

Tratamiento tópico de leucoplasias bucales, con 5-fluor-uracil *

EUSTAQUIO D. MONTERO **
SERGIO DI PIRAMO ***

Se realizó un estudio sobre el efecto del 5-fluor-uracil al 5 %, sobre pacientes que presentaban lesiones presuntivas de leucoplasia. En todos los casos tratados las lesiones persistieron, indicando el fracaso de la medicación. Los diagnósticos histológicos de las lesiones, fueron de leucoplasia simple en 5 casos: 1 de liquen plano y 1 de tejido conjuntivo hialinizado con recubrimiento malpighiano atrófico.

INTRODUCCION

En los últimos treinta años, la investigación sobre sustancias anti-neoplásicas ha ido evolucionando lentamente. De las innumerables sustancias estudiadas, alrededor de una docena tienen acción sobre muchas formas de cáncer, cuya terapia no puede realizarse por cirugía o radioterapia (1).

En forma genérica puede decirse que las drogas citostáticas actúan selectivamente sobre células cancerosas, ya sea destruyéndolas o impidiendo su reproducción.

La primera noticia sobre tratamiento quimioterápico fue dada en el año 1941, en que dos investigadores, Huggins y Hodges (2), comunicaron que la hormona sexual femenina era eficaz en el tratamiento del cáncer de próstata.

Pocos años más tarde, Gilman y Philips (3) comunicaron la propiedad que posee el gas de mostaza como agente antineoplásico.

* Trabajo realizado en la Facultad de Odontología (Cátedra de Anatomía Patológica) y Hospital Pasteur (Poli-clínica Dermovenerológica).

** Médico Jefe de la Policlínica Dermovenerológica, Hospital Pasteur, Ministerio de Salud Pública.

*** Profesor Adjunto de Anatomía Patológica, Facultad de Odontología.

En el año 1948, los primeros antimetabolitos y antivitaminicos fueron descritos por Farber. Este autor señaló la eficacia de estas drogas en el tratamiento de la leucemia (4).

Los antimetabolitos son sustancias que estructuralmente se asemejan a los metabolitos, aquellos nutrientes necesarios para el crecimiento celular y, que siendo tan parecidos, la célula los confunde utilizándolos ya sea como sustractos o como coenzimas, interfiriendo con la producción de ácidos nucleicos normales, con la consiguiente detención del crecimiento.

Entre los antimetabolitos más conocidos están los antagonistas de las purinas y pirimidinas. Dentro de ellos, el 5-fluor-uracil es una anti-pirimidina.

Heidelberg fue quien sintetizó esta sustancia (1), demostrando que la sustitución de un átomo de hidrógeno en posición 5 del núcleo ácido de la base uracil por un átomo de fluor, daría lugar a la formación de una sustancia que interferiría con la síntesis del D.N.A. y el R.N.A., con un efecto más marcado en el primero.

El 5-fluor-uracil es una droga que ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de lesiones precancerosas de piel (queratosis senil) (5). Por tal motivo se investigó su eficacia en lesiones precancerosas de la mucosa bucal, específicamente la leucoplasia. Dicha elección se basa en las siguientes razones:

- 1) Es una lesión universalmente aceptada como precancerosa (6, 7, 8, 9).
- 2) El diagnóstico clínico es relativamente sencillo.
- 3) Es la más frecuente de las lesiones precancerosas de la mucosa (6, 7, 8, 8).
- 4) Muchas veces la lesión es bilateral o lo suficientemente extendida como para poder realizar un control histológico previo al tratamiento.

MATERIAL Y METODO

Se seleccionaron pacientes con diagnósticos clínicos presuntivos de leucoplasia.

Como droga citostática se utilizó el 5-fluor-uracil,* mantenido en contacto con la lesión por medio de un apósito adhesivo (10) apropiado para usar en mucosa.**

* Ungüento 5-fluor-uracil al 5%, generosamente proporcionado por Hoffman-La Roche, Uruguay.

** Orashesive, intraoral bandage, generosamente proporcionado por E. R. Squibb & Sons, Uruguay.

Los pacientes fueron aleccionados para la utilización del medicamento por ellos mismos. La sustancia permanecía en contacto con la lesión, durante toda la noche, por tres o cuatro días, siempre que no hubiera trastornos secundarios. Luego de ese período concurría el enfermo para verificar los cambios ocurridos, repitiéndose la medicación a intervalos regulares. En todos los casos se obtuvo la permanencia del apósito adhesivo durante toda la noche.

RESULTADOS

Los resultados obtenidos pueden observarse en las tablas I y II.

Tabla I

RESUMEN DE LOS CASOS CLINICOS DE PACIENTES
CON DIAGNOSTICO PRESUNTIVO DE LEUCOPLASIA

Casos	Sexo	Edad	Localización	Caracteres clínicos	Evolución	Diagnóstico histológico
1	♀	45	Mejilla.	Placa blanca, lisa, de 1 cm. de diámetro, con bordes netos.	Indeterminada.	—
2	♂	58	Zona retromolar inferior bilateral.	Placa blanco-grisáceo de 2 × 0,5 y 1 × 0,5 cm. Superficie rugosa.	3 meses.	Leucoplasia simple.
3	♀	54	Piso de boca.	Placa blanca irregular de 3 × 2 cm. Superficie rugosa.	1 año.	Hialinización del corion recubierto de epitelio atrófico.
4	♂	56	Zona retrocomisural bilateral.	Placa blanco-grisáceo de forma triangular a vértice posterior.	Menos de 1 año.	Leucoplasia simple.

(Continúa en página siguiente.)

Casos	Sexo	Edad	Localización	Caracteres clínicos	Evolución	Diagnóstico histológico
5	♂	56	Mejilla.	Placa blanca de 2 × 1 cm.	22 años con remisiones.	—
6	♀	66	Paladar duro.	Placa blanca, rugosa dura, de 1 × 0,5 cm.	6 meses.	—
7	♂	47	Mucosa de labio inferior.	Placa blanco-amarillenta, elevada, lisa de 0,5 × 0,4 cm.	Más de 1 año.	—

Las biopsias previas al tratamiento fueron realizadas en aquellos casos que la lesión era bilateral o bien cuando eran lo suficientemente extendidas como para permitir una toma.

Tabla II

RESUMEN DE LOS TRATAMIENTOS DE LEUCOPLASIAS BUCALES
CON LA APLICACION TOPICA DE 5-FLUOR-URACIL

Casos	Tiempo de aplicación total	Evolución durante el uso del 5-F-U	Resultados	Estudio histopatológico postratamiento
1	15 días.	Sin cambios.	Fracaso.	Leucoplasia simple.
2	6 días con intervalos.	Reacción inflamatoria.	Fracaso.	Leucoplasia simple.
3	3 días.	Sin cambios.	Fracaso.	Hialinización del corion recubierto por epitelio atrófico.
4	18 días.	El paciente nota la lesión menos áspera.	Fracaso.	Leucoplasia simple.
5	21 días.	Reacción inflamatoria al 2º día.	Fracaso.	Leucoplasia simple.
6	28 días.	Sin cambios.	Fracaso.	Leucoplasia simple.
7	12 días.	Sin cambios.	Fracaso.	Liquen plano.

En el caso 3 la medicación se suspendió, ya que al hacer el estudio biopsico previo se comprobó que la lesión era de otra naturaleza no susceptible de medicación por el citostático.

DISCUSION

La leucoplasia es un término clínico; su carácter de lesión premaligna sólo puede establecerse con el estudio microscópico. Así suele designarse leucoplasia simple a la lesión que microscópicamente presenta una hiperqueratosis y/o paraqueratosis, hipergranulosis, acantosis o atrofia del estrato espinoso. Estas alteraciones del epitelio se acompañan con un infiltrado linfoplasmocitario del corion más o menos prominente.

Con el nombre de leucoplasia compleja se designa a la lesión que además de los trastornos ya enunciados para la forma simple presenta las alteraciones del carcinoma "in situ", tales como desordenamiento de la basal y capas suprabasales, mitosis anormales y atipia celular (6, 9).

En ambos casos, leucoplasia simple o compleja, el aspecto blanquecino es la consecuencia de una capa córnea que permanece macerada por su localización (11).

Cabe destacar que los diagnósticos histológicos fueron: cinco leucoplasias simples, un líquen plano y una atrofia epitelial acompañada de una fibrosis del corion; en este último caso el diagnóstico clínico erróneo se debió probablemente a que el epitelio atrófico dejaba transparentar un corion isquémico a causa de la fibrosis, dando la impresión de una placa blanca.

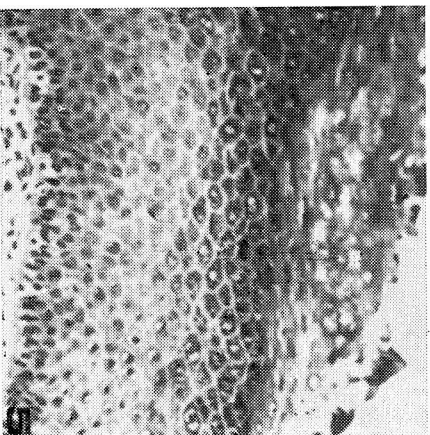
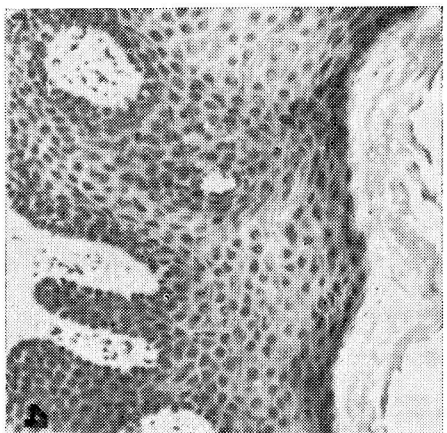
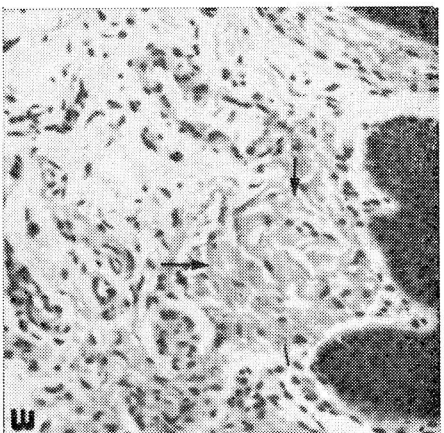
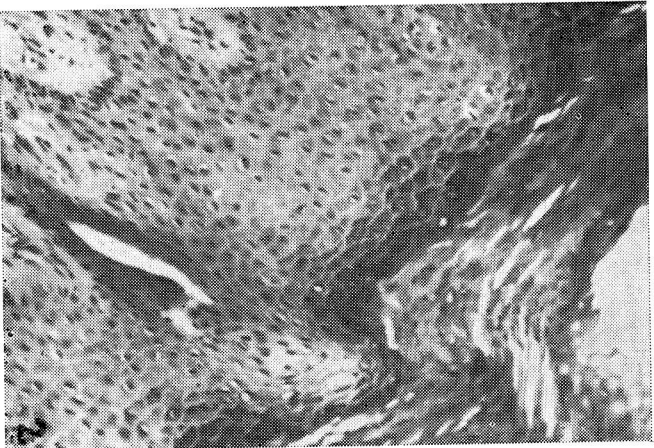
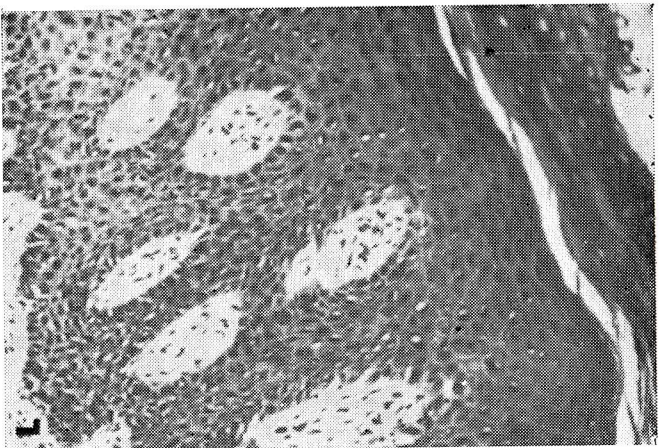
En todos estos casos el tratamiento quimioterápico fracasó. Las lesiones permanecieron incambiadas, salvo en dos casos en que se presentaron cambios inflamatorios secundarios, pero sin remisión de la lesión principal. Ese fracaso puede ser explicado por un hecho repetidamente observado en el tratamiento de lesiones precancerosas de la piel. En efecto, el citostático tiene un efecto tan selectivo sobre las lesiones malignas, que aplicado sobre la piel normal vecina de una queratosis no produce casi efecto, salvo discreto eritema y descamación; en cambio sobre la queratosis ejerce un intenso efecto destructivo con denudamiento epidérmico.

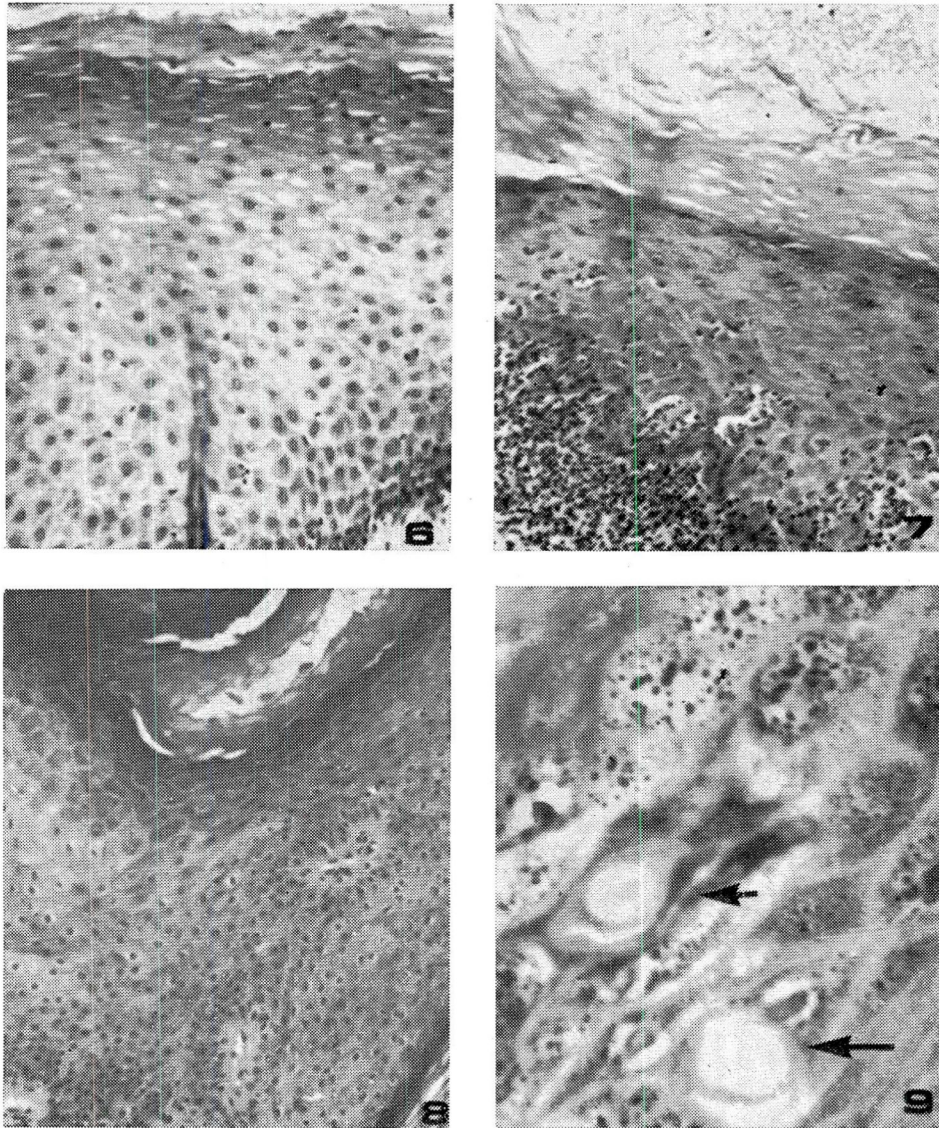
El carácter benigno de la leucoplasia simple explicaría la ineficacia de la droga. Por lo tanto es necesario realizar nuevos ensayos terapéuticos sobre leucoplasias complejas. Esta lesión es bastante menos frecuente de lo que se piensa. En efecto, de los casos registrados en el Laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología, desde el año 1956 a la fecha, con un total de 56 leucoplasias, sólo cinco resultaron lesiones precancerosas genuinas.

No obstante, las secuelas que deja el tratamiento quirúrgico de leucoplasias extendidas (bridas cicatriciales muy molestas, recidivas relativamente frecuentes), es motivo suficiente para seguir estudiando el comportamiento de la droga.

Por el momento puede afirmarse que la acción del 5-fluor-uracil al 5 % sobre las leucoplasias simples, parece ser ineficaz.

Plancha I.—Caso 1. Leucoplasia simple. Se observa hiperqueratosis, hipergranulosis y acantosis. Caso 2. Leucoplasia simple. Nótese la abundante formación de la capa córnea. Caso 3. Hialinización del corion, con recubrimiento de un epitelio atrófico. La hialinización es bien evidente en la zona marcada por las flechas. Clínicamente aparecía como una mancha blanca. Caso 4. Leucoplasia simple. En este corte es prominente la acantosis. Caso 5. Leucoplasia simple. Al contrario del preparado anterior, se observa una atrofia del epitelio, sin los brotes interpapilares característicos.





Plancha II.— Caso 6. Leucoplasia simple. En la capa córnea se observa paraqueratosis. Caso 7. Liqueen plano. Se observan los trastornos histológicos característicos de esta lesión, destacándose la disrupción de la membrana basal. Figuras 8 y 9. Un caso de leucoplasia compleja del Archivo del Laboratorio de Anatomía Patológica de la Facultad de Odontología. Son evidentes las anisonucleosis y anisocitosis, además de la pérdida de la polaridad. En la figura 9 se observa la cornificación de células individuales en pleno estrato granuloso.

BIBLIOGRAFIA

1. NATIONAL CANCER INSTITUTE.—Drugs vs. cancer. Public Health Service Publication N° 1652. Washington, D.C. 20402, 1967.
2. THE NATIONAL ADVISORY CANCER COUNCIL.—Progress against cancer. Part. II. Research on cancer chemotherapy. U.S. Department of Health, Education, and Welfare. Washington, D.C. 1969.
3. Citado en (2). "The national advisory cancer council".
4. Citado en (2). "The national advisory cancer council".
5. MONTERO, E. D.—5-fluor-uracil en el tratamiento del precáncer y cáncer cutáneo. "El Día Médico Uruguayo", 36: 340-341; 1969.
6. SHAFER, W. G. and WALDRON, Ch. A.—A clinical and histopathological study of oral leukoplakia. "Surg. Gynec. and Obstet.", 112: 411-420; 1961.
7. EINHORN, J. et al.—Incidence of oral carcinoma in patients with leukoplakia of oral mucosa. "Cancer", 20: 2189-2193; 1967.
8. SILVERMAN, S. (Jr.) and ROZEN, R. D.—Observation on the clinical characteristics and natural history of oral leukoplakia. "J.A.D.A.", 76: 772-777; 1968.
9. PINDBORG, J. J. and JOLST, O.—Studies in oral leukoplakia. A preliminary report the period prevalence of malignant transformation in leukoplakia based on a follow-up study of 248 patients. "J.A.D.A.", 76: 767-771; 1968.
10. KUTSCHER, A. H.; ZEGARELLI, E. V.; CUSKLEY, J. and CUTTITA, M.—A new oralesive vehicle permitting the topical application of measured dosages of therapeutics agents. "Oral Surg.", 21: 32-33; 1969.
11. MONTERO, E. D. y DI PIRAMO, S.—"Enfermedades de la piel con repercusión bucal", pág. 13. Comisión de Publicaciones, Facultad de Odontología. Montevideo, 1970.