

Análisis de sobrevida en pacientes con diagnóstico de Cáncer de Vulva en el Instituto Nacional del Cáncer

MARCELA CÁRCAMO I.^{1,3}, JUAN JOSÉ ORELLANA C.²,
PATRICIO GAYÁN P.¹, M^a TERESA VALENZUELA B.³

Survival of patients with vulvar cancer

Background: Vulvar cancer corresponds to 3 to 5% of all female reproductive tract malignancies. Therefore it is classified as a low frequency disease. **Aim:** To estimate overall and conditional survival one and two years after diagnosing women with vulvar cancer. **Material and Methods:** Retrospective cohort study. The patient database of an oncological hospital was revised and patients with vulvar cancer diagnosed between 1997 and 2006 were selected. The clinical records of these women were reviewed. **Results:** Eighty six women aged 32 to 92 years, were identified. Eighty percent had a squamous carcinoma, 46% were in stage III, 48% received incomplete treatment, 40% consulted due to the presence of a vulvar mass and 18% had lesions in labia majora or minora. Overall five years survival at 5 years was 41.8%. There were statistically significant differences in survival depending on the initial stage of cancer ($p = 0.02$). Five year conditional survival, one and two years after the diagnosis, was 59 and 79%, respectively. **Conclusions:** Five years overall survival of these group of women with vulvar cancer was 41.8%. The figures increased to 59 and 79% in patients who had survived one and two years after the diagnosis. The stage of the lesion and the initial survival are survival prognostic factors for vulvar cancer. (Rev Med Chile 2010; 138: 723-728).

Key words: Carcinoma, squamous cell; Survival; Vulvar neoplasms.

¹Unidad de Investigación, Instituto Nacional del Cáncer.

²Capacitación, Investigación y Gestión para la Salud Basada en Evidencias CIGES, Universidad de la Frontera.

Temuco

³Departamento de Salud Pública y Epidemiología, Universidad de los Andes, Santiago de Chile.

Recibido el 30 de marzo de 2009, aceptado el 5 de mayo de 2010.

Correspondencia a:
Marcela Cárcamo Ibaceta.
Avda. Profesor Zañartu 1010,
Independencia, Santiago.
Teléfonos:
(02) 5757157 - 5757156
E-mail: marcelacarcamoi@gmail.com

El cáncer de vulva corresponde a una patología de baja frecuencia^{1,2} que da cuenta de entre el 3 al 5% del total de las neoplasias malignas en el aparato reproductor femenino.

En el año 2009 aproximadamente 3.580 mujeres estadounidenses desarrollaron cáncer de vulva y 900 de ellas murieron por la misma causa³. Se presenta con mayor frecuencia en mujeres entre los 65 y 75 años, aunque también puede presentarse en mujeres jóvenes. El 90% de estos tumores son de histología escamosa².

La causa de esta neoplasia es aún desconocida. Diferentes publicaciones reportan que ésta se desarrolla a partir de distrofias vulvares¹. También se le han asociado factores médicos no específicos tales como hipertensión, diabetes mellitus y la

obesidad, ya que estas patologías coexisten en el 25% de las pacientes con este tipo de cáncer. Sin embargo, no son considerados como factores de riesgo independientes².

El pronóstico para el cáncer de vulva es favorable en etapas iniciales. La sobrevida global a 5 años es de 70% y está directamente correlacionada con el estadio de la enfermedad y el estado linfonodal³.

Para esta patología los tratamientos estándares son la cirugía, radioterapia y/o quimioterapia, dependiendo del estadio del cáncer. Adicionalmente, existen ensayos clínicos que evalúan constantemente nuevas terapias de intervención a los pacientes³.

Una limitación clínica en la estimación de la sobrevida en pacientes con cáncer, es que ésta es

estimada en tiempos globales, generalmente a 5 años. Ello, a menudo desalienta y no necesariamente representa la expectativa de vida real para los pacientes que ya han sobrevivido un período de tiempo luego de completado su tratamiento. Los pacientes que han sobrevivido un tiempo después del diagnóstico tienen una probabilidad distinta de vivir a medida que el seguimiento avanza. Debido a ello, surge el concepto de sobrevida condicional (SC), el cual se define como la probabilidad de que un paciente que ha sobrevivido durante un período determinado, viva en otro intervalo de tiempo fijo⁴.

Para todos estos pacientes que sean sometidos a algún tipo de terapia, según el estadio, el pronóstico puede ser mejorado sustancialmente⁵. En la literatura existen varios artículos que muestran los diferentes modelos de SC, como por ejemplo, en cánceres del Sistema Nervioso Central (SNC)⁶⁻⁸, cabeza y cuello⁸, mama¹⁰⁻¹⁴, pulmón¹⁵⁻¹⁷, entre otros.

El objetivo de este estudio es estimar la sobrevida global y condicional, a uno y dos años, en pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva en el Instituto Nacional del Cáncer (INC), de Santiago de Chile.

Material y Método

Se realizó un estudio analítico observacional de cohorte retrospectiva.

Se analizó la base de datos que incluye a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva atendidas en el INC entre el período 1997-2006. Estas pacientes fueron seleccionadas a través del Software de Seguimiento INC utilizando criterios de búsqueda por diagnóstico y período a estudiar. Se efectuó una actualización de datos de todas las pacientes de esta cohorte. La fecha y causa de muerte se obtuvieron del certificado de defunción otorgado por el Registro Civil.

Se incluyeron a todas aquellas pacientes con cáncer de vulva ingresadas al INC, con confirmación diagnóstica, mediante biopsia, sin límite de edad ni etapa, que hayan recibido tratamiento completo e incompleto en esta institución. El tratamiento otorgado fue según la etapa del cáncer en la que se encontraban las pacientes:

- I; resección local amplia radical con borde libre de tumor macroscópico de 2 cm, con disección inguinal superficial del lado correspondiente a la lesión o, en algunos casos, bilateral.

- II: disección radical vulvar, con disección inguinal superficial y profunda bilateral. Márgenes libres de tumor menores a 8 mm, grosor del tumor mayor de 5 mm o presencia de invasión del espacio linfovascular, fue indicada radioterapia adyuvante.
- III: las alternativas de tratamiento fueron vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal superficial y profunda. Radioterapia inguinal adyuvante cuando hubo 2 o más linfonodos (+), radioterapia pélvica adyuvante cuando los ganglios inguinales profundos fueron (+). Se indicó radioterapia a región vulvar en caso de tumor central de gran tamaño, grosor tumoral de más de 5 mm y márgenes quirúrgicos cercanos (menos de 8 mm). En casos de enfermedad localmente avanzada, se indicó radio-quimioterapia concomitante con el fin de lograr la resecabilidad.

En pacientes que, por extensión de su enfermedad o por el estado general del mismo, no fueron candidatas a cirugía radical, recibieron radioterapia con quimioterapia concomitante.

- IV: vulvectomía radical y exenteración pélvica, vulvectomía radical más radioterapia, radioterapia neoadyuvante (quimioterapia concomitante) seguida de cirugía radical, radioterapia con quimioterapia concomitante en pacientes que, por extensión de su enfermedad o por el estado general del mismo, no fueron candidatas a cirugía radical.

Como criterios de exclusión se consideraron a las pacientes portadoras de un segundo primario.

Estadística

Las variables que se consideraron para el análisis fueron edad, etapa, histología, tratamiento recibido, motivo de consulta, linfonodos, metástasis, ubicación y tratamiento recibido. La base de datos fue construida en una planilla Excel y analizada en el *software* estadístico Stata 10.

El análisis comprendió la descripción del grupo en estudio con herramientas de estadística descriptiva y el cumplimiento de los objetivos en forma descriptiva e inferencial, asumiendo que la muestra corresponde a una muestra en el tiempo de una población de referencia mayor. Para el cálculo del tiempo de la sobrevida, se tomó como fecha de inicio el día en que las pacientes fueron evaluadas por el comité de ginecología que condujo al diagnóstico de cáncer a la vulva y como

fecha de término se consideró el día de la muerte de la paciente por causa del cáncer o la censura, mediante el certificado de defunción o la pérdida de seguimiento al finalizar el estudio.

La sobrevida fue estimada por el método de Kaplan Meier y se usó el método log-rank para la comparación global de la sobrevida. El cálculo de sobrevida condicional (CS) se efectuó mediante la siguiente fórmula:

$$CS(y|x) = S(x+y) / S(x)$$

dónde:

CS (x+y) = Probabilidad de vivir adicionalmente "y" años.

S (x+y) = Probabilidad de sobrevivir más allá del tiempo x+y

S (x) = Probabilidad de sobrevivir más allá del tiempo x

Resultados

Se realizó el análisis en una cohorte de 86 pacientes. El promedio de edad fue de 67,8 años, con una mediana de 70 años (rango 32-92) (Tabla 1).

El 80,2% (69 pacientes) presentó histología escamosa y el 46,5% (40 pacientes) se encontró en etapa (TNM) III. El 48% de ellas recibió tratamiento incompleto y 32% completo. De 3 pacientes no se obtuvo información del tipo de tratamiento realizado. Las principales razones de tratamientos incompletos se debieron a abandonos y/o traslados a otros centros.

El motivo de consulta más frecuente fue la presencia de masa vulvar (39,5%), seguido de prurito (13,9%). La ubicación predominante del tumor fue labio mayor y menor, con 17,65%. El promedio de linfonodos comprometidos fue de 1 (DE \pm 0,81). El 91,8% de las pacientes no presentó metástasis al momento de ingreso al estudio.

La mediana de seguimiento fue de 1,4 años (rango 0,2-9,9 años). La sobrevida global a 5 años, fue de 41,8% (Figura 1). La mediana de sobrevida fue de 3,3 años.

Para las etapas IA, IB, II, III, IVA y IVB, la sobrevida global fue de 100%, 100%, 62,80%, 37,71%, 17,05% y 37,50%, respectivamente (Figura 2). Para aquellas pacientes con etapas no registradas, la sobrevida alcanzó el 100%. Se estableció diferencia

Tabla 1. Características generales de la cohorte de pacientes con cáncer de vulva

Características		n = 86	Porcentaje (%)
Edad (años)	Media	67,83	
	Mediana	70	
	Rango (mín-máx)	32 - 92	
IMC	Media	28,48	
	Mediana	27,55	
	Rango (mín-máx)	17,3 - 45,9	
Etapa (TNM)	Sin registro	3	3,49
	IA	1	1,16
	IB	1	1,16
	II	19	22,09
	III	40	46,51
	IVA	18	20,93
	IVB	4	4,65
Histología	Sin registro	2	2,33
	Escamoso	69	80,23
	Melanoma	7	8,14
	Adenocarcinoma	4	4,65
	Sarcoma	3	3,49
	Células claras	1	1,16

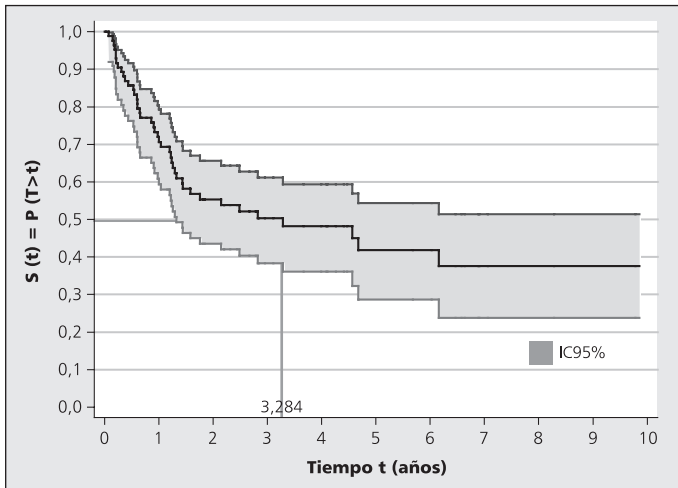


Figura 1. Sobrevida estimada por Kaplan-Meier en 86 pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva.

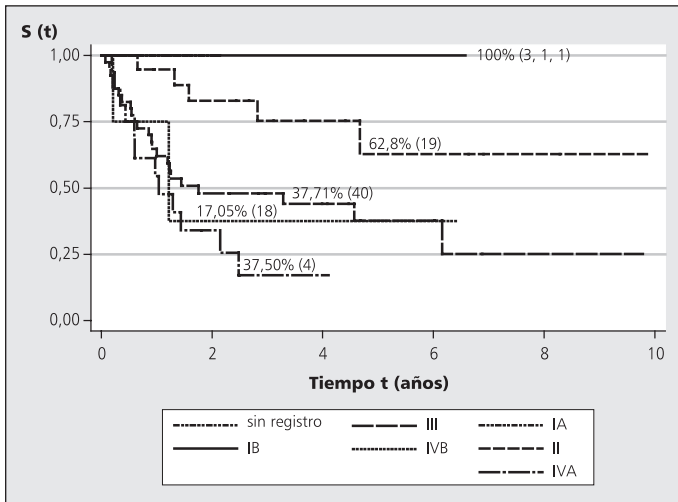


Figura 2. Análisis de sobrevida estimada en los 86 pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva según etapa del cáncer.

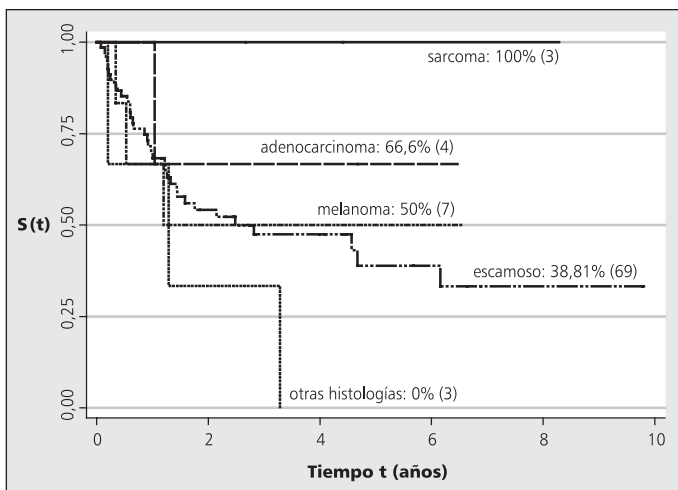


Figura 3. Análisis de sobrevida estimada en los 86 pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva, por histología.

Tabla 2. Resumen del tiempo en años del seguimiento de pacientes con cáncer de vulva

Estado vital	Número	Tiempo (años)			
		Promedio	Mediana	Mínimo	Máximo
Vivo	44	157,029	2,8985	0,024	9,86
Muerto	42	52,605	0,9095	0,071	6,161

Tabla 3. Cálculo de la supervivencia condicional de las pacientes con cáncer de vulva tratadas en el INC

Tiempo t (años)	St = P (T > t)	CS (T / x) = S (T+x)/S (x)			
		CS (T/1)	CS (T/2)	CS (T/3)	CS (T/4)
1	0,706	1,000	1,000	1,000	1,000
2	0,554	0,713	1,000	1,000	1,000
3	0,503	0,683	0,755	1,000	1,000
4	0,482	0,592	0,831	0,747	1,000
5	0,418	0,592	0,780	0,780	0,780
6	0,418	0,533	0,900	0,900	
7	0,376	0,533	0,900		
8	0,376	0,533			
9	0,376				

estadísticamente significativa, según la etapa del cáncer ($p = 0,003$).

La supervivencia a 5 años de los cánceres de vulva, de acuerdo a la histología, fue la siguiente: escamosa, 38,81%, melanoma, 50%, sarcoma 100%, adenocarcinoma, 66,67% y otras histologías 0% (Figura 3). No existe diferencia estadísticamente significativa, según histología ($p = 0,22$).

La supervivencia global a 5 años para el tratamiento efectuado fue de 57,4% para las que recibieron tratamiento completo y de 21% para las tratadas incompletamente.

La estimación de la supervivencia condicional en los 86 casos, se muestra en la Tabla 3. La supervivencia a 5 años condicional a un año y dos años del diagnóstico del cáncer fue 59% y 79% respectivamente.

Discusión

El cáncer de vulva corresponde entre el 3 y 5% de las neoplasias malignas en el aparato reproductor femenino, catalogándola como una patología de baja frecuencia.

El cáncer de vulva es una patología de buen pronóstico si se diagnostica en etapas tempranas. De acuerdo a los resultados obtenidos en este estudio, el 67,4% de las pacientes estudiadas fueron diagnosticadas en etapas avanzadas (III y IV), relacionadas con porcentajes de supervivencia bajos, con diferencias estadísticamente significativas. En relación a este punto, existen diferentes condiciones socioeconómicas y factores pronósticos asociados descritos que hacen que el diagnóstico sea tardío^{5,11,14,15}.

La principal histología de las pacientes de este estudio, es de tipo escamosa (80,2%), resultado similar a lo reportado en la literatura². La supervivencia global para esta histología fue de 38,81%. Para sarcoma y células claras, la supervivencia fue de 100% y 0% respectivamente, esto se explica por el bajo número de pacientes para cada uno de estas categorías.

Una limitación clínica es que la estimación de la supervivencia en pacientes con cáncer es estimada en tiempos globales, generalmente a 5 años. Ello a menudo desalienta y no necesariamente es pertinente para los pacientes que ya han sobre-

vivido un período de tiempo al período inicial de tratamiento. Es así, como pacientes que han sobrevivido un tiempo después del diagnóstico, tienen una probabilidad distinta de vivir, a medida que el seguimiento avanza a partir del diagnóstico³.

Por último, se pudo concluir que la sobrevida global de los primeros 5 años, tiene un comportamiento descendente, para posteriormente estabilizarse. La etapa del cáncer se comporta como factor pronóstico en esta cohorte de pacientes.

La sobrevida condicional es de gran utilidad clínica. Permite dar una valiosa información a las pacientes acerca del pronóstico de sobrevida en la medida que avanza el tiempo de seguimiento. En este estudio las pacientes que ya han sobrevivido los dos primeros años, prolongan su expectativa de sobrevida sustancialmente (37,6% a 90,0%).

Referencias

1. Canavan TP, Cohen D. Vulvar Cancer. *American Family Physician* 2002; 66: 1269-74.
2. Creasman W, Linn J, Menck H. The National Cancer Data Base Report on Early Stage Invasive Vulvar Carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 505-13.
3. National Cancer Institute. Vulvar Cancer Treatment. Disponible en: <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/vulvar/HealthProfessional/page5>. Consultado el 14 de Septiembre 2009.
4. Choi M, Fuller CD, Thomas CR, Wang SW. Conditional Survival in ovarian cancer: Results of SEER dataset 1988-2001. *Gynecologic Oncology* 2008; 109: 203-9.
5. Kato I, Severson RK, Schwartz AG. Conditional median survival of patients with advanced carcinoma: surveillance, epidemiology, and end results data. *Cancer* 2001; 02: 2211-9.
6. Davis FG, McCarthy BJ, Freels S, Kupelian V, Bondy ML. The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors: surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data. *Cancer* 1999; 85: 485-91.
7. Hwang SL, Yang YH, Lieu AS, Chuang MC, Chang SJ, Chang YY, et al. The conditional survival statistics for survivors with primary supratentorial astrocytic tumors. *J Neurooncol* 2000; 50: 257-64.
8. Lin CL, Lieu AS, Lee KS, Yang YH, Kuo TH, Hung MH, et al. The conditional probabilities of survival in patients with anaplastic astrocytoma or glioblastoma multiforme. *Surg Neurol* 2003; 60: 402-6 discussion 406.
9. Fuller CD, Wang SJ, Thomas Jr CR, Hoffman HT, Weber RS, Rosenthal DI. Conditional survival in head and neck squamous cell carcinoma: results from the SEER dataset 1973-1998. *Cancer* 2007; 109: 1331-43.
10. Henson DE, Ries LA, Carriaga MT. Conditional survival of 56,268 patients with breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 237-42.
11. Meng L, Maskarinec G, Lee J. Ethnicity and conditional breast cancer survival in Hawaii. *J Clin Epidemiol* 1997; 50: 1289-96.
12. Christensen LH, Engholm G, Ceberg J, Hein S, Perfekt R, Tange UB, et al. Can the survival difference between breast cancer patients in Denmark and Sweden 1989 and 1994 be explained by patho-anatomical variables? -A population-based study. *Eur J Cancer* 2004; 40: 1233-43.
13. Wang SJ, Luh JY, Fuller CD, Thomas CR. Impact of ethnicity on conditional survival of breast cancer patients: analysis from the SEER database. 28th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8, 2005, San Antonio, TX.
14. Wang SJ, Luh JY, Fuller CD, Thomas CR. Geographic variation in conditional survival for breast cancer patients: a SEER database analysis. 29th Annual San Antonio Breast Cancer Symposium; December 8, 2006, San Antonio, TX.
15. Merrill RM, Henson DE, Barnes M. Conditional survival among patients with carcinoma of the lung. *Chest* 1999; 116: 697-703.
16. Skuladottir H, Olsen JH. Conditional survival of patients with the four major histologic subgroups of lung cancer in Denmark. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3035-40.
17. Wang SJ, Fuller CD, Thomas Jr CR. Ethnic disparities in conditional survival of patients with non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2007; 2: 180-90.