



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**SOBREVIDA DE LAS PACIENTES CON CÁNCER DE
VULVA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS ENTRE LOS AÑOS
2018 Y 2020**

SURVIVAL IN PATIENTS WITH VULVAR CANCER IN
NATIONAL INSTITUTE OF NEOPLASTIC DISEASES FROM
2018 TO 2020

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL
TÍTULO DE ESPECIALISTA EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA**

AUTOR

ELMER LOJA VEGA

ASESOR

MANUEL ALVAREZ LARRAONDO

LIMA - PERÚ

2022

1. RESUMEN

El cáncer de vulva es una entidad ginecológica poco común y representa entre el 3 a 5% de todas las malignidades del tracto genital femenino a nivel mundial, se ha visto un aumento en la incidencia de neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN) y cáncer de vulva en el contexto de cambios en la conducta sexual, infección por el virus de papiloma humano y tabaquismo. El pronóstico del cáncer de vulva es favorable en estadíos tempranos y la sobrevida global a 5 años se estima en cerca del 70%, la sobrevida depende de diferentes factores, incluyendo el tipo histológico de cáncer vulvar y está directamente relacionada con el estadio de la enfermedad, básicamente el compromiso ganglionar.

Mediante un estudio observacional y retrospectivo, teniendo en cuenta que en nuestro medio el diagnóstico se realiza en estadíos avanzados y que no se cuenta con información de la sobrevida, se tiene como objetivo general estimar la sobrevida de las pacientes con cáncer de vulva atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2018 y 2020; para determinar la sobrevida global se utilizará la medida de tendencia central de supervivencia media y se definirá como tiempo de seguimiento desde el momento de inicio de tratamiento hasta la fecha de muerte o último control y para estimar las curvas de sobrevida se usará el método de Kaplan Meier.

Palabras clave: Cáncer, sobrevida, vulva

2. INTRODUCCIÓN

Se estima que hubo 6190 nuevos casos de cáncer de vulva en 2018, lo que representa 0,4% de todos los cánceres en Estados Unidos. Se trata principalmente de una enfermedad de la tercera edad con una mediana de 68 años. La incidencia ha aumentado en un promedio de 0,6% por año durante los últimos 10 años, mientras que la sobrevida relativa parece estar disminuyendo. La sobrevida global(SG) a los 5 años es del 70% (1,2) y depende en gran medida del tipo histológico

y del estadio al momento del diagnóstico. El carcinoma de células escamosas (CCE) representa casi el 90% de los casos de cáncer de vulva y puede ser ampliamente clasificado como asociado a virus de papiloma humano (VPH) y no asociado a VPH, el CCE se clasifica en 3 subtipos histológicos primarios: verrugoso, basaloides y queratinizante. Los verrucosos y los basaloides representan la minoría de los casos, se encuentran en mujeres más jóvenes, y están mediados por el VPH; el CCE queratinizante representa del 65% al 80% de los subtipos de CCE, se encuentra en pacientes mayores y surge de la vía independiente del VPH (3). El momento de diagnóstico, y más específicamente, la metástasis ganglionar, es el factor pronóstico más importante, pero otros factores clinicopatológicos adicionales incluyen la presencia de invasión del espacio vascular, la profundidad de la invasión y las características histológicas (4,5).

La literatura informa que 59% de las pacientes presentan enfermedad localizada, 30% con diseminación a los ganglios linfáticos regionales, 6% con metástasis a distancia y 5% sin estadificación (6).

Kumar et al (7), realizaron un estudio retrospectivo, acerca de los resultados del manejo de cáncer de vulva resecable, encontrando que los factores pronósticos más importantes fueron el estadio clínico y el compromiso ganglionar. De igual manera Gaducci et al (8) encontró que el compromiso ganglionar es el factor pronóstico más fuerte para el carcinoma de células escamosas de la vulva con tasas de SG a 5 años que varían de 70 a 98 % para pacientes con ganglios negativos y de 12 a 41 % para aquellos con ganglios metastásicos.

En Marruecos se realizó un estudio evidenciando que las características culturales y sociales de los pacientes son factores que influyen en el tratamiento y los resultados (9).

Por otra parte, los factores de riesgo asociados con la SG fueron la quimioterapia y la radioterapia, el tamaño del tumor y la invasión del estroma ($p < 0,05$) (10). En un estudio retrospectivo, acerca de cáncer de vulva tratados quirúrgicamente, se encontró que las metástasis ganglionares fueron el factor pronóstico más desfavorable (11).

Podratz et al (12) evaluó retrospectivamente el resultado de 224 pacientes tratados entre 1955 y 1975 en la Clínica Mayo, informando una SG a 5 años de 90 %, 81 %, 68 % y 20 %, para pacientes con estadios I, II, III y IV, respectivamente. En el Informe Anual FIGO n. 26, la SG a 5 años fue del 78,5 % para las pacientes en estadio I, del 58,8 % para estadio II, del 43,3 % para estadio III y del 13,0 % para los de estadio IV(13).

La primera opción en el tratamiento comprende una excisión local amplia con márgenes laterales macroscópicos de al menos 0,5 cm y una profundidad de 4 mm (14). Aunque el margen mínimo seguro no está claro, los márgenes positivos se asocian con un riesgo significativamente mayor de recurrencia (15). La enfermedad en estadio IA se trata quirúrgicamente, éste enfoque logra altas tasas de curación debido al riesgo extremadamente bajo de metástasis ganglionar cuando la profundidad de la invasión del tumor es menor que 1 mm (16). El riesgo de recurrencia se asocia con la profundidad de la invasión, el margen quirúrgico y grado histológico (17).

El tratamiento quirúrgico se prefiere generalmente a la radioterapia pélvica primaria, porque parece haber un beneficio de supervivencia y una menor tasa de recurrencia ganglionar con la cirugía. Los tumores pequeños (<2 cm) y unilaterales (> 1 cm desde la línea media) tienen un riesgo bajo de metástasis a ganglios linfáticos contralaterales, por tanto, puede tratarse con linfadenectomía inguinofemoral ipsilateral. Las lesiones más grandes, los tumores ubicados cerca del clítoris y los labios menores tienen más probabilidades de diseminación bilateral a los ganglios linfáticos y debe tratarse con linfadenectomía inguinofemoral bilateral. Sigue habiendo incertidumbre en cuanto al número óptimo de ganglios linfáticos resecaados y riesgo de recurrencia (18).

La radioterapia adyuvante (con o sin quimioterapia) mejora el control locorregional y supervivencia tras el descubrimiento de ganglios linfáticos inguinofemorales positivos en patología quirúrgica (19).

La quimiorradiación primaria es el tratamiento inicial de elección para la enfermedad localmente avanzada seguida de la resección del tumor residual (20). Los pacientes que presentan grandes

tumores T2 y T3 deben someterse a estudios radiográficos adicionales para evaluar la presencia de enfermedad ganglionar. Si se detecta los ganglios inguinofemorales o pélvicos agrandados en las imágenes se puede considerar la aspiración con aguja fina para confirmar la presencia de enfermedad metastásica (21).

La supervivencia libre de progresión(SLP) a 5 años es del 66%(22,23), pero esta se ve influenciada por la positividad de los ganglios tal como se encuentra en el estudio de Mahner S. et al(24) con una SLP a los tres años de los pacientes con ganglios positivos(N+) del 35,2 %, y la tasa de SG del 56,2 % en comparación con el 75,2 % y el 90,2 % en pacientes con ganglios negativos (N-)(24).

Akhtar-Danesh N et al, estudiaron la sobrevida a 5 años según el tipo histológico encontrando una sobrevida de: 38,81% para la escamosa, 50% para melanoma, sarcoma 100%, adenocarcinoma 66,67% y otras histologías 0%. No encontrando diferencia estadísticamente significativa según histología ($p = 0,22$). La sobrevida 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 (2).

Si bien el cáncer de vulva es poco común, se ha visto un incremento en la incidencia de neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN) y cáncer vulvar en mujeres en décadas recientes, la implementación de la vacuna del papilomavirus en mujeres jóvenes tendría un impacto en la disminución de cáncer vulvar relacionado a VPH; sin embargo, la presentación de enfermedad avanzada en la población adulta y adulta mayor con cáncer vulvar en nuestro medio es importante y las técnicas quirúrgicas no tienen mucho campo de aplicación, reportándose tasas de sobrevida de 20 a 25% a cinco años de seguimiento; en la bibliografía revisada no se encuentra información sobre la sobrevida en nuestro medio según las características de diagnóstico mencionadas anteriormente, por lo tanto el presente estudio evalúa la sobrevida de las pacientes con cáncer de vulva atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2018 y 2020 enfocado en el estadio clínico al momento de diagnóstico.

3. OBJETIVOS

Objetivo Primario:

- Determinar la sobrevida de las pacientes con cáncer de vulva atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2018 y 2020.

Objetivos Secundarios:

- Determinar la sobrevida global a los 5 años en las pacientes con cáncer de vulva atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2018 y 2020.
- Determinar la sobrevida libre de progresión a los 5 años de las pacientes con cáncer de vulva atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2018 y 2020.
- Describir la frecuencia de cáncer de vulva en las pacientes atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2018 y 2020.
- Describir los grupos etáreos en las pacientes afectadas con cáncer de vulva atendidas en el Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas entre los años 2018 y 2020.

4. MATERIAL Y MÉTODO

a. Diseño del estudio

Es un estudio longitudinal, observacional, retrospectivo y analítico de sobrevida cuyos datos serán obtenidos de las historias clínicas de las pacientes que tengan el diagnóstico de cáncer de vulva y que fueron atendidas en consultorio externo de Ginecología Oncológica del INEN entre los años 2018 y 2020.

b. Población

Constituida por todas las pacientes atendidas en consultorio externo de Ginecología Oncológica del INEN entre los años 2018 y 2020 y que tengan diagnóstico clínico, biopsico y radiológico de cáncer de vulva.

Criterios de inclusión:

- Historias clínicas con datos completos
- Mujeres con diagnóstico clínico de cáncer de vulva que tengan confirmación biopsica y radiológica.
- Historias clínicas de pacientes diagnosticadas de cáncer de vulva cuya biopsia fue realizada o revisada en el INEN.
- Mujeres que tengan un seguimiento mínimo de 5 años para determinar sobrevida global y libre de progresión.

Criterios de exclusión:

- Mujeres sin diagnóstico biopsico de cáncer de vulva.
- Antecedente de cáncer ginecológico previo.
- Mujeres con cáncer de vulva que no recibieron tratamiento.
- Mujeres con cáncer de vulva diagnosticado en otra institución que no tienen revisión biopsica en el INEN.

c. Muestra

Todas las pacientes con cáncer de vulva atendidas en el consultorio externo de Ginecología Oncológica del INEN entre los años 2018 y 2020 que cumplan los criterios de inclusión.

- Unidad de muestreo:

Historias clínicas de las pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva que fueron atendidas en el consultorio externo de Ginecología Oncológica del INEN entre los años 2018 y 2020.

d. Definición operacional de variables:

VARIABLE DEPENDIENTE				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
Sobrevida	Considera el tiempo transcurrido desde el momento del diagnóstico hasta la muerte	Cuantitativa	Continua	Valor numérico
VARIABLE INDEPENDIENTE				

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
Sobrevida global	Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento hasta la muerte	Cuantitativa	Continua	Valor numérico
Sobrevida libre de progresión	Tiempo transcurrido desde el inicio de tratamiento hasta la recaída o progresión	Cuantitativa	Continua	Valor numérico
Frecuencia	Cantidad de casos reportados durante el periodo de tiempo	Cuantitativa	Continua	Valor numérico
Edad	Considera el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico	Cuantitativa	Continua	Años
COVARIABLES				
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
Estadío clínico	Clasificación FIGO (2018): I. Tumor confinado a la vulva o perineo. II. Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras adyacentes. III. Ganglios regionales metastásicos menores a 5mm o 1 ganglio metastásico mayor o igual a 5mm. IV. Metástasis a distancia	Cualitativa	Ordinal	1. EC I 2. EC II 3. EC III 4. EC IV
Subtipo histológico	Clasificación de cáncer de vulva en 02 tipos: 1. Carcinoma escamoso 2. Carcinoma no escamoso	Cualitativa	Nominal	1. Carcinoma escamoso. 2. Carcinoma no escamoso.

e. Procedimientos y técnicas

Para identificar los casos se utilizará la información de la base de datos de la oficina de estadística del INEN, filtrando la información usando el CIE-10 (código C519), posteriormente se diseñará una cédula para recolectar información y datos que será validada por el comité revisor del INEN donde se registrará la identificación de los pacientes según historia clínica y sólo el investigador principal tendrá acceso a los datos completos de los pacientes en estudio, luego se coordinará con el servicio de archivo para la revisión planificada de aquellas historias clínicas de pacientes atendidas entre los años 2018 y 2020

que cumplan los criterios de inclusión y excluyendo a aquellas que no cumplan dichos criterios.

Para determinar la sobrevida se buscará la fecha de diagnóstico o inicio de tratamiento y se determinará el tiempo transcurrido en meses hasta el momento del último control, considerando como tiempo mínimo de seguimiento 5 años; así mismo se obtendrá los datos respecto a las otras variables.

f. Aspectos éticos del estudio

La presente investigación será sometida a evaluación del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y la jefatura institucional del Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas y para garantizar la confidencialidad se asignará un número a cada participante que solo será conocido por el autor y el coautor (analista de datos), dicho número será distinto al número de su historia clínica, razón por la que no amerita del consentimiento informado.

g. Plan de análisis

La selección de variables se realizará mediante el procedimiento “stepwise” y para analizar estadísticamente elaboramos una base de datos en el programa SPSS 18.0, los datos simplificados, serán resumidos en el programa Microsoft Excel. Se realizará el llenado de la base de datos, según la ficha de recolección de datos, los registros incompletos e incorrectos serán removidos. El análisis del estudio descriptivo se realizará a través de las medidas de tendencia central, de razones y de proporciones y se considerará estadísticamente significativo si el valor de $p < 0.05$.

Para determinar la sobrevida global se utilizará la medida de tendencia central de supervivencia media y se definirá como el tiempo transcurrido desde el momento de inicio de tratamiento hasta la fecha de muerte o último control y para estimar las curvas de sobrevida se usará el método de Kaplan Meier.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. NIH. SEER. Cancer Stat Facts: Vulvar Cancer. [Online].; 2021 [cited 2021 mayo 5]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>.
2. Akhtar-Danesh N, Elit L, Lytwyn A. Trends in incidence and survival of women with invasive vulvar cancer in the United States and Canada: a population-based study. *Gynecol Oncol.* 2014 Mayo; 132: 314-318. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.05.014.
3. Ignatov T, Eggemann H, Burger E, et al. Adjuvant radiotherapy for vulvar cancer with close or positive surgical margins. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2016 Feb; 142: 489-495. doi: 10.1007/s00432-015-2060-9.
4. Coleman RL, Ali S, Levenback CF, et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol.* Feb 2013; 128:155-159. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.034.
5. Te Grootenhuis NC, van der Zee AGJ, van Doorn HC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol.* 2016 Jan; 140(1): 8-14. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.09.077.
6. Gadducci A, Aletti G.D. Locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A challenging question for gynecologic oncologists. *Gynecologic Oncology* 158 (2020) 208–217. doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.05.021.
7. Kumar N, Mukur Dipi Ray, D N Sharma , Rambha Pandey, Kanak Lata, Ashutosh Mishra, et al. Vulvar cancer: surgical management and survival trends in a low resource setting. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2020 Jan; 32(1): 4. doi: 10.1186/s43046-019-0015-y.
8. Gadducci A, Tana R, Barsotti C, Guerrieri M.E, Genazzani A.R. Clinico-pathological and biological prognostic variables in squamous cell carcinoma of the vulva. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2012; 83: 71-83.
9. Zineb Dahbi, Fouad Elmejjatti, Farid Naciri, Amine Guerouaz, Asmae Oabdelmoumen, Ali Sbai, et al. Vulvar cancer treatment options: experience in the Oncology Center in Oujda. *Pan Afr Med J.* 2018 Nov 15; 31: 182. DOI : 10.11604/pamj.2018.31.182.13812.
10. Zapardiel Ignacio, Gracia Myriam, Díez Javier, et al. Prognostic factors for recurrence and survival in uncommon variants of vulvar cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Mar; 303(3):759-766. doi: 10.1007/s00404-020-05813-x.
11. Torres Alfonso, Azcary Lobatón, Vázquez-Tinajero, et al. Cáncer de vulva. Repercusiones del tratamiento quirúrgico: experiencia con 151 pacientes. *Ginecol. obstet. Méx.* 2018 Jul; 86: 7. doi.org/10.24245/gom.v86i7.2187.

12. Podratz KC, Symmonds RE, Taylor WT, Williams TJ. Carcinoma de vulva: análisis de tratamiento y supervivencia. *obstetra ginecol.* 1983; 61: 63-74.
13. Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HYS, Maisoneuve P, Pecorelli S, Odicino F, Heintz APM. Carcinoma de vulva. *En t. J. Ginecol. obstetra* 2006; 95: s7-s27.
14. Höckel Michael, Trott Sophia, Dornhöfer Nadja, Horn Lars-Christian, Hentschel Bettina, Wolf Benjamin. Vulvar field resection based on ontogenetic cancer field theory for surgical treatment of vulvar carcinoma: a single-centre, single-group, prospective trial. *Lancet Oncol.* 2018 Apr; 19(4):537-548. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30109-8.
15. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013 Feb; 14(1):27-47. doi: 10.1007/s40257-012-0006-4.
16. Zweizig S, Korets S, Cain JM. Key concepts in management of vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 Oct; 28(7):959-966. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2014.07.001.
17. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health.* 2015 Mar; 20(7):305-13. doi: 10.2147/IJWH.S68979.
18. Rogers Linda J, et al. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet.* 2018 Oct; 143(2):4-13. doi.org/10.1002/ijgo.12609.
19. Coit D G, Thompson J A, Algazi A, et al. Perspectivas de las pautas de NCCN: Melanoma, versión 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw.* 2016 Ago; 4(8): 945-58. DOI: 10.6004/jnccn.2016.0101.
20. Rao YJ, Chundury A, Schwarz JK, et al. Intensity modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva: Treatment technique and outcomes. *Adv Radiat Oncol.* 2017 Feb; 2(2): 148-158. doi: 10.1016/j.adro.2017.02.006.
21. Nooij LS, Brand FAM, Gaarenstroom KN, et al. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016 Oct; 106: 1-13. doi: 10.1016/j.critrevonc.2016.07.007.
22. Kumar, N., Ray, M.D., Sharma, D.N. *et al.* Vulvar cancer: surgical management and survival trends in a low resource setting. *J Egypt Natl Canc Inst* **32**, 4 (2020). <https://doi.org/10.1186/s43046-019-0015-y>
23. Sharma DN, Rath GK, Kumar S, Bhatla N, Julka PK, Sahai P. Treatment outcome of patients with carcinoma of vulva: Experience from a tertiary cancer center of India. *J Can Res Ther.* 2010;6:503-7.
24. Mahner S. et al. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: The AGO-CaRE-1 study. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 2015, Vol.107, No.3. DOI:10.1093/jnci/dju426

6. PRESUPUESTO Y CRONOGRAMA

SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES CON CANCER DE VULVA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2018-2020							
Año	2021						
Mes	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre
Diseño de protocolo	X						
Sometimiento de protocolo al Comité de Ética	X						
Revisión y aprobación del Comité de Ética		X					
Recolección de datos		X	X				
Análisis de los datos recolectados				X			
Elaboración del informe final					X	X	
Publicación de resultados							X

PRESUPUESTO

Recursos Humanos

Investigador	1500.00
Estadístico	1000.00
Digitador	1500.00
Recolección de datos	1500.00
Sub Total	5500.00

Recursos Materiales

Vistas del Archivo	3000.00
Kit de protección personal	200.00
Refrigerios	300.00
Transporte	300.00
Sub Total	3800.00
Total	9 300.00

7. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TÍTULO: SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES CON CÁNCER DE VULVA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLÁSICAS 2018- 2020

Historia clínica: _____ Sexo _____

Edad _____

Procedencia _____

Antecedente: Comorbilidades _____ Fecha: _____

Estadio clínico FIGO: _____

Tratamiento inicial recibido: QT-RT () CIRUGÍA ()

Si el tratamiento fue cirugía:

Cirugía realizada _____

Se dejó enfermedad residual: SI () NO ()

Anatomía patológica: Lateralidad _____, Tamaño del tumor _____

Ganglios comprometidos _____ ILV: _____

Bordes quirúrgicos: _____

Metástasis: Regional () A distancia ()

Fecha de diagnóstico: _____ último control _____

Fecha de tratamiento _____, Fecha de recurrencia _____

Tiempo de supervivencia _____ (en meses)