

Quimioterapia de los epitelomas cutáneos

Uso de tres agentes citostáticos

Hernán Corrales

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los epitelomas de la piel pueden tratarse con éxito quirúrgico o radiológicamente. En algunos casos, sin embargo, las lesiones son de tal naturaleza que el uso de ciertos compuestos quimioterápicos es apropiado.

Cierto número de agentes químicos tienen acción inhibitoria en el crecimiento o progreso de ciertos cánceres en el hombre. El problema consiste en que ninguno afecta a un número suficiente de diferentes tipos de cáncer, como para preconizar su uso de manera rutinaria.

Sabemos por otra parte que la quimioterapia por perfusión arterial en ciertos cánceres o linfomas regionales ha sido eficaz y que últimamente la infusión continua de **antimetabolitos** por las arterias que irrigan el área determinada, ha ampliado el efecto antitumor localmente (1).

De un modo general se puede decir que el futuro progreso del **tratamiento** del cáncer se basa en el descubrimiento de sustancias antitumorales específicas, es decir de procedimientos terapéuticos basados en las diferencias metabólicas entre las células normales y las células cancerosas (Martz) (2).

Actualmente la quimioterapia no se encuentra en el mismo plano que el tratamiento quirúrgico y el radioterápico, que empleados por separado o en asociación, siguen teniendo lugar indiscutido.

Numerosos fármacos se han ensayado buscando los más efectivos para la quimioterapia del cáncer.

Los agentes más importantes son los alquilantes, los antimetabolitos, las hormonas, los antibióticos y los alcaloides. En el cuadro que sigue se puede ver la clasificación de estas sustancias. (Adaptado de Bock 3).

(*) Profesor de Dermatología. Facultad de Medicina. Universidad Nacional Autónoma. Honduras, C. A.
Jefe del Depto. de Dermatología. Hospital General. Tegucigalpa, D. C, Honduras, C. A.

| | | |
|-------------------------|--|---|
| Sustancias alquilantes | derivados del gas mostaza nitrogenada etileniminas etileniminbenzoquinona derivados del ácido metilsulfónico análogos de los aminoácidos | derivados N-metilados del gas mostaza nitrogenada, Mitomen Degranol, Sarcolsine, Lenkeran, Endoxan, (ciclofosfamida) Mitarson, TEM, Thio-TEPA Trenimcne Myleran (busulfan) azaserina |
| Antimetabolitos | antifólicos antipurinas antipirimidinas | aminopterina, Methotrexate (ametopterina) azaguanina, Purinethol (mercaptopurina) 5-fluoruracilo, 5-fluor-desoxiuridina, 6-azauridina |
| Antibióticos | | Sanamycine, carcinofilina, mitomicina, actinomicina D, |
| Alcaloides | | colchicina, demecolcina, podofilina, vincalencoblastina |
| Hormonas | | estrógenos, andrógenos, anabolizantes, gluco-corticosteroides |
| Virus, bacterias | | |
| Sustancias inmunizantes | | |

AGENTES QUIMIOTERAPICOS EN EPITEHOMAS CUTÁNEOS

Desde antes de Cristo se han buscado sustancias para combatir el cáncer de la piel. Actualmente se les encuentra entre las integrantes de los dos grupos en que se pueden dividir los agentes quimioterápicos:

1° Citotóxicos, que tienen acción radiomimética (derivados de la mostaza nitrogenada, derivados del ácido metilsulfónico, compuestos di y trietileno).

2° Citostáticos que inhiben la síntesis de los ácidos nucleicos.

Son antimetabolitos (antagonistas del ácido folleo y de las glutaminas, antiripinas y antipiri **midinas**) y antimitóticos (derivados de la colchicina, podofilina, vitamina K sintética).

En los últimos años se ha incrementado la quimioterapia del cáncer cutáneo y, aunque hay muchas discrepancias, existe un significativo aumento de su eficacia, que depende de una mejor selección de los casos.

Los fármacos usados incluyen podofilina, vitamina K, Demecalcine (Colcemid), Methotrexate, un derivado de la colchicina (Thio-Colciran) Triaziquone (Trenimone).

PODOFILUM PELTATUM: Se usó en combinación con sulfato de zinc o hidrastina desde 1861 (4).—Kaplan (5) en 1942 informó sobre la eficacia de la podofilina en el tratamiento de las condilomas acuminados.

En 1947 Sullivan y King (6) investigaron el efecto de la misma en la piel normal, en condilomas y en verrugas vulgares.

La observación de que la podofilina detiene la mitosis celular, alentó para ser usada en el tratamiento de lesiones malignas (7-8). Los epitelomas basocelulares responden mucho mejor que los espinocelulares.

Sullivan (9) en 1940, informó resultados satisfactorios con **podofilina** al 25% en suspensión en aceite mineral y al 20% en alcohol. Trató veinte epitelomas y obtuvo buenos resultados en todos menos en uno. Usó varios esquemas de tratamiento.

La técnica más satisfactoria fue la de diez a veinte aplicaciones en tres semanas. Pero el mismo Sullivan (10) en 1952, informó de recidivas en sus pacientes. Kern y Fanger (1) así como Sims y Pensky (12) encontraron poco o ningún buen resultado con la aplicación de esta sustancia.

Belisario (13-17) ha informado en varias publicaciones de casos tratados con drogas citotóxicas y antimitóticas. Ha tratado lesiones grandes y avanzadas y sostiene que los resultados cosméticos son mejores muchas veces con podofilina al 50% en tintura de benjuí o con vitamina K 5 en polvo (Synkamine) en aplicación local, ya sea aislados o combinados ambos fármacos.

Cree este autor que destruyendo previamente con electrodesecación la masa, principal de la tumoración y removiendo el tejido para aplicar luego la podofilina o la vitamina K 5, o ambos a la vez, se necesita destruir menos tejido que si se usare solamente el escalpelo o electro-cirugía aisladamente.

Nelson (18) trató cuatrocientos diez carcinomas basocelulares por curetaje seguido de aplicación local de podofilina y ácido **salicílico** en alcohol y acetona, habiendo tenido recidivas en 5.1% un año después.

Saúl y Luna (19) obtuvieron resultados satisfactorios en seis casos tratados con podofilina. Cásala y Col. (20) trataron sesenta pacientes con resultados satisfactorios.

SYNKAVIT: Belisario informó al XII Congreso Internacional de Dermatología en 1962, la quimioterapia intralesional de epitelomas cutáneos con vitamina K. Las preparaciones empleadas fueron Sinkamine 3. mg/ml. (Parke Davis) y Synkavit 1 mg/ml. (Roche) (sal tetrasódica del ester difosfórico de la 2-metil-1: 4 **naftoquinona**), y Menadione, 10 mg y 75 mg/mL (Drug Houses de Australia).

Con vitamina K intralesional obtuvo los siguientes resultados:

Reducción temporal de tamaño en cuatro y desaparición clínica en cuatro "ulcus rodens" de quince lesiones tratadas y considerable reducción de tamaño en cinco y desaparición clínica en cuatro carcinomas espinocelulares de nueve lesiones tratadas.

Comenta el autor que: "se infiere de éste que hay una inexplicable diferencia en los resultados obtenidos como lo indica el hecho de que solo la mitad aproximadamente de las lesiones mejoraron o desaparecieron y la vitamina K parece ser más efectiva contra los carcinomas espinocelulares que contra los "ulcus rodens". Se presentó recidiva en un espinocelular y en dos ulcus rodens.

Mitchell (24) en 1953 realiza el estudio de esta sustancia sobre las neoplasias, experimentando con ella como radiosensibilizante.

Mitchell y Simon-Reus (21) en 1952, había comprobado la acción inhibidora antimitótica en células tumorales, así como Bellairs (22) en 1954 y Marwitz y Col. (23) en 1959. Belisario (16) usó por primera vez la vitamina K en aplicación tópica en el tratamiento del cáncer de la piel.

Algunos autores, entre ellos Deeley (25) usaron Synkavit en el tratamiento del cáncer bronquial.

Saúl y Luna (19) usaron Synkavit en polvo (entre diez y veinte mg. según la extensión de la lesión). Obtuvieron resultados satisfactorios en ocho de once lesiones.

Los casos tratados fueron ocho basocelulares, un espinocelular, un metatípico y un tricoepitelioma. Hubo una recidiva en un basocelular y en dos no fue posible seguir su evolución.

DEMECOLCINE: (N-Desacetilmetilcolchicina) es el Colcemid de Ciba, fue descubierta por Santovy y Reichstein (26) en 1950. Se encontró que es treinta veces menos tóxica para los tejidos normales que la colchicina. Schar y Col. (27) encontraron que la Demecalcine ejerce una acción destructiva selectiva en células tumorales inhibiendo la mitosis en la metafase.

Se ha usado en aceite para carcinomas de piel en concentraciones de 0.1% a 1.0% o más en una aplicación o dos diarias y aún intralesionalmente a la dosis de 1 mg/ml, una vez cada siete días, con resultados diferentes. Parece que la concentración óptima es la de 0.5% para aplicación

tópica, dos veces al día, durante un mes y cubriendo la lesión. Los mejores resultados los ha obtenido Belisario en ulcus rodena, enfermedad de Bowen, leucoplasia y queratoacantomas y parece que no tiene influencia en los carcinomas espinocelulares. Por ello se ha sugerido que puede servir en el diagnóstico diferencial entre queratoacantoma y carcinoma espinocelular poco diferenciado. Los fracasos que con esta droga se han obtenido se deben a la inobservancia precisa del método por parte de los pacientes.

Tello y Ferraris (28) en 1956 obtuvieron resultados muy satisfactorios en epiteliomatosis múltiple por arsenicismo crónico. Los epitelomas espinocelulares no respondieron bien. Saúl y Luna (19) trataron once lesiones tópicamente con resultados satisfactorios en nueve.

METHOTREXATE: En 1960 Van Scott y Col. (29) informaron de siete pacientes con carcinomas basocelulares múltiples tratados con Methotrexate por vía endovenosa. La mayoría se redujeron de tamaño y otros pocos solamente, desaparecieron. No se logró la eliminación completa de todos los tumores en ningún paciente. La dosis única intravenosa mostró buen efecto antitumoral y el intervalo entre cada dosis fue de dos a cuatro semanas según el grado de depresión medular provocado por la dosis anterior. La dosis es más o menos de 10 mgs. por kilogramo de peso en cada inyección.

Belisario (15) usó el Methotrexate en igual forma que la Demecalcine, tópicamente, demostrando tener menos frecuentemente efecto erosivo en las lesiones. Posteriormente lo empleó en combinación con Demecalcine y encontró que se ejerce una acción sinérgica o aditiva, en unguento al 0.25% de cada uno (30).

TRÍO-COLCIRAN: (N-desacetil Thiocolchicina) (**Roussel**). Fue descubierto en 1954 por Velluz y Müller (31). Graciansky y Grupper (32) concluyeron en que es menos tóxica que Demecalcine y que tiene gran efecto en la mitosis. El uso tópico ha demostrado ser más efectivo que el intralesional. Se aplica una vez al día o cada dos días por períodos de dos o tres semanas y aún meses. En combinación con Demecalcine los resultados han sido más efectivos.

TRIAZQUONE: Es el Trenimon de la Casa Bayer (Etilenimnobenzoquinona) Se ha usado tópicamente y los resultados son similares a los de la Demecalcine.

5-FLUOR-URACIL: De la Casa Roche (5FU). Después que Klein y Col (33) obtuvieron algún resultado en el tratamiento del carcinoma espinocelular metastásico en la piel, mediante aplicaciones tópicas de Fluor-Uracil (5FU) al 20% en base hidrofílica lograron algunos resultados benéficos con inyecciones intralesionales de esta sustancia en queratoacantomas (34).

Dillaha y Col. (35) encontraron esta sustancia no muy efectiva para epitelomas basocelulares, obteniendo en cambio, muy buenos resultados en el tratamiento tópico de las queratosis solares.

Goldman (36) trató también algunas lesiones malignas de la piel con 5 FU tópicamente con resultados poco satisfactorios. Obtuvo resultados mejores en el tratamiento intralesional de queratoacantomas (37).

Anteriormente Schneiderman (38) y Ansfield, (39) usando la administración sistémica, informaron ser más efectiva en el cáncer de mama, colon o recto, estómago, cuello uterino, ovario e hígado.

Palkson y SchuJz (40) tratando pacientes con carcinomas avanzados con esta droga en administración sistémica, notaron la desaparición de queratosis seniles y tuvieron la impresión de que el tratamiento prolongado produjo ablandamiento y cierto grado de tersura en la piel de pacientes con cambios degenerativos seniles.

— III —

CASUÍSTICA

Hemos tratado quince pacientes con un epiteloma cutáneo cada uno, de los cuales once fueron basocelulares y cuatro epinocelulares; catorce localizados en la cara y uno en la espalda.

Empleamos:

- a) Synkavit, 1 mg/ml. Inyectando intralesionalmente de dos a tres c.c. según el tamaño de la lesión cada cinco días, enterando de seis a diez inyecciones en cada caso.
Se trataron seis epiteliomas: cuatro espinocelulares y dos basocelulares. El período de observación ha vanado de tres a diez y ocho meses.
- b) Podofilina. Se trataron siete epiteliomas basocelulares. Se hizo curetaje muy suave previamente y hemostasia por presión. Se aplicó Podofilina al 50% en tintura de Benjuí cubriendo con gasa y fijada con cinta adhesiva por cuarenta y ocho horas.
Se hizo limpieza después, eliminando tejido necrótico y exudado; se observó muy poco sangramiento.
Realizamos una aplicación diaria o en días alternos y a partir de la tercera aplicación ya no se cubrió la lesión con gasa.
El período de observación ha variado de cinco meses a dos años.
- c) 5-Fluor-Uracil, (5-FU) Se trataron dos pacientes con un epiteloma basocelular en cara cada uno, inyectando intralesionalmente de uno o dos c.c. de 5-Fluor-Uracil bajo forma de sal sódica a la concentración de 50 mg. por c.c. cada cuatro días, hasta completar ocho inyecciones. La observación posterior fue de tres meses.

Fuera del límite natural de este trabajo, tratamos además, seis casos de queratosis solares extensas de cara y cuello con aplicaciones tópicas diarias de 5 FU, siguiendo las experiencias de Dillaha y Col. (35). Se empleó una pomada hidrofílica conteniendo 15 % de 5-Fluor-Uracil durante tres semanas.

— IV —

RESULTADOS

Sinkavit. La inyección intralesional no provoca ninguna reacción local. El dolor es mínimo y la cicatrización se obtuvo entre treinta y cuarenta y cinco días.

De cuatro epiteliomas espinocelulares tratados se obtuvo desaparición clínica en tres y apreciable reducción de tamaño en uno. De dos epiteliomas basocelulares tratados, se obtuvo desaparición clínica en uno y reducción de tamaño casi total en el otro.

Podofilina. A los tres días de tratamiento la lesión se observa muy inflamada y a los ocho días más o menos, hay costra gruesa que se elimina dejando un área denudada que puede seguirse tratando hasta que aparece aspecto de tejido normal. Se obtiene la recuperación entre diez y quince días después de suspender el tratamiento.

Se aplica unguento de hidrocortisona para reducir la inflamación. De los siete epitelomas basocelulares tratados, seis desaparecieron y uno recidivó dos meses después.

5-Fluor-Uracil. La inyección produce moderado dolor. Se obtuvo discreta reducción de las lesiones que se estacionó definitivamente, no alcanzando la curación.

Los pacientes con queratosis solares presentaron inflamación de las áreas queratóticas que cedió al final, en tanto que las áreas normales mostraron mucha menor irritación. Se obtuvo reducción total de las queratosis en los seis pacientes.

— V —

COMENTARIOS

Los resultados de éste estudio **muestran, tal** como lo han enseñado experiencias realizadas fuera de nuestra área, que en ciertos casos, debidamente seleccionados de epitelomas cutáneos, el tratamiento con agentes citostáticos produce resultados satisfactorios.

Por el hecho de que el cáncer cutáneo puede ser abordado y observado con mucha facilidad, constituye un magnífico sujeto de experimentación.

Además las metástasis cutáneas de un cáncer interno, al ser tratadas tópica o intralesionalmente, puede ser un indicador del agente anticáncer, que debe ser usado en un determinado cáncer interno.

Las indicaciones de los compuestos quimioterápicos en general serían:

1^º Epiteliomatosis múltiple y epitelomas superficiales. 2^º

Lesiones precancerosas y epitelomas pequeños 3^º Personas que no pueden tratarse en centros apropiados 4^º Pacientes muy ancianos.

5^º Epitelomas recidivantes, en los que han fracasado otros tratamientos.

6^º Epitelomas muy extensos y en localizaciones especiales.

Algunos casos comprendidos en nuestro estudio destacan la legitimidad de algunas de dichas indicaciones, tal por ejemplo, el de un epitelio» ma espinocelular de párdado inferior y otro basocelular de espalda, **en** personas que previamente habían sido tratados con radioterapia y con radioterapia e injerto de piel respectivamente. Los epitelomas de labio superior, respondieron satisfactoriamente, sin irritación del labio y de la encía, permitiendo la realización de cirugía reparadora inmediatamente después.

Los casos tratados con Podofilina muestran la gran sencillez del tratamiento capaz de ser realizado en cualquier ambiente.

RESUMEN

Se hace una breve revisión de las diferentes sustancias y métodos empleados en la quimioterapia del cáncer cutáneo.

Se trataron quince pacientes con una lesión epiteliomatosa cada uno, de las cuales once eran baso-celulares y cuatro espinocelulares.

Las sustancias empleadas fueron Podofilina, Synkavit y 5 **Fluor-Uracil** (5FU).

Se obtuvieron resultados muy satisfactorios en seis de siete baso-celulares tratados con Podofilina y en dos tratados con Fluor-Uracil, se encontró que éste último no fue tan efectivo como la Podofilina. (El 5 FU reveló ser muy efectivo en aplicación tópica para queratosis solares).

De cuatro epitelomas espinocelulares tratados con inyecciones intralesionales de vitamina K (Synkavit), se observó desaparición clínica en tres y apreciable reducción de tamaño en uno.

De dos epitelomas basocelulares tratados con Synkavit, se obtuvo desaparición clínica en uno y reducción casi total del tamaño en el otro.

Después de dos años no ha habido control posterior en dos (uno basocelular y otro espinocelular de los casos en los que se obtuvo resultado satisfactorio).

No creemos que el método quimioterápico sea superior a los convencionales, pero en algunos casos es de mucha utilidad; lesiones pequeñas, situadas en cara, alas de nariz, orejas; para reducir la cantidad de tejido que habría de destruir si se usara bisturí o electrocirugía. Para epitelomas que no han respondido a otros tratamientos y en determinadas circunstancias, para epitelomas muy extensos.

SUMMARY

A revisión of the substances and methods used in the chemotherapy of skin cancer is done. 15 patients with one carcinoma each one were treated; eleven were basal-cell carcinomas and **four** were squamous-cell carcinomas.

The agents employed were Podophyllin, Synkavit (vitamin K) and 5 Fluor-Uracil.

Podophyllin was used in seven basal-cell carcinomas with satisfactory results in six of them. 5 Fluor-Uracil was used in two basal-cell and the results were doubtful. (This agent was very effective, in topical application, against six cases of solar keratoses).

Synkavit, intralesional, was used in four squamous-cell with satisfactory results in three and appreciable reduction in size in one. In two basal-cell carcinomas there was satisfactory results in one and reduction of size in the other.

Chemotherapy of skin cancer is not better than surgery and X rays, but in special cases is very useful: small lesions, carcinomas of the face, ears, nose, and carcinomas in aged persons. The cure compares favorably with that resulting from those methods.

DATOS DE TRATAMIENTO DE LOS 15 CASOS

| Agente empleado | Nº de casos | Diagnóstico | Tiempo de observación | Resultados |
|-----------------|-------------|--------------------------------------|-----------------------------|--|
| PODOFILINA | 7 | 7 BASOCELULARES | DE 5 MESES A DOS AÑOS | DESAPARICION EN 6 RECIDIVA EN 1 |
| SYNKAVIT | 6 | 2 BASOCELULARES 4 ESPINOCELULARES | DE 3 A 10 MESES 18 MESES | DESAPARICION EN 1 REDUCCION EN 1 DESAPARICION EN 3 REDUCCION EN 1 |
| 5-FU | 2 | 2 BASOCELULARES | | SIN MODIFICACION 2 |

QUIMIOTERAPIA DE LOS EPITEUOMAS CUTÁNEOS

Fig. 1.—Epitelioma basocelular de nariz tratado con Podofilino.

Fig. 2.—Paciente de la figura anterior un mes después de iniciado el tratamiento.

Fig. 3.—Epitelioma basocelular del surco nasogéneo tratado con Podofilino.

Fig. 4.—Paciente de la figura anterior dos meses después de iniciado el tratamiento.

Fig. 5.—Epitelioma espinocelular de la cara (aspecto de queratoacantoma) fue extirpado y se hizo injerto como se ve en la figura siguiente.

Fig. 6.—Paciente de la figura anterior con recidiva en un extremo del injerto.



Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

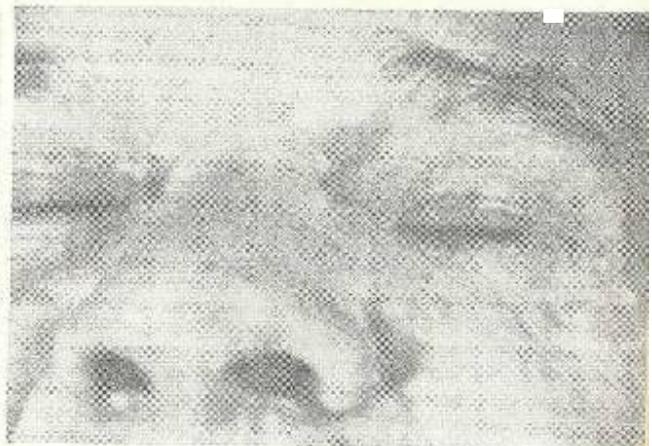


Fig. 4



Fig. 5



Fig. 6

Fig. 7.—Paciente de la figura anterior que muestra reducción notable del epiteloma con tratamiento intralesional con Vitamina "K".

Fig. 8.—Paciente de la figura anterior completamente cicatrizado. Foto tomada 3 meses después.

Fíg. 9.—Epitelioma espenocelular de párpado inferior con invasión a conjuntiva.

Fig. 10.—Paciente de la figura anterior cicatrizado con vitamina "K" intralesional (foto tomada dos meses después).



Fig 7

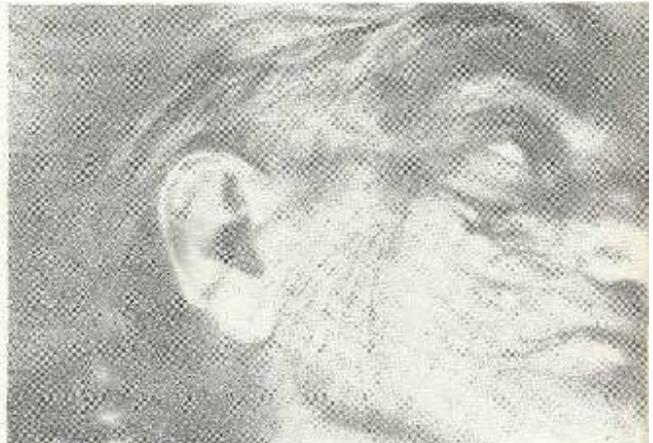


Fig. 8



Fig. 9

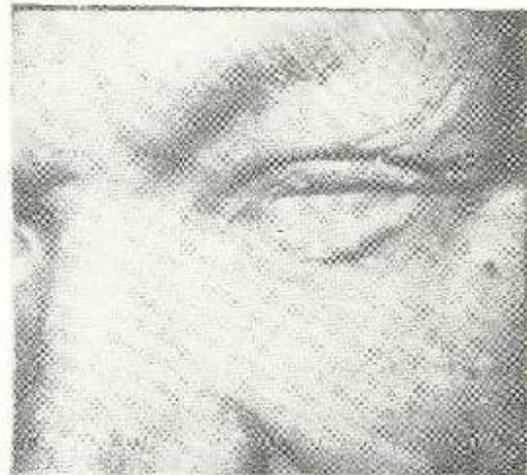


Fig. 10

ADENDUM

...En los últimos cuatro meses hemos tratado 3 casos de epitelomas basocelulares de la cara con Demecolcine (Colcemil de Ciba) en unguento a una concentración de 0.1%.

Se hizo una aplicación diaria durante 15 a 20 días. Se produjo irritación que se controló con crema de hidrocortisona aplicada durante 2 ó 3 días, para continuar luego la aplicación del citostático.

La localización fue en nariz y mejilla izquierda, con perforación de aquella, en la frente y en párpado inferior izquierdo.

Se obtuvo desaparición clínica en todos los casos entre 15 y 30 días después de suspender el tratamiento.

CASOS TRATADOS CON DEMECOLCINE

| Agente empleado | Nº de casos | Diagnóstico | Tiempo de observación | Resultados |
|---------------------------|-------------|-----------------|-----------------------|-------------------|
| DEMECOLCINE (COLCEMID) | 3 | 3 BASOCELULARES | DE 1 A 3 MESES | DESAPARICION EN 3 |

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.—FROMER, J., L., and SULLIVAN, R. D.: Continuos Arteria] Infusión Chemotherapy, Arch. Derm. 95: 111, 1967.
- 2.—MARTZ, G.: Internistische Therapie der Malignen Tumoren. Neve Z. Arztl. Fortbild 49: 845, 1960.
- 3.—BOCK, H, E-: Chemoterapie des Krebses. Helv. Med Acta 29: 491, 1962.
- 4.—BOURDAS, citado por BENTLEY, R.: Podophillum Peltatum, Pharm. J. 3: 463, 1861.
- 5.—KAPLAN, I. W.: Condilomata Acuminata, New Orleans: M. and S. J. 94: 388, 1942.
- 6.—SULLIVAN, M. and KING, L. S.: Effects of Resin of Podophillum on normal skin, Condilomata Acuminata and on Verrucae Vulgare, Arch. Derm. Syph., 56: 30, 1947.
- 7.—BELISARIO J. C: Cancer of the skin, London: Butterworth & Co., Ltd., 1959, pp 152-159.
- 8.—WYSS-CHODAT, F.: Une Nowvelle Methode de Traitement des Epit-heliomas: la podophylotherapie (peltacure), Schwciz, Med Wsch 80: 647, 1950.
- 9.—SULLIVAN M.: Treatment of Gutaneous Carcinoma With Podophillin Priliminary note: Bull Hopkins Hosp. 90: 200, 1949.
- 10.—SULLIVAN, M., et al: Failure of Podophillin in treatment of cutaneous Carcinoma, Bull Hopkins Hosp. 90: 368, 1952.
- 11.—KERN, A., B., and FANGER, II.: Podophillin inthe Treatment of Cutaneous Carcinoma, Arch. Derm. Syph. 62: 526, 1950.
- 12.—SIMS, C, F., and PENSKY, N.: Effects of Podophillum en Basal Cell Epitheliomas, Arch. Derm. Syph. 64: 142, 1951.
- 13.—BELISARIO, J. C. Modern treatment of skin Cancer, Aust J. Derm. 6: 96, 1960.
- 14.—BELISARIO, J. C.: Chemotherapie dos Hautkrebse (Skin Cancer) Hautarzt, p 438 (Oct.) 1963.
- 15.—BELISARIO, J. C: Skin Cancer in Australia, Jap. J. Derm. 72: 721, 1962
- 16.—BELISARIO, J. C: "Chemotherapy of Skin Cancer, Rodent and Squamous Carcinomas, and Bowens Disease", in Pillsbury, D. M., and Livingood, C. S. (eds): Proceedings of the Twelfth International Congress of Dermatology, New York: Excerpta Medica, 1963 vol. 1 p 341.
- 17.—BELISARIO, J. G.: Recent Assessments in the Etiology and Therapy of Skin Carcinomas, India! J. Derm. Vener. 29: 191, 1963.
- 18.—NELSON, L. M.: Podophillin/Salisylic acid solution in the treatment of Basal Cell Carcinomas Arch. Derm. 93: 457, 1966.
- 19.—SAUL, A. y LUIA, R.: Quimioterapia de los Epiteliomas Cutáneos, Ensayo de tres Citostáticos. Derm. Iber. Lat. VII: 171, 1965.
- 20.—CASALA, A., MENDYK, F., BIANCHI, C. y BIANCHI O.: Citostáticos locales en Cáncer y Enfermedades Precancerosas de la Piel. "Información Dermatológica". 19: 107, 1965.
- 21.—MITCHEL, J. S-, and Simon-Reuss, L. Citado por Belisario (16).
- 22.—BELLAIRS, R. Citado por Belisario (16) 23.—HERWITZ y Col. Citado por Belisario (16).
- 14.—MITCHEL, J. S.: Clinical Assesment of Tetra-sodium, 2 methyl-1: 4 Naphthohidroquinone diphosphate as radiosensitive in the radiotherapy of malignant tumors, Brit. J. Cancer, 7: 3131, 1953.

- 25.—DEO-LEY, T. J.: A Clinical! trial of Synkavit in the treatment of Cancer of the bronchus. *Brit. J. Cancer*, **16**: 3, 1962.
- 26.—SANTARY, F, and REICHSTEIN, F.: Isolierung **Neuer** Stoffe aus der samon der **Herbatzeltlo.se** und ihre Derivate, Mitteilung Helvet, *Skin Acta*, 33: 1606, 1950.
- 27.—SCHAR, B.; LOUSTALOT, D.; und GROSS, F.: Demecalcin (Substanz F.) ein neues, aus **colchicum** autumnale isoliertes alkaloid Mit Starker Antimitotischer, *Klin Wschr* 32: 49, 1954.
- 28.—TELLO, E., y FERRARIS, L.: El Tratamiento de los Epiteliomas Cutáneos por Colcemid. *Rev. Med. Córdoba*, 44: 411, **1956**.
- 29.—VAN SCOTT, E. J., SHOW, R. K, CROUNSE, R. G., and CONDIT, P. T.: Effects of Methotrexate en Basal-Cell Carcinomas, *Arch. Derm.* 82: 762, 1960.
- 30.—BELISARIO, J. C: Topical Cytotoxic Therapy **for** Cutaneous Cancer and Precancer. *Arch. Derm.* **92**: 293, 1965.
- 31.—VELLEZ, L. y MULLER, G.: La **Phiocolchimie**, *Bull Soc Chim* France N? 6 (**Part** 1) pp 755-758; N 09 (Part 2) pp. 1072-1075, 1954.
- 32.—GRACIANSKY, P. de, et GRUPPER. Ch.: Essai de Traitement local des epithiomas cutanés (baso-cellulaires) Par de K-Desacetylthio Colchine (R 261), *Bull Soc France Derm Syph* 62: 54, 1955.
- 33.—KLEIN, E., MILGRAM, H., HELM, F., ÁMBRUS, J., FRANKEL, H., and STOLL, H. 3.: Tumors of the Skin: Effects of Local Use of Cytostatic Agents, *Skin*, 1: 81, 1962.
- 34.—KLEIN, E., HELM, F. MILGRAM, H, STOLL, H. L., and FRANKEL, H.; Tumors of the Skin: 2 Keratoacanthoma: Local Effect of 5-Fluor-Uracil, *Skin*, 1: 153, 1962.
- 35.—DILLAHA, C, J. TANSEN, G. F.. HONEYCUTT, W. M. and BRADFORD, A. C: Selective Cytotoxic Effect of Topical 5-Fluoruracil. *Arch. Derm.* **88**: 247, 1963.
- 36.—GOLDMAN, L.: The Response of Skin Cancer to Topical Therapy with **5-Fluouracil**, *Cancer Chemother Rep.* 28: 49-52, 1963.
- 37.—GOLDMAN, L.: Citado por **Belisario** (30)
- 38.—SCHNOIDERMAN, M. A.: The Clinical Excursión Into 5-Fluoruracil *Cancer Chemother Rep.* **16**: **107**, **1962**.
- 39.—ANSFIELD, F. J.; SCHROEDER, J. M.; and CURRERI, A. R.: Five Year Clinical Experience with 5-Fluoruracil, *JAMA* **181**: 295, **1962**.
- 40.—FALKSON G., and SCHULZ, E. J.: Skin Changes in Patients Treated with 5-Fluoruracil, *Brit J. Derm.* 74: 229 1962.