

Comportamiento del cáncer de vulva durante 16 años en el Instituto Nacional de Cancerología (Colombia)

Behavior of Vulvar Cancer over a 16-year Period at the National Cancer Institute (Colombia)

Mónica Medina¹, Ricardo Sánchez^{1,2}, Natascha Ortiz¹, Alexander Rodríguez³, Simón Oróstegui⁴

1 Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá, Colombia.

2 Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

3 SaludCoop, Clínica Medellín. Medellín, Colombia.

4 Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga, Colombia.

Resumen

Objetivos: Caracterizar la mortalidad en pacientes con cáncer de vulva tratadas en el Instituto Nacional de Cancerología (INC). **Materiales y métodos:** Estudio de cohorte retrospectiva en pacientes con cáncer de vulva en el INC entre 1990 y 2006. Se estimaron funciones de supervivencia (Kaplan-Meier) que se compararon con pruebas de rangos logarítmicos. **Resultados:** Se encontraron 303 pacientes con cáncer vulvar. De éstas, 190 cumplieron criterios de inclusión. La edad promedio fue 59 años ($\pm 17,4$). Los síntomas más frecuentes fueron masa (42%) y prurito (31%); los tipos histológicos más frecuentes, carcinoma escamocelular (78%) y melanoma (9%). La distribución según estadio fue: I, 14,18%; II, 27,61%; III, 44,78%; IV, 13,43%. La cirugía más frecuente fue vulvectomía radical (51%). Los tratamientos realizados fueron: sólo cirugía (55,2%), cirugía y radioterapia (18,9%), sólo radioterapia (13,6%), radioterapia y quimioterapia concomitante (7,8%), quimioterapia neoadyuvante y radioterapia (3,6%) y sólo quimioterapia (1,5%). Los esquemas quimioterapéuticos fueron 5 fluoracilo y mitomicina, y cisplatino y 5 fluoracilo. El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 345 días (0-4141). La tasa de mortalidad fue 15,95 muertes por 100.000 mujeres-día. Hubo diferencia significativa en las funciones de mortalidad según estadio FIGO ($\chi^2(3)=9,7$, $p=0,02$) y respuesta completa al tratamiento (mayor mortalidad en el grupo sin respuesta, $\chi^2(1)=27,4$, $p=0,000$). **Conclusiones:** Las variables que aportaron significativamente a la mortalidad fueron estadio FIGO, edad y sin respuesta terapéutica. Se encontró una alta frecuencia de tratamientos quirúrgicos, considerando la gran cantidad de estadios avanzados; esto va en contra de las tendencias actuales, encaminadas a utilizar más quimiorradiación.

Palabras clave: Neoplasias de vulva, pronóstico, resultado del tratamiento, mortalidad, estudios de cohortes.

Abstract

Objective: To describe patient mortality among patients with vulvar cancer at the National Cancer Institute of Colombia (INC). **Materials and Methods:** Retrospective cohort study among vulvar cancer patients at the INC from 1990-2006. Survival estimated by Kaplan-Meier; comparison with logarithmic trial rankings. **Results:** 303 patients were diagnosed with vulvar cancer, including. One hundred and ninety cases fulfilled inclusion criteria. Average age, 59 ($\pm 17,4$). Most frequent symptoms: mass (42%), itch (31%). Most frequent histological types:

Correspondencia

Ricardo Sánchez, Grupo de Ginecología, Instituto Nacional de Cancerología. Avenida 1ª No. 9 -85, Bogotá, Colombia. Teléfono: 334 0093
Correo electrónico: rsanchezpe@unal.edu.co

Fecha de recepción: 29 de septiembre de 2008. Fecha de aprobación: 13 de mayo de 2009.

squamous cell carcinoma (78%), melanoma (9%). Distribution according to stage: I, 14, 18%; II, 27, 61%; III, 44, 78%; IV, 13, 43%. Most frequent surgery, radical vulvectomy (51%). Treatments included: only surgery (55,2%); surgery and radiotherapy (18,9%); only radiotherapy (13,6%); radiotherapy and concomitant chemotherapy (7,8%); neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy (3,6%); and only chemotherapy (1,5%). Chemotherapy schemes consisted of 5 fluoracil and mitomycin; cisplatin and 5 fluoracil. Median follow-up was 345 days (0-4,141). Mortality rate was 15, 95 deaths/100,000 women/day. There was a significant difference in mortality depending upon FIGO (χ^2 (3)=9,7, $p=0,02$) and complete response to treatment (greater mortality in the non-response group, χ^2 (1)=27,4, $p=0,000$). **Conclusions:** Significant variables contributing to mortality were FIGO, age and non-therapeutic response. Surgical treatment was very frequent considering the large number of advanced cases, thus contradicting the current trend towards chemoradiation.

Key words: Vulvar neoplasms, prognosis, treatment outcome, mortality, cohort studies.

Introducción

El carcinoma primario de vulva es uno de los tumores malignos de origen ginecológico menos frecuentes, aunque se ha reportado un aumento progresivo en las últimas décadas, pues pasó del 3% al 8% de todos los tumores ginecológicos y corresponde al 0,5% de todos los tumores en la mujer (1,2). Como posibles explicaciones al incremento observado en dicha incidencia están el aumento en la expectativa de vida de la mujer y el incremento en la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano (HPV) (2,3).

Según el Anuario Estadístico 2006 del Instituto Nacional de Cancerología (INC), se presentaron 22 casos nuevos de cáncer vulvar en ese año, lo que equivale al 0,4% del total de cánceres.

En el INC se han realizado dos revisiones sobre cáncer vulvar, que fueron publicadas en la *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* en 1952 y 1970.

En la primera se estudiaron 62 casos de enero de 1935 a septiembre de 1950: 34 de estos recibieron tratamiento y 28 se consideraron como intratables o no fueron tratados. La edad más frecuente de aparición fue de los 50 a 59 años; el síntoma inicial principal fue la lesión en 31 casos (54,39%) y el prurito sólo se presentó en seis (10,53%); en cuanto a los resultados de tratamiento, de 34 pacientes tratadas, 9 (26,47%) vivían, 11 (32,35%) se perdieron del seguimiento y 14 (41,18%) murieron (4).

En el otro estudio se revisó un periodo de 33 años, en el que ubicaron 181 pacientes y se reportó

que el cáncer de vulva correspondía al 0,48% del total de cánceres y al 1,66% del total de cánceres ginecológicos; además, era más frecuente que la paciente tuviera entre 40 y 69 años (67,7%). El síntoma más frecuentemente reportado fue prurito, y en la variedad histológica el 80% correspondió a carcinomas epidermoides. Los tratamientos realizados fueron radioterapia, radiopunción y cirugía. Solo se trató a 102 pacientes, de las cuales el 63,7% lo fueron con cirugía (5).

Dados los pocos antecedentes de investigaciones sobre esta patología en nuestro país, planteamos un estudio que tuvo como objetivo caracterizar la mortalidad en pacientes con cáncer de vulva tratadas en el INC entre enero de 1990 y octubre de 2006, teniendo en cuenta la disponibilidad de registros durante este período. Este estudio propone tomar medidas más precisas sobre tasas de incidencia de mortalidad, así como caracterizar variables sociodemográficas, de estadificación clínica, tipo histológico y tipos de tratamiento administrados.

Materiales y métodos

Se planteó un estudio observacional, analítico, de cohorte retrospectiva, en una población de estudio conformada por pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva, que hubieran asistido al INC entre 1990 y 2006. Como criterios de inclusión se plantearon los siguientes: i) diagnóstico confirmado con histología, ii) haber asistido al INC entre enero de 1990 y octubre de 2006, y iii) haber recibido tratamiento en

el INC. Como criterios de exclusión se plantearon la no disponibilidad de registro de historia clínica en el INC y no tener seguimiento en esa institución.

El primer paso para la recolección de datos fue obtener los números de historia clínica en la oficina de registro del INC. Posteriormente se ubicaron las historias clínicas en el archivo de la institución y se efectuó una revisión individual de cada una de ellas, para verificar los criterios de elegibilidad y obtener los datos, los cuales fueron consignados en un formato diseñado específicamente para el presente estudio.

Para cada paciente incluida en el estudio se revisaron los registros médicos buscando medir las diferentes variables demográficas, clínicas, histopatológicas y de tratamiento consideradas en el diseño de la investigación. A las pacientes se les efectuó un seguimiento de período abierto; en los casos en los que se registraba muerte se consignó la fecha del evento como punto final. En los casos donde perdía el seguimiento se consignaba la fecha del último control como punto final, y se asumían estos casos como censuras a la derecha de tipo aleatorio. Posteriormente se grabó la información en una base de datos diseñada en formato Access®, finalmente, se exportó la información a un programa estadístico, donde se efectuó el análisis de los datos.

Para el análisis estadístico se recurrió a métodos descriptivos utilizando medidas de frecuencia o de tendencia central (medias o medianas), junto con sus respectivos indicadores de dispersión, dependiendo de las características de las variables. Debido al frecuente hallazgo de valores faltantes derivados de la pobre calidad de los registros, se presentaron los datos en términos de frecuencias relativas en lugar de absolutas. Se tomó como tiempo en riesgo para evaluar mortalidad el transcurrido entre fin de tratamiento y la muerte o la censura de la paciente por pérdida de seguimiento.

La frecuencia de mortalidad fue estimada en términos de tasas de incidencia, junto con sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Adicionalmente, se estimaron funciones de supervivencia con métodos de Kaplan-Meier y se compararon estas funciones, según los estratos generados por las variables de interés, utilizando pruebas de rangos logarítmicos.

Para los casos de pruebas de hipótesis se utilizó un nivel de significación del 5%. El análisis estadístico se efectuó con el programa STATA versión 9.2.

Resultados

Al revisar el registro de historias clínicas del INC se encontraron 303 pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva entre enero de 1990 y octubre de 2006. De las 303 historias revisadas, 190 cumplieron los criterios de elegibilidad (se excluyó a 21 pacientes porque asistieron solo a una consulta en el INC, y 92 debido a que no tenían los datos completos o no tuvieron seguimiento en la institución donde se efectuó el estudio).

El promedio de edad fue 59,5 años ($ds=17,4$; el 48,1% fue mayor de 60 años) y las patologías asociadas más comúnmente fueron hipertensión arterial (16,32%) y diabetes (8,1%). El 70% eran mujeres postmenopáusicas y en el 50% de las pacientes el primer coito fue antes de los 18 años.

En cuanto a los síntomas producidos por la neoplasia, el más frecuente fue masa (42%), seguido de prurito (31%), dolor (5%) y secreción (4,4%). El compromiso del clítoris se vio en el 21% de los casos y el tamaño tumoral fue mayor de 2 cm en el 64,7% de las pacientes. Los tipos histológicos más frecuentes fueron: carcinoma escamocelular (77,9%), seguido por melanoma (8,9%), carcinoma basocelular (2,8%) y sarcoma (1,6%). El tipo de lesión más frecuente al examen físico fue masa, en el 75% de los casos, y lesión ulcerativa, en el 12,3%.

La distribución según el estadio fue I: 14,2%, II: 27,6%, III: 44,8% y IV: 13,4%. Solo el 8,4% de las pacientes presentó algún tipo de patología de cuello uterino premaligna, distribuida así: NIC I: 2,6%; NIC II: 5,2%; NIC III: 6%.

En cuanto al tratamiento se encontró lo siguiente: el 55,3% de las pacientes fue manejado con solo cirugía, el 19% tuvo cirugía más radioterapia, el 13,7% recibió cirugía más radioterapia, el 7,9% se manejó con radioterapia y quimioterapia concomitante, el 3,7% se trató con quimioterapia neoadyuvante más radioterapia y el 1,6% fueron manejado únicamente con quimioterapia. En total se realizó

algún tipo de cirugía al 84,7% de las pacientes (los tipos de cirugía realizados se muestran en la Tabla 1; la más frecuente fue la vulvectomía radical). Al 28% se les realizó linfadenectomía inguinal. El compromiso de los bordes de sección se presentó en el 18,4%. El 10,8% de las pacientes presentó recurrencia.

Tabla 1. Tipos de cirugía realizados

Tipo de cirugía	Nº	%
Vulvectomía radical	73	51
Resección local	26	18
Vulvectomía superficial	19	13
Vulvectomía simple	18	12
Cirugía higiénica	1	0.7

La respuesta al tratamiento se consideró como completa en el 67,8% de los casos; hubo persistencia en el 31,7% de las pacientes, y progresión, en el 0,6%.

En relación con la mortalidad, hubo 21 eventos dentro de un total de 131.658,5 días-paciente, lo que representa una tasa de mortalidad de 1,6 muertes por 10.000 días-paciente (IC 95%: 1 a 2,4), equivalente a 0,6 muertes por año-paciente. El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 345 días (rango de 1 a 4.141 días). La función de supervivencia para la cohorte se presenta en la Figura 1. El tiempo de seguimiento tuvo una mediana de 345 días (rango 0 a 4.141 días).

Al comparar las funciones de supervivencia de los estratos generados por las variables *tamaño tumoral*, *tipo histológico*, *compromiso de bordes de resección*, *edad mayor de 60 años*, *FIGO* y *respuesta al tratamiento*, se encontró que solo hubo diferencias significativas entre estas tres últimas (véase Tabla 2). Para la variable FIGO el test de tendencias resultó significativo, lo cual indica que a mayor estadio FIGO menor probabilidad de supervivencia ($\chi^2(1)=9,10$ $pr>\chi^2(1)=0,0026$).

La estimación de razones de peligro mostró que edades y estadios avanzados son factores de riesgo para la mortalidad, mientras que la respuesta al tratamiento es un factor protector (véase Tabla 2). Las figuras 2 a 4 ilustran las funciones de supervivencia para cada uno de los estratos de las variables que mostraron diferencias significativas.

Discusión

El cáncer vulvar generalmente se presenta en pacientes de edad avanzada, y se asocia con hipertensión arterial y diabetes, por ser estas enfermedades concurrentes en el grupo de edad involucrado, más que ser un factor patogénico. Esto se refleja en el hallazgo del presente estudio, en el cual la patología asociada más frecuentemente fue la hipertensión arterial (6). La demora en el diagnóstico del cáncer vulvar es común debido al retardo de la paciente para consultar y a la demora por parte del médico en tomar la biopsia (7), y aunque rápidamente da síntomas y es visible, más de la tercera parte se diagnostica en estadios avanzados (8).

Tabla 2. Incidencia de mortalidad para FIGO, respuesta al tratamiento y edad

Nombre de la variable	Tasa de incidencia por 10.000 días-paciente	Razones de peligro (IC 95%)
FIGO*	I	0
	II	0,5
	III	2,7
	IV	3,8
Respuesta al tratamiento **	No	10
	Sí	0,8
Edad (años)***	< 60	0,5
	60 y más	4

* Prueba de rangos logarítmicos, $\chi^2(3) = 9,7$ $p=0,002$

** Prueba de rangos logarítmicos, $\chi^2(2) = 27,38$ $p=0,000$

*** Prueba de rangos logarítmicos, $\chi^2(2) = 12,6$ $p=0,000$

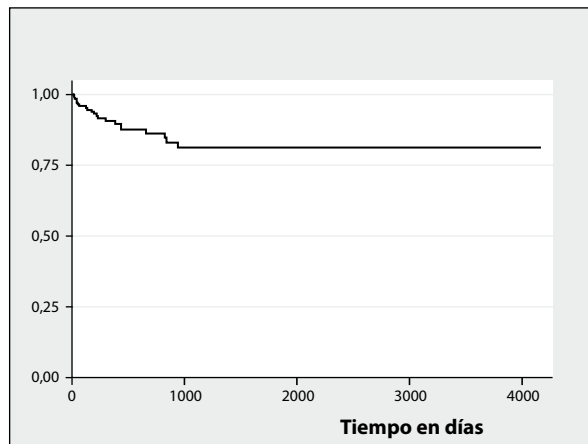


Figura 1. Función de supervivencia general

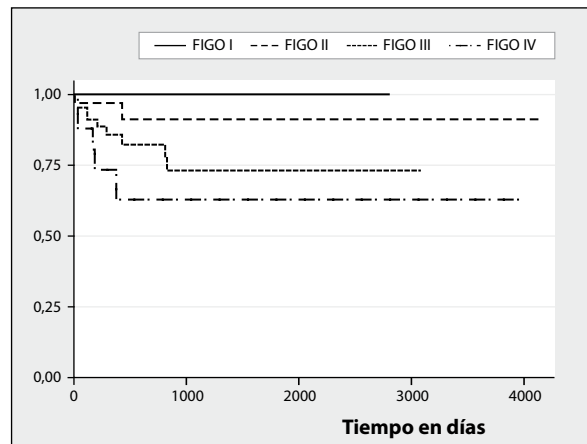


Figura 2. Función de supervivencia según FIGO

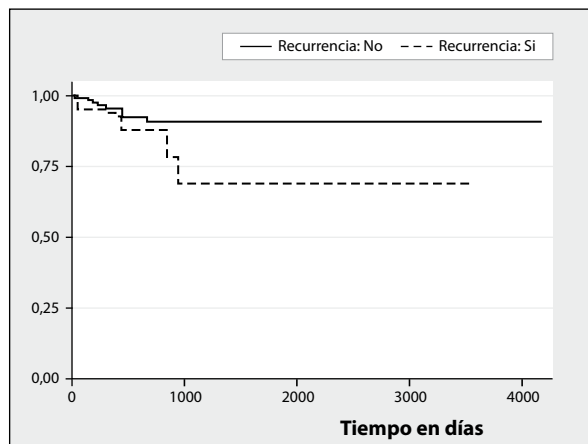


Figura 3. Función de supervivencia según recurrencia

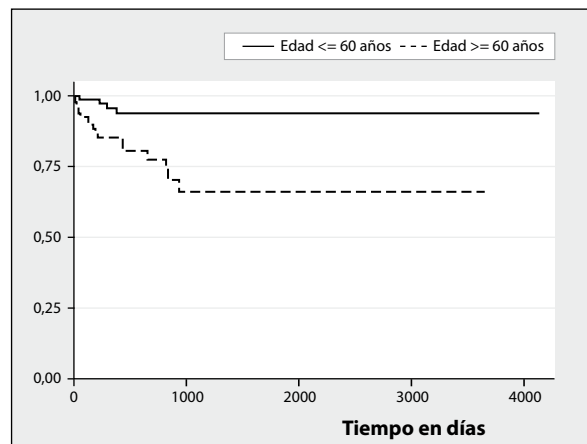


Figura 4. Función de supervivencia según edad

En la literatura médica se ha descrito el prurito como el síntoma más frecuente en el carcinoma de vulva (9). En el estudio nuestro, el síntoma más frecuente fue masa, seguido de prurito. Probablemente, este hallazgo se deba a la característica de esta cohorte, relacionada con la frecuencia de estadios avanzados.

Al revisar las historias se encontró que solo 116 tenían información relacionada con patología de cuello uterino, y de estas, el 84% no se asoció con antecedente de NIC.

En un número importante de casos la lesión comprometía el clítoris, lo cual se debe tener en cuenta, porque al ser la lesión bilateral o si hay compromiso del clítoris la linfadenectomía debería ser bilateral. Uno de los nuevos desarrollos en la evaluación de los

ganglios inguinales es el estudio de ganglio centinela (10), metodología que permite evitar una disección completa de esa zona linfática, y así disminuye la morbilidad generada por este procedimiento.

Dicha metodología aparece como una alternativa prometedora en casos de estadios tempranos, aunque todavía no existe un consenso claro para su práctica (11): hay que tener en cuenta que muestra algunas limitaciones, como, por ejemplo, en casos de tipos escamocelulares situados en línea media vulvar (12). Sin embargo, hay optimismo sobre esta técnica, con la cual se espera obtener tasas mayores de detección a costa de una menor morbilidad relacionada con linfadenectomía (13). Interesantemente, se ha reportado que esta técnica, a pesar de reducir la morbilidad asociada a otros procedimientos más invasivos, no modifica de manera importante la

calidad de vida de las pacientes (14). En el INC se está implementando esta técnica y se han realizado 10 casos hasta el 2007.

Algunas características de esta cohorte (edad, tipo histológico, estadio FIGO) corresponden a lo descrito en la literatura como factores de riesgo para este tipo de patología (15).

Se encontró una alta frecuencia de tratamiento quirúrgico en esta cohorte, lo cual puede estar reflejando la alta frecuencia de estadios avanzados. Esto iría en contra de las tendencias actuales, encaminadas a utilizar más quimiorradiación y menos cirugía, especialmente en mujeres mayores con comorbilidad, en las cuales la intervención quirúrgica tiende a presentar resultados menos eficaces (16).

La frecuencia de mortalidad encontrada en este estudio es equiparable a la reportada en estadios avanzados por otros investigadores en países desarrollados (17,18). Los factores pronósticos descritos en la literatura para el cáncer vulvar son estadio FIGO, tamaño tumoral, profundidad de la invasión, invasión linfovascular y metástasis a ganglios. En esta cohorte, el estadio clínico, la respuesta al tratamiento y la edad (pacientes mayores de 60 años) fueron las únicas variables relacionadas con mayor riesgo de mortalidad (19-21).

El presente estudio tuvo limitaciones relacionadas con el hecho de ser un trabajo retrospectivo, basado exclusivamente en registros institucionales: hubo importantes dificultades para obtener los datos completos y, por otro lado, al ser el instituto un centro de referencia de todo el país, muchas pacientes de diferentes partes del país asistieron para su tratamiento, pero no regresaron para seguimiento, lo cual pudo haber generado sesgos al producirse un número importante de censuras, cuya naturaleza no informativa no pudo verificarse.

Por otro lado, vale la pena destacar que desenlaces tan importantes como la calidad de vida, que son tan importantes en este tipo de pacientes, no se miden en la práctica clínica habitual (22).

Dadas las anteriores limitaciones, sería recomendable efectuar estudios prospectivos. Sin embargo, considerando que es una patología infrecuente, una

alternativa más adecuada sería asegurar una mejor calidad de los registros institucionales, o asegurar métodos que faciliten el seguimiento de las pacientes, independientemente de la institución donde sean atendidas.

Conclusiones

Con este estudio se reporta el primer dato de incidencia de mortalidad en Colombia para este tipo de tumores.

Las variables demográficas y clínicas de pacientes con cáncer de vulva coinciden con otros reportes.

Las variables que se relacionaron significativamente como factores de riesgo de mortalidad fueron el estadio FIGO (a mayor estadio mayor riesgo de mortalidad), la no respuesta al tratamiento y la edad (mayor mortalidad en las pacientes mayores de 60 años).

Referencias

1. Van der Velden J, Van Lindert ACM, Gimbrere CFH, Gimbrere CH, Oosting H, Heintz AP. Epidemiologic data on vulvar cancer: Comparison of hospital with population-based data. *Gynecol Oncol*. 1996;62(3):379-83.
2. Ghurani GB, Penhalver MA. An update on vulvar cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;185(2): 294-9.
3. Mitchell M, Prasad C, Silva E, Rutledge FN, McArthur MC, Crum CP. Second genital primary squamous neoplasms in vulvar carcinoma: viral and histopathologic correlates. *Obstet Gynecol*. 1993;81(1):13-8.
4. Orjuela R, Lopez Escobar G. Tumores malignos de la vulva. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 1952;3(1):9-39.
5. Duarte A, Gaitán, Palau M. Cáncer de la vulva a propósito de 181 historias del Instituto Nacional de Cancerología. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 1970;21(3):233-48.
6. Anastasiadis P, Skaphida P, Koutlaki N, Boli A, Galazios G, Liberis V. Trends in epidemiology of preinvasive and invasive vulvar neoplasias 13 year retrospective analysis in Thrace, Greece. *Arch Gynecol Obstet*. 2000;264(2):74-9.
7. Coleman RL, Santoso JT. Vulvar carcinoma. *Curr Treat Options Oncol*. 2000;1(2):177-90.
8. Tying S. Vulvar squamous cell carcinoma: Guidelines for early diagnosis and treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 2003;189(3 Suppl):S17-23.
9. Malfetano J. Cáncer de vulva. 2 ed. En: Piver MS (editor). *Oncología ginecológica*. Madrid: Marban; 2000. p. 215-244.

10. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(6):884-9.
11. Douay-Hauser N, Akerman G, Tulpin L, Morel O, Malartic C, Desfeux P, et al. Sentinel node biopsy in vulvar cancer. *Bull Cancer*. 2008;95(7):701-6.
12. Hampl M, Hantschmann P, Michels W, Hillemanns P. Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany. *Gynecol Oncol*. 2008;111(2):282-8.
13. Frumovitz M, Levenback CF. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in vulvar, vaginal, and cervical cancers. *Oncology (Williston Park)*. 2008;22(5):529-36; discussion 538-9, 542-3.
14. Oonk MH, van Os MA, de Bock GH, de Hullu JA, Ansink AC, van der Zee AG. A comparison of quality of life between vulvar cancer patients after sentinel lymph node procedure only and inguinofemoral lymphadenectomy. *Gynecol Oncol*. 2009;113(3):301-5. Epub 2009 Mar 17.
15. Stroup AM, Harlan LC, Trimble EL. Demographic, clinical and treatment trends among women diagnosed with vulvar cancer in the United States. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):577-83.
16. Landrum LM, Skaggs v, Gould N, Walker JL, McMeekin DS. Comparison of outcome measures in patients with advanced squamous cell carcinoma of the vulva treated with surgery or primary chemoradiation. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):584-90.
17. Gusberg SB, Runowicz CD. Gynecologic cancers. In: Holleb AI, Fink DJE, Murphy GP (editors). *Textbook of clinical oncology*. Atlanta: American Cancer Society; 1991. p. 481-97.
18. Hopkins MP, Nemunaitis-Keller J. Carcinoma of the vulva. *Ostet Gynecol Clin North Am*. 2001;28(4):791-804.
19. Stehman F, Look K. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 2006;107(3):719-33.
20. Mc Millan HM, Martin F, Walsh TA, Boyd WD, Coughlan BM. Vulval cancer, 1992-2002 audit--multidisciplinary care and prognostic factors. *Ir Med J*. 2006;99(8):234-6.
21. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, Solima E, Zanaboni F, Vecchio F. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2006;102(2):333-7.
22. Whitcomb BP. Gynecologic malignancies. *Surg Clin North Am*. 2008;88(2):301-17.