

Eficacia y Seguridad de la Crema con Colchicina con 5-Fluorouracilo para el Tratamiento del Campo de Cancerización Cutánea

Resumen objetivo elaborado

por el Comité de Redacción Científica de SIIC sobre la base del artículo

Efficacy and Safety of 0.5% Colchicine Cream Versus 5% 5-Fluorouracil Cream in the Treatment of Cutaneous Field Cancerization: A Randomized Clinical Trial

de

Teixeira A, Miranda de Castro Martins I, Miola A, Amante Miot H

integrantes de

Instituto Lauro de Souza Lima, Bauru; Universidade Estadual Paulista, Botucatu, Brasil

El artículo original, compuesto por 8 páginas, fue editado por

Anais Brasileiros de Dermatologia

S0365-0596(24)00038-2:1-8, Abr 2024



Se demuestra que el uso tópico de colchicina al 0.5% o 5-fluorouracilo al 5% es eficaz para el tratamiento del campo de cancerización cutánea, con tasas de eliminación completa y parcial similares a los 90 días.

Introducción

Las queratosis actínicas (QA) son lesiones premalignas de la piel, con un potencial de progresión a carcinoma de células escamosas (CCE) de hasta 0.075% por año para una lesión individual. Las QA obedecen a la proliferación atípica de los queratinocitos, inducida por la radiación, especialmente la ultravioleta, en el contexto de la exposición solar crónica. Los pacientes con QA múltiples tienen una incidencia acumulada de CCE mucho mayor que los pacientes sin QA. El campo de cancerización cutánea (CCC) se caracteriza por múltiples QA o CCE in situ, en un área crónicamente expuesta a la radiación ultravioleta. El tratamiento de las QA y del CCC tiene como objetivo mejorar la calidad de vida del paciente, erradicar las lesiones, y evitar la aparición y la recidiva de neoplasias malignas cutáneas. Las opciones terapéuticas pueden dirigirse al tratamiento de lesiones individuales (terapias destructivas) o al CCC. Debido a que la atipia que predispone a neoplasias malignas ocurre incluso en áreas sin lesiones clínicamente visibles se recomienda tratar todo el CCC y, en este contexto, los tratamientos tópicos son las opciones más utilizadas.

El 5-fluorouracilo (5-FU) es un análogo de la pirimidina con acción antitumoral; se lo utiliza desde hace más de 50 años para el tratamiento de las lesiones cutáneas premalignas y malignas. El 5-FU inhibe la timidilato sintasa y el proceso de replicación celular.

Las reacciones adversas locales suelen complicar la adhesión al tratamiento. La colchicina (COL) es un alcaloide natural extraído de *Colchicum autumnale* y de otras especies del género *Colchicum*. La COL ejerce efectos antimitóticos, atribuibles a la alteración de la composición de los microtúbulos y de la división celular. El objetivo del presente estudio fue comparar la eficacia de la crema con COL al 0.5% respecto de la crema con 5-FU al 5% para el tratamiento del

CCC en pacientes inmunocompetentes con múltiples QA en los antebrazos.

Métodos

Se realizó un ensayo clínico aleatorizado, abierto y auto-controlado en el *Dermatology Outpatient Clinic* del Instituto Lauro de Souza Lima (ILSL), San Pablo, Brasil. Se incluyeron 45 pacientes inmunocompetentes, de ambos sexos, mayores de 18 años y con diagnóstico clínico de tres a diez QA en cada antebrazo, que no habían sido sometidos a ningún tratamiento para QA o CCC en los últimos seis meses.

En cada participante se definió al azar qué antebrazo recibiría 5-FU o COL, en una asignación 1:1. Cada paciente se sometió a dos tratamientos, uno en cada antebrazo. Se aplicó 5-FU dos veces al día durante 21 días y COL dos veces al día durante siete días. Los pacientes también recibieron protector solar de uso regular en ambos antebrazos durante el período del estudio. Para cada paciente, el estudio duró 90 días; se realizaron tres evaluaciones: (1) D0: inclusión, recuento de lesiones de QA en cada antebrazo, valoración de la *Forearm Photoaging Scale* (FPS) y del *AK severity score* (AKSS); (2) D14: evaluación de la tolerabilidad y los efectos adversos; (3) D90: recuento de QA, y valoración de la FPS y el AKSS. El criterio principal de valoración fue la tasa de eliminación completa de QA en cada antebrazo. Los criterios secundarios de valoración fueron la eliminación parcial (reducción $\geq 50\%$ en el recuento de QA), la reducción del recuento de QA, la mejora de la FPS, la reducción del AKSS y la evaluación de los efectos adversos. Esta última se realizó 14 días después del inicio de los tratamientos. Todos los pacientes incluidos en el estudio y aleatorizados integraron la población con intención de tratar. La eliminación de QA y los puntajes de la FPS y del AKSS de los antebrazos se compararon por tiempo y grupos con modelo

lineal generalizado de efectos mixtos, estructura de covarianza robusta, covarianza de matriz autorregresiva tipo 1, comparación *post hoc* de χ^2 y distribución de probabilidad gamma o ajuste binomial negativo, según el caso. La significancia se estableció en presencia de valores de $p < 0.05$.

Resultados

Entre mayo de 2021 y abril de 2022 se incluyeron 45 pacientes que se sometieron a tratamiento con crema de 5-FU al 5% en un antebrazo y crema COL al 0.5% en el antebrazo contralateral (un total de 90 antebrazos). Hubo predominio de mujeres (62%), la edad promedio de los participantes fue de 67.3 años, el fototipo II fue el más común (69%) y la mayoría de los pacientes tenían antecedentes personales de cáncer de piel (60%) y de exposición solar intensa (64%).

En 15 antebrazos tratados con 5-FU se comprobó eliminación completa de las QA en D90 (37%; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 24% a 49%), mientras que entre los tratados con COL, esta evolución se observó en 7 antebrazos (17%; IC 95%: 7% a 27%; $p = 0.077$). La eliminación parcial ($\geq 50\%$ de reducción en el número de QA) se logró en 35 antebrazos tratados con 5-FU (85%; IC 95%: 76% a 93%) y 32 antebrazos tratados con COL (78%; IC 95%: 66% a 88%; $p = 0.508$).

En D90 se comprobó una reducción porcentual del 75% en el recuento de QA para los antebrazos tratados con 5-FU (IC 95%: 66% a 83%), en comparación con 64% para los tratados con COL (IC 95%: 55% a 72%); se observó mejoría en el tiempo con ambos tratamientos ($p < 0.05$), sin diferencias entre ellos ($p = 0.069$). Ninguno de los participantes presentó aumento de las QA.

La diferencia intergrupar, respecto a la mejora de la FPS, tampoco fue relevante ($p = 0.654$); los dos tratamientos se asociaron con una reducción significativa del AKSS; no obstante, en este sentido, el 5-FU fue superior a la COL ($p = 0.012$).

El tratamiento con COL se acompañó con más dolor que el uso de 5-FU y generó más edema y descamación más intensa. Por el contrario, el 5-FU se asoció con mayor formación de costras. Sin embargo, solo un participante no estuvo dispuesto a someterse nuevamente a los tratamientos en caso de necesidad. No aparecieron neoplasias malignas en las regiones tratadas durante los 90 días de seguimiento. Durante el período de estudio, hubo cuatro abandonos, por lo que 41 participantes (82 antebrazos) se sometieron a las tres evaluaciones (D0, D14 y D90). Los abandonos no obedecieron a efectos adversos de la intervención.

Conclusión

El 5-FU es un fármaco de primera línea para tratar el CCC; existen pocos ensayos clínicos con COL en estos pacientes. Los resultados del presente estudio controlado y aleatorizado indican que el 5-FU y la COL son tratamientos tópicos eficaces para el tratamiento del CCC; ninguno de los dos mostró superioridad en términos de la reducción de los recuentos de QA.

La población homogénea analizada, debido a la realización del estudio en un único centro, fue una limitación para tener en cuenta. En estudios futuros se deberán evaluar otros esquemas de dosis de COL, asociados con mejor tolerabilidad; también se deberán comparar las dos formas de tratamiento en otras regiones del organismo, como la cara y el cuero cabelludo.