

# **AVALIAÇÃO DE FATORES RELACIONADOS COM DESFECHOS DESFAVORÁVEIS NA CIRURGIA DE CÂNCER DE VULVA**

**Palavras-Chave:** NEOPLASIAS VULVARES, VULVECTOMIA, LINFEDEMA, DEISCÊNCIA DA FERIDA OPERATÓRIA

**Autores(as):**

SAMANTA SANTOS DE SOUSA, FCM - UNICAMP

Profa. Dra. DIAMA BHADRA A. P. DO VALE (orientadora), FCM - UNICAMP

---

## **INTRODUÇÃO:**

O câncer de vulva é uma doença rara que representa cerca de 4% das neoplasias malignas ginecológicas<sup>1</sup>. Seu tratamento está associado com elevada morbidade, como linfedema, desfiguração e disfunção sexual, sendo o prognóstico ligado principalmente à presença de metástases linfonodais<sup>2,3</sup>. O carcinoma espinocelular (CEC) é o tipo histológico mais comum, e correspondente a cerca de 80% dos diagnósticos. O tratamento do câncer de vulva depende principalmente da histologia e do estadiamento, sendo que a idade e a presença de comorbidades também influenciam no manejo. A cirurgia é a principal modalidade de tratamento, sendo indicada a vulvectomia radical com linfadenectomia inguino-femoral bilateral seguida de radioterapia para os casos com linfonodos inguinais positivos nos estágios mais avançados<sup>1,4</sup>. Contudo, o tratamento deve ser individualizado e adaptado à extensão da doença, considerando a idade do paciente, a localização do tumor e a ressecabilidade<sup>3,5</sup>.

O prognóstico depende da presença de linfonodos inguinais e da ocorrência de disseminação para estruturas adjacentes. Em pacientes nos estágios I e II, sem envolvimento de linfonodos, a taxa de sobrevida em 5 anos é de 60%. Contudo, em pacientes com envolvimento linfonodal, no estágio III, a taxa de sobrevida em 5 anos é de aproximadamente 28%; enquanto no estágio IV, a sobrevida cai para 6%. O tamanho do tumor primário tem menor relevância na definição do prognóstico<sup>6</sup>. A sobrevida por estágio é melhor quando a cirurgia é o tratamento primário<sup>7,8</sup>.

Este estudo objetivou analisar os fatores clínicos, cirúrgicos e patológicos relacionados com a presença de acometimento linfonodal em pacientes submetidas à linfadenectomia para tratamento do câncer de vulva, num centro de referência dedicado à saúde da mulher.

## **METODOLOGIA:**

Foi conduzido um estudo do tipo observacional, analítico, longitudinal e retrospectivo, por meio da revisão de prontuários de pacientes com câncer escamoso de vulva atendidas no Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti da Unicamp (CAISM), e submetidos à cirurgia como tratamento primário entre 2010 e 2022.

A planilha final foi objeto de uma avaliação descritiva e análises estatísticas realizadas para as variáveis de interesse. As variáveis foram descritas por frequência e médias com desvio-padrão. Para a análise comparativas foram utilizados os Testes de Chi-quadrado ou Exato de Fischer, T de Student ou Mann Whitney. A análise de sobrevida foi feita pelo método de Kaplan-Meier e as curvas analisadas pelo teste de Log-rank, ajustadas segundo o Modelo de Cox. Foi admitido o nível de significância de 5%, ou seja,  $P < 0,05$ .

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO:**

Das 48 pacientes incluídas neste estudo, a idade média daquelas com anátomo-patológico negativo versus positivo para metástase linfonodal inguinal foi de 68,7 versus 70,8 anos respectivamente ( $p=0,639$ ). O tempo operatório médio foi semelhante entre os dois grupos de pacientes (182,14 versus 170,00,  $p=0,953$ ). O tempo de internação hospitalar médio foi praticamente o dobro para o grupo com linfonodos positivos (3,63 versus 6,50 dias,  $p=0,268$ ). A profundidade média da invasão do tumor na vulva foi maior entre as pacientes com linfonodo positivo (0,88mm versus 1,59mm,  $p=0,002$ ) (tabela 1).

Mulheres com linfonodos positivos eram mais frequentemente tabagistas do que aquelas com linfonodo negativo (33,3% versus 6,7%,  $p=0,040$ ) (tabela 2). A maior proporção das pacientes foi diagnosticada no estadio IB (45,8%), seguidas pelo diagnóstico no estadio III (37,6%). Em relação ao maior diâmetro do tumor excisado, apenas 5/48 casos apresentaram lesão maior que 5 cm em seu maior eixo (10,4%). Pacientes com linfonodo negativo tiveram maior proporção de NIV associada do que nas pacientes com linfonodos positivos (53,3% versus 22,2%,  $p=0,034$ ). O acometimento linfonodal esteve associado com maior proporção de pacientes que evoluíram com recidiva ou progressão ( $p=0,020$ ) (tabela 2).

Quando as pacientes não apresentaram persistência ou progressão em até 6 meses da data da cirurgia, a sobrevida livre de doença em cinco anos daquelas com linfonodos negativos versus positivos foi de 90,0% versus 64,3%. Entretanto, este efeito de diferença entre as curvas cumulativas só foi observado após cerca de dois anos ( $p=0,387$ ). Já as curvas de sobrevida global, que consideraram todas as 48 pacientes submetidas à linfadenectomia, apresentaram diferença em função do estado linfonodal ( $p < 0,001$ ). A sobrevida global das pacientes com linfonodo negativo ou positivo em dois anos foi de 89,4% versus 43,2%, e em cinco anos 80,6% versus 43,2%, respectivamente.

**Tabela 1.** Descrição das variáveis quantitativas clínicas e patológicas de 48 pacientes submetidas à cirurgia para tratamento do câncer de vulva com linfadenectomia inguinal, em função do estado dos linfonodos.

|                                       | <b>Média</b> | <b>DP</b> | <b>Mediana</b> | <b>Valor P</b> |
|---------------------------------------|--------------|-----------|----------------|----------------|
| <b>Idade</b>                          |              |           |                |                |
| Linfonodo negativo                    | 68,77        | 12,80     | 71,25          | 0,639          |
| Linfonodo positivo                    | 70,85        | 9,81      | 73,71          |                |
| <b>Tempo operatório (min)*</b>        |              |           |                |                |
| Linfonodo negativo                    | 182,14       | 68,36     | 172,50         | 0,953          |
| Linfonodo positivo                    | 170,00       | 44,98     | 165,00         |                |
| <b>Tempo de internação(dias)</b>      |              |           |                |                |
| Linfonodo negativo                    | 3,63         | 1,88      | 3,00           | 0,268          |
| Linfonodo positivo                    | 6,50         | 6,42      | 3,00           |                |
| <b>Maior eixo tumoral (cm)</b>        |              |           |                |                |
| Linfonodo negativo                    | 3,27         | 1,04      | 3,1            | 0,232          |
| Linfonodo positivo                    | 4,06         | 1,99      | 3,60           |                |
| <b>Profundidade invasão (mm)*</b>     |              |           |                |                |
| Linfonodo negativo                    | 0,88         | 0,67      | 0,70           | 0,002          |
| Linfonodo positivo                    | 1,59         | 0,88      | 1,50           |                |
| <b>Número de linfonodos retirados</b> |              |           |                |                |
| Linfonodo negativo                    | 14,17        | 6,56      | 13,00          | 0,725          |
| Linfonodo positivo                    | 14,78        | 7,46      | 16,00          |                |
| <b>Maior eixo tumoral (mm)</b>        |              |           |                |                |
| Linfonodo negativo                    | 8,80         | 7,05      | 6,76           | 0,123          |
| Linfonodo positivo                    | 4,06         | 1,99      | 3,60           |                |

Legenda: DP – Desvio padrão, cm – centímetros, mm – milímetros, min - minutos.

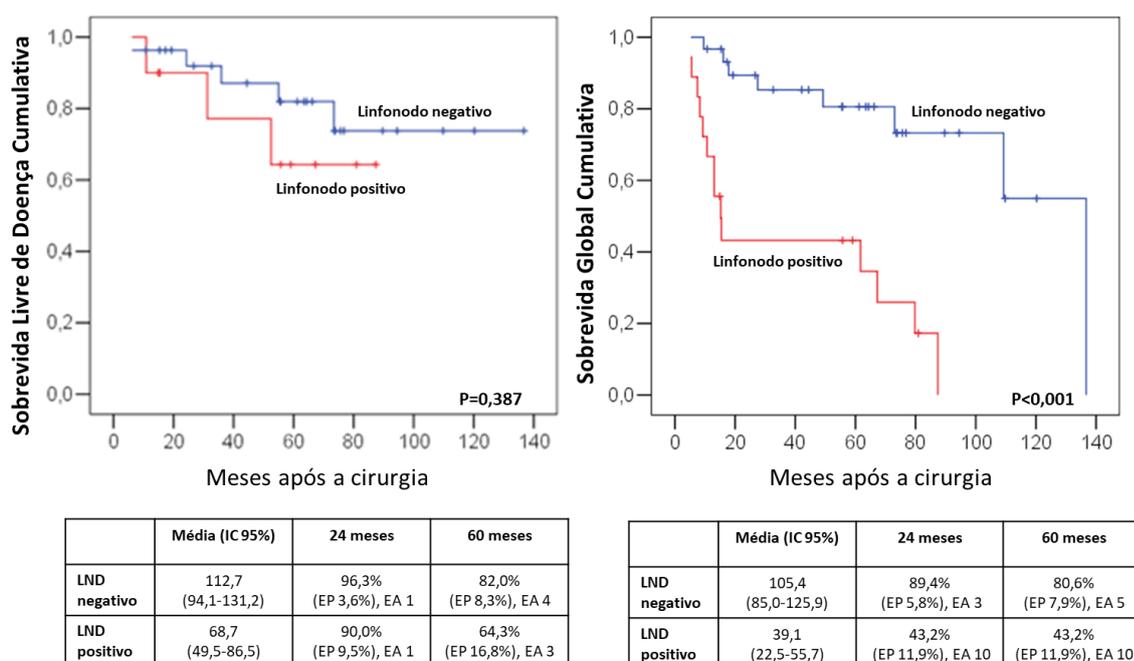
**Tabela 2.** Descrição das variáveis qualitativas clínicas e patológicas de 48 pacientes submetidas à cirurgia para tratamento do câncer de vulva com linfadenectomia inguinal, em função do estado dos linfonodos.

|                                  | <b>Linfonodo negativo</b> | <b>Linfonodo positivo</b> | <b>Total</b> | <b>Valor P</b> |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------------|--------------|----------------|
| <b>IMC</b>                       |                           |                           |              |                |
| IMC < 25                         | 10 (33,3)                 | 05 (27,8)                 | 15 (31,3)    | 0,688          |
| IMC ≥ 25                         | 20 (66,7)                 | 13 (72,2)                 | 33 (68,7)    |                |
| <b>Tabagismo atual</b>           |                           |                           |              |                |
| Não                              | 28 (93,3)                 | 12 (66,7)                 | 40 (83,3)    | 0,040*         |
| Sim                              | 02 (6,7)                  | 06 (33,3)                 | 8 (16,7)     |                |
| <b>Idade</b>                     |                           |                           |              |                |
| < 70 anos                        | 14 (46,7)                 | 7 (38,9)                  | 21 (43,7)    | 0,599          |
| ≥ 70 anos                        | 16 (53,3)                 | 11 (61,1)                 | 27 (56,3)    |                |
| <b>Tamanho tumoral</b>           |                           |                           |              |                |
| ≤ 5cm                            | 29 (96,7)                 | 14 (77,8)                 | 43 (89,6)    | 0,059*         |
| > 5cm                            | 1 (3,3)                   | 4 (22,2)                  | 05 (10,4)    |                |
| <b>Comprometimento de margem</b> |                           |                           |              |                |
| Não                              | 28 (93,3)                 | 17 (94,4)                 | 45 (93,7)    | 1,000*         |
| Sim                              | 2 (6,7)                   | 1 (5,6)                   | 3 (6,3)      |                |
| <b>Invasão Angiolinfática</b>    |                           |                           |              |                |
| Não                              | 27 (90,0)                 | 12(66,7)                  | 39(81,2)     | 0,063*         |
| Sim                              | 3 (10,0)                  | 6(33,3)                   | 9 (19,8)     |                |
| <b>Associação com NIV</b>        |                           |                           |              |                |
| Não                              | 14 (46,7)                 | 14 (77,8)                 | 28 (58,3)    | 0,034          |
| Sim                              | 16 (53,3)                 | 4 (22,2)                  | 20 (41,7)    |                |
| <b>Associação com LE</b>         |                           |                           |              |                |
| Não                              | 25 (83,3)                 | 15 (83,3)                 | 40 (83,3)    | 1,000*         |
| Sim                              | 5 (16,7)                  | 3 (16,7)                  | 8 (16,7)     |                |
| <b>Linfedema</b>                 |                           |                           |              |                |
| Não                              | 26 (86,7)                 | 12 (66,7)                 | 38 (79,2)    | 0,145*         |
| Sim                              | 4 (13,3)                  | 6 (33,3)                  | 10 (20,8)    |                |
| <b>Recidiva</b>                  |                           |                           |              |                |
| Não                              | 22(73,3)                  | 7 (38,9)                  | 29 (60,4)    | 0,020*         |
| Sim                              | 5 (16,7)                  | 3 (16,7)                  | 8 (16,7)     |                |

|                                  |           |            |           |         |
|----------------------------------|-----------|------------|-----------|---------|
| Progressão                       | 3(10,0)   | 8 (44,4)   | 11 (22,9) |         |
| <b>Estadio patológico (FIGO)</b> |           |            |           |         |
| IA                               | 4 (13,3)  | 0 (0,00)   | 4 (8,3)   | <0,001* |
| IB                               | 22 (73,3) | 0 (0,00)   | 22 (45,8) |         |
| II                               | 4 (13,3)  | 0 (0,00)   | 4 (8,3)   |         |
| III                              | 0 (0,00)  | 18 (100,0) | 18 (37,6) |         |

Estadística: Teste de  $\chi^2$  ou \*Exato de Fisher

Legenda: IMC – Índice de massa corpórea; NIV – Neoplasia intraepitelial vulvar; LE – Líquen escleroso; FIGO - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia<sup>3</sup>



**Figura 1.** Curvas de sobrevida livre de doença e sobrevida global de pacientes submetidas à cirurgia para tratamento do câncer de vulva com linfadenectomia inguinal, em função do estado dos linfonodos. *P* – *P*-valor; LND – Linfonodo; IC – Intervalo de Confiança; EP – Erro Padrão; EA – Eventos Acumulados.

Neste estudo que avaliou 48 pacientes submetidas à cirurgia com linfadenectomia para tratamento do câncer de vulva em uma única instituição, a maior proporção das pacientes operadas foi diagnosticada no estadio IB (45,8%), e o acometimento linfonodal esteve associado com maior proporção de recidiva ou progressão. A sobrevida global foi significativamente menor entre as pacientes que apresentaram acometimento linfonodal.

Em conformidade com a literatura, o carcinoma escamoso de vulva apresentou-se de forma mais incidente a partir da sexta década de vida<sup>2</sup>. A idade média foi semelhante entre os grupos com e sem acometimento linfonodal. Neste estudo também demonstramos que dentre as pacientes com acometimento linfonodal, ou seja, doença mais avançada, havia maior proporção de pacientes tabagistas.

Também foi destacado o papel das lesões precursoras - neoplasia intraepitelial vulvar (NIV)<sup>11</sup>. Quando encontrados em análise anatomopatológica de espécimes cirúrgicos, podem indicar lesões mais

iniciais, com consequente tendência à restrição local do acometimento e maior proporção de linfonodos negativos, como observado neste estudo.

A análise das curvas de Kaplan Meyer nos permitiu observar que a diferença na sobrevida livre de doença (SLD) entre as pacientes com acometimento linfonodal só foi evidenciada após um período de seguimento igual ou superior há 2 anos. Importante notar que foram excluídas nessa análise aquelas pacientes que tiveram resposta insatisfatória nos primeiros seis meses posteriores a data da cirurgia, com significativa taxa de óbito pela agressividade da doença. Este efeito letal deste grupo pode ser observado na análise dos primeiros dois anos na curva de sobrevida global das pacientes que tiveram linfonodos acometidos. O dado prognóstico de SLD a ser destacado é o de que, se a paciente evolui sem evidência de persistência ou progressão da doença nos primeiros seis meses após a cirurgia, a SLD até os primeiros dois anos é semelhante à SLD das pacientes sem acometimento linfonodal.

O estado do linfonodo é o principal fator prognóstico do câncer de vulva<sup>7</sup>. A curva de sobrevida permite visualizar que pacientes com linfonodos acometidos têm sobrevida global em dois anos reduzida à metade quando comparado às pacientes com linfonodos negativos. Mesmo para as que respondem bem ao tratamento proposto, durante o seguimento é possível identificar maiores eventos de recidiva e/ou óbito.

A despeito do caráter retrospectivo e observacional do estudo, trata-se de análise importante tendo em vista a raridade da neoplasia e a dificuldade de se obter dados qualificados numa amostra significativa num único centro. Entretanto, o caráter observacional retrospectivo reduz a força da validação das hipóteses apresentadas. A continuação das análises deste estudo através de medidas de mensuração de risco poderá adicionar elementos para dar suporte aos atuais resultados

## CONCLUSÕES:

Este estudo demonstrou que pacientes que tiveram linfonodos acometidos após a linfadenectomia no tratamento primário do câncer de vulva apresentaram mais frequentemente evolução para progressão e recidiva; e taxas de sobrevida global mais baixas.

## BIBLIOGRAFIA

1. Olawaiye, A. B., Cuello, M. A. & Rogers, L. J. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet* 155 Suppl 1, 7–18 (2021).
2. Baiocchi, G. *et al.* Prognostic value of the number and laterality of metastatic inguinal lymph nodes in vulvar cancer: revisiting the FIGO staging system. *Eur J Surg Oncol* 39, 780–785 (2013).
3. Zweizig, S., Korets, S. & Cain, J. M. Key concepts in management of vulvar cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 28, 959–966 (2014).
4. Pecorino, B. *et al.* Prognostic factors and surgical treatment in vulvar carcinoma: Single center experience. *J Obstet Gynaecol Res* 46, 1871–1878 (2020).
5. Imoto, S. *et al.* Prognostic factors in patients with vulvar cancer treated with primary surgery: a single-center experience. *Springerplus* 5, 125 (2016).
6. Cancer of the Vulva - Cancer Stat Facts. *SEER* <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>.
7. Gaulin, N. B. *et al.* Survival disparities in vulvar cancer patients in Commission on Cancer®-accredited facilities. *Gynecol Oncol* 157, 136–145 (2020).
8. Zapardiel, I. *et al.* Prognostic factors in patients with vulvar cancer: the VULCAN study. *Int J Gynecol Cancer* 30, 1285–1291 (2020).