

# Tratamiento de las Neoplasias intraepiteliales de la vagina con 5-Fluorouracil tópico

Dres.: Raúl Llanos, Phillip J. Krupp, James W. Bohm y David E. Barnard

SECCION DE ONCOLOGIA GINECOLOGICA

DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

Tulane Medical Center — New Orleans, Louisiana

La historia natural de la neoplasia intraepitelial en la vagina es pobremente interpretada. Los factores y el tiempo requerido para que una displasia progrese a carcinoma invasivo no son conocidos. La asociación frecuente de carcinoma de la vagina con cáncer de la vulva y del cervix sugieren un factor carcinogénico común. La displasia intraepitelial vaginal a menudo es multicéntrica.

Diferentes formas de tratamiento en la neoplasia intraepitelial de la vagina, tales como extirpación quirúrgica, fulguración, irradiación y crioterapia, aunque efectivos, pueden resultar en pérdida de la función vaginal.

El uso tópico de 5-FU también ha sido reportado con éxito en el tratamiento de neoplasia vaginal intraepitelial. Tratamiento simultáneo de múltiples focos con displasia cicatrizando con muy poca fibrosis, con preservación del ta-

maño y función de la vagina son predecibles cuando esta forma de tratamiento es exitosa. La evidencia acumulada parece apoyar más investigaciones en este sentido particularmente con referencia a la selección de pacientes y la forma de administración.

Seis pacientes con neoplasia vaginal intraepitelial recibieron tratamiento con 5% Fluorouracil; cuatro pacientes con Carcinoma In Situ y dos pacientes con Displasia. Todas las pacientes respondieron en forma favorable al tratamiento. Esta serie de pacientes representan una experiencia adicional en la terapia de neoplasias intraepiteliales, utilizando la aplicación tópica de 5-FU de acuerdo con un régimen relativamente estandar. Las apreciaciones colposcópicas de la vagina durante las diferentes fases del tratamiento son mostradas y el resultado final que evidencia la eficacia de esta forma de tratamiento también.

## MATERIALES Y METODOS

Seis pacientes con citología anormal fueron diagnosticadas y tratadas en un período de dos años en el servicio de Oncología Ginecológica en el Tulane Medical Center de New Orleans, Louisiana.

Estas seis pacientes que son presentadas en este estudio tienen un historial clínico diferente, pero tienen en común cambios neoplásicos en los diferentes cortes histológicos. Ellas representan dos años de experiencia con una forma estándar de tratamiento, además de su seguimiento clínico.

Después de haber terminado con su evaluación y diagnóstico, las pacientes fueron instruidas acerca de la aplicación de crema 5% 5-FU y el uso del diafragma por cinco días consecutivos en la semana durante las seis semanas siguientes. Vaselina u otro ungüento que actuara como barrera para proteger a la piel de la vulva les fue recomendado. Quejas asociadas con el tratamiento se trataron

sintomáticamente. Biopsias durante los exámenes colposcópicos en las diferentes fases del tratamiento se tomaron. Cuatro de las pacientes revelaron carcinoma in situ y las dos restantes mostraron displasia.

## RESULTADOS

La tabla número 1 y 2 es un resumen de nuestras experiencias usando el protocolo ya mencionado.

Como se muestra en la fotografía No. 1, el epitelio vaginal comprometido y el contiguo a la lesión, mostró cambios significativos a lo largo del tratamiento.

Después de dos semanas de aplicación de 5-FU, la inflamación se hizo muy aparente y este período constituía el de mayor sintomatología durante el tratamiento (Fotografía No. 2).

Después de tres semanas sin interrupción del epitelio se desprendió y continuó haciéndolo durante las dos semanas siguientes (Fotografía No. 3).

Tabla No 1

Caso	Edad	Antes del tratamiento	Después del tratamiento
I	74	Carcinoma In Situ	Displasia Mínima (Papanicoulou reportado dentro límites normales)
II	45	Carcinoma In Situ	Epitelio Normal
III	53	Carcinoma In Situ	Epitelio Normal
IV	34	Displasia Moderada	Epitelio Normal
V	19	Displasia severa (muy sospechosa de carcinoma In Situ)	Displasia Moderada
VI	39	Carcinoma In Situ	Epitelio Normal

Tabla No. 2

Paciente	Tipo de Lesión	Razón de la Histerectomía	Intervalo de tiempo desde el primer diagnóstico de cáncer genital hasta la aparición de neoplasia vaginal
SH	Ca In Situ	Benigna	26 años
GB	Ca In Situ	Ca In Situ Cervix	3 meses
LP	Ca In Situ Displasia Moderada	Ca In Situ Cervix	9 años
JK	Displasia Moderada	Ca In Situ	5 años
SM	Displasia Severa Adenosis	No Histerectomía	
BB	Ca In Situ	Ca In Situ	4 meses



Foto No. 1



Foto No. 2



Foto No. 3



Foto No. 4

La formación de un nuevo epitelio es el hecho más sobresaliente durante la quinta semana (Fotografía No. 4).

#### DISCUSION

Una forma diferente de tratamiento usando 5-FU en carcinoma in situ y en lesiones precancerosas en la vagina fue llevado a cabo en seis de nuestras pacientes. El promedio de edad y su historia ginecológica generalmente precedida por carcinoma en el tracto genital son similares a reportes encontrados por otros investigadores. El porcentaje de éxito alcanzado fue alto y muy de acuerdo con reportes anteriores.

Esta modalidad de tratamiento es barata y sus resultados son comparables a otros métodos más agresivos como lo son la cirugía y la radioterapia. El hecho de que 5-FU solamente actúa en tejidos donde la actividad metabólica es acelera-

da hace de esta forma de tratamiento una de las de menos incomodidad para la paciente. Los tejidos normales solo presentaron mínima reacción. Al ser el sistema inmunológico en la paciente activado se le garantiza que zonas anormales que no han sido detectados van también a recibir el tratamiento. Una de las ventajas de mayor interés con esta forma de terapia es la preservación de la función en toda su extensión después de concluir el tratamiento.

La condición general del paciente no influyó en la selección de esta forma de terapia, pero no debemos olvidar que esta forma de quimioterapia debe ser considerada en casos donde otros procedimientos no son indicados.

El seguimiento de las pacientes al menos un año más tarde no mostró recurrencia y todas las citologías son reportadas dentro de límites normales.

## CONCLUSION

Una nueva modalidad de tratamiento de lesiones malignas y premalignas en seis casos se presenta como una nueva evidencia de la alta probabilidad de éxito a través de una forma sencilla y poco sintomática de terapia que ofrece beneficios no obtenidos con otra forma de tratamiento.

La probabilidad de éxito utilizando esta forma de tratamiento es de 80% que es muy comparable con los resultados obtenidos en el tratamiento de carcinoma in situ de la vulva con 5-FU. Efec-

tos sistémicos tóxicos secundarios al tratamiento no se presentaron.

La neoplasia vaginal tiene un porcentaje de recurrencia del 25% independientemente del tratamiento utilizado. Nuestra serie de pacientes aunque no presenta esta evidencia es considerada de alto riesgo y citología además de biopsia cuando sea indicado, son procedimientos indispensables en su seguimiento a largo plazo. El uso de 5-FU en el tratamiento de lesiones que recurran también muestran resultados con alta probabilidad de éxito.

## REFERENCIAS

1. SOKEL, P.W., COLLIER, R.C., JONES W.N. et al: **Relation of carcinoma in situ of the vagina to the early diagnosis of vaginal cancer.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 82: 397, 1961.
2. COPENHAVER, E.H., SALZMAN, F.A., WRIGHT, K.A.: **Carcinoma in situ of the vagina.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 89: 962, 1964.
3. FERGUSON, J.H., MACLURE, J.G.: **Intraepithelial carcinoma, dysplasia, and exfoliation of cancer cells in the vaginal mucosa.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 87: 326, 1963.
4. HUMMER, W.K., MUSSEY, E., DECKER, D.G., et al: **Carcinoma in situ of the vagina.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 108: 1109, 1970.
5. WOODRUFF, J.D., PARMLEY, T.H., JULIAN, C.G.: **Topical 5-Fluorouracil in the treatment of vaginal carcinoma in situ.** Gynecologic Oncology 3:125, 1975.
6. RUTLEDGE, F.: **Cancer of the vagina.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 97: 635, 1967.
7. BALLON, S.C.: **Colposcopy in the follow-up of women with lower genital tract or perianal carcinoma.** Journal of the Canadian Medical Association 114: 340, 1976.
8. GALLUP, D.G., MORLEY, G.W.: **Carcinoma in situ of the vagina.** Obstetrics and Gynecology 122: 352, 1975.
9. USHERWOOD, M. McD.: **Management of vaginal carcinoma after hysterectomy.** American Journal of Obstetrics and Gynecology 122: 352, 1975.
10. BOWEN-SIMPKINS, P., HULL, M. G.R.: **Intraepithelial vaginal neoplasia following immunosuppressive therapy treated with topical 5-FU.** Obstetrics and Gynecology 46: 360. 1975.
11. HULL, M.G.R., BOWEN-SIMPKINS, P., PAINTIN, D.B.: **5-FU or DNCB for non-clinical vaginal and cervical cancer.** Lancet 1: 1238, 1976.
12. HULL, M.G.R., BOWEN-SIMPKINS, P., PAINTIN, D.B.: **5-FU versus immunotherapy for non-clinical vaginal cancer.** Lancet 1: 588, 1976.

13. HULL, M.G.R., BOWEN-SIMPKINS, P. PAINTIN, D.B.: **Topical treatment of vaginal intraepithelial neoplasia.** *Obstetrics and Gynecology* 49: 382, 1977.
14. KLEIN E., HELM, H., et al: **Tumors of the skin, keratoacanthoma: Local effects of 5-Fluorouracil.** *Skin* 1: 153, 1962.
15. LITWIN, M.S., RYAN, R.F., REED, R.J., et al: **Topical chemotherapy of advanced cutaneous malignancy with 5-Fluorouracil creme.** *Journal of Surgical Oncology* 3: 351-365, 1971.
16. LITWIN, M.S., KREMENTZ, E.T., MANSELL, P.W., et al: **Topical chemotherapy of lentigo maligna with 5-Fluorouracil creme.** *Cancer* 35: 721-733, 1975.
17. LITWIN, M.S., KREMENTZ, E.T.: **Treatment of basal and squamous cancers of the nose and ear with 5-Fluorouracil creme.** *Laryngoscope* 81: 840-847, 1971.
18. MANSELL, P.W., LITWIN, M.S., ICHINOSE, H., et al: **Delayed hypersensitivity to 5-Fluorouracil following topical chemotherapy of cutaneous cancers.** *Cancer Research* 35: 360-367, 1976.
19. KRUPP, P.J., BOHM, J.W., LEE, F. Y. L., et al: **Epidermoid cancer of the vulva,** *Cancer* 26: 360-367, 1976.
20. WOODRUF, J.D., JULIAN, C., PURAY, T., et al: **The contemporary Challenge of carcinoma in situ of the vulva.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 115, 677-686, 1973.
21. CARSON, T.E., HOSKINS, W.J., WURZEL, J.F.: **Topical 5-Fluorouracil in the treatment of carcinoma in situ of the vulva.** *Obstetrics and Gynecology* 47 (Supplementary): 59-66, 1976.
22. DEAN, R.E., TAYLOR, E.S., WEISBROD, D.M., et al: **The treatment of premalignant lesions of the vulva.** *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 119: 59-68, 1974.
23. HUGHES, R.R.: **Early diagnosis and management of premalignant lesions and early invasive cancers of the vulva.** *Southern Medical Journal* 64: 1490-1492, 1971.
24. LIMMER, B.L.: **Bowen's Disease: Treatment with topical 5-Fluorouracil.** *Cutis* 16: 660-663, 1975.
25. JANSEN, G.T., DILLAHA, C.J., HONEYCUTT, W.M.: **Bowenoid conditions of the skin: Treatment with topical 5-Fluorouracil.** *Southern Medical Journal* 60: 185-188, 1967.