han descobert cap canvi en la intensitat o període d'incubació de la reacció. Això fa pensar que possiblement no hi ha cap mecanisme immunològic involucrat en la resposta al 5-FU. La seva experiència en epiteliomes basocel·lulars és dolenta i molt inferior al percentatge de guariment amb els altres mètodes.