

## Revisión de Temas

# El Manejo de las Lesiones Premalignas de la Vulva

Dres.: Phillip Krupp, M.D. FACOG – Raúl Llanos, M.D. FACOG

La vulva es un órgano altamente especializado que puede desarrollar un número asombroso de entidades patológicas, entre las cuales se encuentran una variedad de enfermedades neoplásicas con diferentes grados de malignidad, que varían desde el muy agresivo melanoma hasta el carcinoma de células basales, que raramente dan lugar a metástasis. Estadísticamente el 81% del cáncer de la vulva es de tipo escamoso. Esta discusión concierne con las lesiones precancerosas y el carcinoma no invasivo.

La historia natural del carcinoma escamo-celular de la vulva está siendo mejor conocida gracias a las publicaciones que de sus descubrimientos hacen los centros oncológicos (Collins et al 1963; Goplrud and Keetle, 1968; Green et al., 1958; Way 1966; Krupp et al., 1975; Krupp and Bohm 1978). La patología de este carcinoma de tipo escamoso en la vulva se está frecuentemente descubriendo en su estado más temprano, ya que el constante proceso investigativo facilita al oncólogo a reconocer los casos incipientes, (Collins et al., 1970), lo cual a su vez implica una modificación de la terapia.

Ha sido difícil y larga la investigación de los agentes carcinogénicos principalmente por su complejidad. El integumento vulvar es recipiente de las secreciones de tres sistemas separados (urinario, genital, intestinal); además, de las secreciones propias de la vulva. Estas secreciones permiten el contacto de la vulva con un vasto número de sustancias complejas de las cuales pueden ser carcinogénicas. Por otro lado este órgano sexual, que responde a la estimulación hormonal, está envuelto en costumbres sexuales solamente limitadas a la imaginación humana.

La mayoría de los factores que irritan la vulva no son carcinogénicos per se, pero el daño y la reparación celular constante facilitan la entrada al DNA celular de sustancias carcinogénicas que pueden conducir a cambios que eventualmente son expresados como una displasia y aún como una neoplasia (Frederich et al., 1964; Clark et al., 1960).

La etiología exacta no ha podido ser identificada hasta ahora, pero 1/3 de los casos empiezan en áreas afectadas por

vulvitis crónica; también en nuestra serie el 18% de las pacientes presentaron sus lesiones en áreas de vulvitis de etiología venérea, en tanto que el 14% se presentaron en pacientes con historia prolongada de distrofia vulvar. Las enfermedades virales están representadas en 1% del cáncer de la vulva como resultado de los cambios malignos ocurridos en condiloma acuminata. Friedrich (1979) informó de 2 casos en pacientes con dermatitis arsenical. Se puede presentar cáncer de la vulva como consecuencia del tratamiento por irradiación; actualmente se está tratando una paciente de 29 años que presentó invasión superficial, dicha paciente también fue suprimida inmunológicamente como resultado de una terapia exitosa para tratar la enfermedad de Hodgkins que padecía. Se sabe que los hidrocarburos causan cáncer del escroto, homológicamente se puede pensar que la vulva debe reaccionar en forma similar.

La historia natural del cáncer de la vulva, con algunas excepciones, es el de una lesión de crecimiento lento que progresa de displasia a neoplasia intraepitelial y finalmente cáncer invasivo. Cada estado sucesivo es más rápido que el precedente, durando el estado premaligno más de diez años en los casos usuales. Ciertamente hay excepciones ya que el proceso está en un constante estado de cambio como resultado del papel que juega el sistema inmunológico y de la habilidad de las células neoplásicas de traspasar ese sistema de defensa, posiblemente debido a la carencia de anticuerpos que bloqueen y previenen el reconocimiento de estas células crónicamente anormales (Barber 1977). Si el mecanismo de defensa es efectivo, el proceso de la enfermedad puede ser removido o el progreso puede ser retardado. Si el sistema es inefectivo, el resultado es un desarrollo rápido; esto explica el caso de aquellos pacientes que aparecen en la tercera década con neoplasia intraepitelial y el de aquellos

pacientes en donde el proceso es mucho más rápido.

La vulva representa el 10% del total del tejido de la piel; como este órgano está a riesgo en su totalidad, varias áreas pueden avanzar con diferentes grados de agresividad a neoplasia, esto explica los casos en donde la neoplasia es multicéntrica.

La edad más frecuente en que se presenta cáncer de la vulva y las observaciones mencionadas acerca de su etiología permiten al oncólogo identificar las pacientes de alto riesgo. Son de alto riesgo aquellas pacientes que presentan vulvitis crónica después de la menopausia.

Es claro que en el diagnóstico de la confusa variedad de enfermedades cutáneas que afectan la vulva se necesita de un método organizado (protocolo), además de que su confirmación debe mandatoriamente incluir una biopsia. Este protocolo, que está descrito a continuación confía principalmente en el examen colposcópico y en las tinturas cromáticas con el fin de detectar las áreas más importantes para la biopsia. El método consiste en una historia cuidadosa y un examen total del paciente con particular atención a las lesiones cutáneas. La vulva es examinada cuidadosamente buscando detectar enfermedades y cambios celulares.

## DIAGNOSTICO

### 1. Ulceras

- A. Campo oscuro para T. Pallidum
- B. Examen serológico para sífilis
- C. Fijación del complemento para linfopatía venérea.
- D. Extendidos para cuerpos de Donovan (granuloma inguinal)
- E. Colposcopia de la lesión
- F. Biopsias de los bordes más agresivos

## 2. Tumores y lesiones oscuras

### A. Excisión biopsia

### 3. Lesiones depigmentadas y otras lesiones:

- A. Tinturas cromatínicas
  - a. Pintar el área con 1% de azul de toludina, dejar secar
  - b. Decolorar con 1% de ácido acético
- B. Colposcopia
- C. Area para la biopsia como son indicadas en A y B.

La tintura azul de toludina es un colorante nuclear el cual aparece más prominentemente en áreas de concentración nuclear como la neoplasia. Artefactos pueden estar presentes, como en áreas que estén sanando, pero éstas pueden ser detectadas clínicamente. Descubrimientos colposcópicas tales como amontonamiento de epitelium, pérdida de las líneas de la piel y cambios vasculares, indican áreas anormales que deben ser sometidas a biopsia.

### TRATAMIENTO

Una vez que se haya establecido un diagnóstico de displasia severa o neoplasia intraepitelial, el tratamiento debe ser dirigido hacia:

1. Obtener el máximo del área más anormal para una evaluación patológica exacta, con el fin de determinar el grado y estado;
2. Excisión o destrucción completa de las células crónicamente anormales con el fin de obtener cura;
3. Chequeos de por vida son mandatorios.

Es común que una biopsia inicialmente sea reportada como cáncer intraepitelial y en posteriores cortes se encuentre una área de invasión. Por lo tanto, cada vez que sea posible la lesión entera debe

ser sometida a evaluación histológica. De no ser así, es aconsejable y permitido el tratamiento por presunción del área más avanzada, en base a la historia, colorantes nucleares y colposcopia.

Las lesiones intraepiteliales deben ser manejadas con el conocimiento de que la paciente debe ser seguida por el resto de su vida. En mujeres jóvenes se deben hacer esfuerzos por preservar la vulva funcional para que el concepto de feminidad en la paciente permanezca intacto. Nuestro tratamiento se empieza con un método químico-inmunológico utilizando crema de 5 fluoracil (5-FU) al 5%, la cual ha sido utilizada satisfactoriamente en el tratamiento de cáncer del cuero cabelludo y piel del cuello (Klein et al., 1962; Litwin and Krementz, 1971; Krupp and Bohm, 1973).

La etiología del cáncer facial y vulvar obviamente difieren pero hay otros factores comunes entre ellos el deseo por un resultado cosmético y funcional óptimo. El tratamiento utilizado fue el de aplicar crema 5-FU al 5% diariamente después de un baño con jabón sin perfume. El medicamento es aplicado con guantes desechables y continuado por seis semanas. Los resultados de varios estudios son presentados en la tabla 1 (Krupp y Bohm, 1978; Woodruff et al., 1973; Limmer, 1975; Hughes,

Tabla No. 1

AUTOR	NUMERO DE PACIENTES	EXITO 5-FU (%)
Woodruff	13	61.5
Limmer	5	60.0
Hughes	2	100.0
Dean	4	100.0
Krupp/Bohm	8	75.0

1971; Dean et al., 1974). La mayor acción anti-cancerogénica de este método es la inhibición del DNA en la fase S de la división celular. El rechazo del cáncer también puede ser facilitado por la introducción de un marcador químico dentro de la célula, principalmente fluoracil, lo cual permite que el sistema de defensa reconozca esta célula alterada y la destruya (Mansell et al., 1975). El éxito de este método es de 63% en todos los casos y probablemente mayor en el paciente inmuno-competente (Litwin and Kremenz 1971; Krupp and Bohm 1978). Las ventajas de este método hacen que las áreas de enfermedad no reconocida y las lesiones multifocales sean todas tratadas, las cicatrices son mínimas, óptimos resultados cosméticos son obtenidos y la excisión del órgano es eliminada cuando el tratamiento es un éxito. La desventaja es un fallo de 37%, edema, picazón y dolor que puede requerir analgésico y sedantes.

Tabla No. 2

<b>MÉTODOS DE TRATAMIENTO (Carcinoma intraepitelial de la vulva)</b>	
1.	Químico-inmunológico, crema de 5-FU al 5% por seis semanas mínimo.
2.	Cirugía: Todos los métodos deben tener márgenes libre de neoplasia en los bordes laterales y en el aspecto profundo del espécimen. <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Excisión completa de la lesión.</li> <li>b) Vulvectomía</li> <li>c) La operación Skinning vulvectomía</li> </ul>
3.	Experimental: Vaporización por medio de los rayos laser.

Un segundo método que uno puede usar ventajosamente cuando la lesión es

pequeña y unifocal, es excisión completa del proceso neoplásico. Esto puede ser realizado después que las áreas anormales sean establecidas y delineadas a través de colposcopia y tinturas cromatínicas. El criterio del éxito debe ser basado en un espécimen patológico en el cual la lesión es completamente removida y que el patólogo reporte márgenes claros en los bordes del espécimen. Una vez más el seguimiento cuidadoso del paciente es necesario, los factores carcinogénicos pueden estar activos en el resto del tejido a riesgo.

Cuando están envueltas áreas extensas o en pacientes con lesiones multifocales, puede ser necesaria una vulvectomía completa para remover enteramente la lesión y todo el tejido a riesgo. Una vez más deben haber márgenes libres de neoplasia y en las secciones patológicas deben estar presentes áreas no invasivas. Una ventaja de este método es que el área en su totalidad es removida y es disponible para estudios histológicos precisos. Con este método de tratamiento se obtienen resultados cosméticos y funcionales aceptables con una mínima mortalidad y un alto grado de curación. (No se requieren injertos de piel).

La operación "Skinning" defendida por Rutledge, donde remueve solamente el integumento de la vulva y la remplace con injertos de epitelium menos especializado, tal vez no produzca resultados satisfactorios a largo plazo, no obstante los resultados a corto plazo si lo han sido.

Finalmente la vaporización de áreas neoplásicas por medio de rayos laser es otro método utilizado, pero lo innovativo del tratamiento no nos permite anticipar los resultados a largo plazo.

Los resultados utilizando este protocolo deben darnos un 100% de probabilidad de éxito en el tratamiento.

**RESUMEN**

Lesiones premalignas de la vulva deben ser evaluadas por un protocolo organizado en el cual el diagnóstico esté basado en un estudio histológico preciso; este diagnóstico histológico debe excluir la probabilidad de un área invasiva. Los métodos de tratamiento deben ser dirigidos hacia un óptimo resultado cosmético y funcional. Un método químico inmunológico utilizando 5% de crema 5-FU por un período de seis semanas, causa desprendimiento de las células neoplási-

cas en un 63% de los pacientes. Lesiones unifocales en donde 5-FU fracasa pueden ser tratadas con la excisión completa en donde el espécimen debe tener un margen libre de neoplasia y en donde no haya evidencia de invasión. Lesiones grandes o multifocales pueden requerir vulvectomía; una vez más no debe haber evidencia de invasión y el espécimen debe tener márgenes claros. Si hay alguna evidencia de invasión, terapia debe ser dirigida al tratamiento de una lesión invasiva. Chequeos de por vida son mandatorios en todos los pacientes.

**MANAGEMENT OF PRE-MALIGNANT VULVAR DAMAGE****SUMMARY**

Pre-malignant vulvar injuries must be evaluated by means of a conscientious protocol in which diagnosis should be based on a careful histological study. Such study must check the possibility of an invasive area. The methods for treatment should aim at the best results, both cosmetic and functional. An immunochemical method using 5% of 5-FU cream during six weeks, causes

cell detachment in 63% of the patients. Unifocal injuries where 5-FU fails, can be treated with total excision, with a margin free of neoplasia in the specimen. Bigger or multifocal injuries may require vulvectomy. Again in this case, no evidence of invasion is a must, as well as adequate margins of healthy tissue. In case of invasion, therapy must be directed in that sense and the patient must be advised that check-ups are mandatory.

**REFERENCIAS**

- BARBER, H.R.K. (1977): *Inmunobiology for the Clinician*. John Wiley and sons, New York.
- CLARK, D.G.C., BARNETT, Z., BRUNSCHWIG, A. and HELLMAN, L. (1960): *Cáncer*, 13, 755.
- COLLINS, C.G., ROMAN LOPEZ, J.S. and LEE, F.Y.L. (1970): *Amer. J. Obst. Gyn.* 108, 1187.
- COLLINS, C.G., COLLINS, J.H., BARCLAY, D.L. and NELSON, E.W. (1968): *Amer J., Obstetrics & Gynecology*, 87/6, 762.
- DEAN, R.E., TAYLOR, E.S., WEISBROD, D.M. et al. (1974): *Amer. J. Obstetrics & Gynecology*, 119, 59.
- FRIEDRICH, E.G. (1979): *In situ cancer of the vulva a continuing challenge*. Submitted for publication.
- FRIEDRICH, E.G., JULIAN, C.G. and WOODRUFF, J.D. (1964): *Amer. J. Obst. Gyn.* 90, No. 281.
- GOPLERUD, D.R. and KEETLE, W.C. (1968): *Amer. J. Obst. Gyn.* 100, 550.
- GREEN, TH., ULFELDER, H. and MEIGS, J.V. (1958): *Amer. J. Obst. Gynec.*, 75, 834.

- HUGHES, R.R. (1971): Sth med. J. (Bgham, Ala.), 64, 1490.
- KLEIN, E., HELM, S., MILGROUSE, H. et al. (1962): Skin 1, 153.
- KRUPP, P.J. and BOHM, J.W. (1978a): Amer. J. Obst. Gynec., 130, 943.
- KRUPP, P.J. and BOHM J.W. (1978b): Obst. Gynec., 51, 702.
- KRUPP, P.J., LEE, F.Y.L., BOHM, J.W. et al. (1975) Obst. Gynec. 6, 84.
- LIMMER, B.L. (1975): CUTIS, 16, 660.
- LITWIN, M.S. and KREMENTZ, E.T. (1971): Laryngoscope, 81, 840.
- MANSELL, P.W., LITWIN, M.S., ICHINOSE, H. et al (1975): Cancer Res., 35, No. 288.
- RUTLEDGE, F., SMITH, J.P. and FRANKLIN, E.W. (1970): Amer. J. Obst. Gyn. 106, 1117.
- WAY, S. (1966): Amer. J. Obst. Gynec., 73, 594.
- WOODRUFF, J.D. JULIAN C., PURAY, T. et al (1973): Amer. J. Obst. Gynec. 115, 677.

Para copias dirigirse a:

RAUL LLANOS, M.D.  
4720 I-10 Service Rd.  
Suite 3  
Metairie, La. 70001-1282  
(504) 454-0996

PHILLIP KRUPP, M.D.  
2217 Ridgelake Dr.  
Metairie, La. 70001  
(504) 838-9255