



FACULTAD DE MEDICINA
UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Cáncer Escamoso de Vulva: revisión de
nuestra experiencia (2010-2021)**

**Squamous cell cancer of the vulva: a review of
our experience (2010-2021)**

Autora: Kattalin Moreno Lekue

**Director/es: Dra. Laura Aller de Pace y Dr. José
Estévez Tesouro**

Santander, junio del 2020

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría dedicar estas líneas para transmitir mi más sincero agradecimiento a todos aquellos que me han ayudado a lo largo de esta etapa. En primer lugar, a los dos tutores de este trabajo de fin de grado, la Dra. Laura Aller y el Dr. José Estévez, por su ayuda, disponibilidad y cercanía a lo largo de estos meses de trabajo.

También quiero aprovechar para dar las gracias a todas las personas que me han rodeado y me han apoyado durante los seis años de carrera, en especial a mis padres por su cariño y su increíble paciencia y comprensión y a mis abuelos por recordarme cada día la importancia del esfuerzo.

A todos ellos, mil gracias

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	3
INTRODUCCIÓN	5
ANATOMÍA Y FUNCIÓN	5
EPIDEMIOLOGÍA	6
ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	6
PROFILAXIS	7
TIPOS HISTOLÓGICOS	8
CLÍNICA	9
DIAGNÓSTICO	10
EXTENSIÓN	11
ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO	12
TRATAMIENTO	15
❖ TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	17
❖ ESTUDIO GANGLIO CENTINELA	18
❖ TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	20
❖ TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO	21
❖ TRATAMIENTO DE LESIONES IRRESECABLES	22
SEGUIMIENTO Y RECIDIVAS	22
TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS	23
JUSTIFICACIÓN	23
OBJETIVOS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	24
RESULTADOS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO	27
DESCRIPCIÓN DE ESTADIAJES (FIGO y TNM) y AFECTACIÓN GANGLIONAR POR ESTADIAJE ..	29
TRATAMIENTO INICIAL	31
TIPO DE CIRUGÍA VULVAR (N: 56)	31
TIPO DE CIRUGÍA INGUINAL (N: 43)	31
AFECTACION GANGLIONAR INGUINAL POR EDAD	32
ANÁLISIS DE CASOS DE GANGLIO CENTINELA	33
ABSTENCION TERAPEUTICA INGUINAL	33
RECIDIVAS Y SU TRATAMIENTO	33
RECIDIVA POR EDAD Y ESTADIO GANGLIONAR	34
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) y SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) EN LA POBLACION A ESTUDIO	35

SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) SEGÚN EDAD.	36
SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) SEGÚN EDAD.....	37
SUPERVIVENCIA LLBRE DE ENFERMEDAD (SLE) SEGÚN AFECTACIÓN GANGLIONAR	37
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFÍA	43

RESUMEN

Introducción: el carcinoma de vulva es un tipo de cáncer de baja incidencia que tradicionalmente se ha diagnosticado en edades avanzadas (>60 años), aunque en los últimos años se ha observado un aumento de su incidencia en mujeres más jóvenes entre los 45 y 60 años. En pacientes jóvenes su etiopatogenia está relacionada con el virus del papiloma humano (VPH) y en pacientes de mayor edad con displasias vulvares (liquen escleroso). Con el paso de los años la tendencia en el tratamiento quirúrgico ha sido cada vez más conservadora tanto a nivel vulvar como inguinal, incrementándose la tasa de exéresis/hemivulvectomía frente a vulvectomía radical; y a nivel inguinal con la introducción de la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC). Se describen las características epidemiológicas, clínicas, terapéuticas y pronósticas de los casos diagnosticados en la unidad de Ginecología Oncológica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) desde enero de 2010 hasta febrero del 2021.

Objetivos:

Objetivo primario

1. Describir los hallazgos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y pronósticos de los casos de carcinoma epidermoide de vulva diagnosticados en el HUMV entre enero de 2010 y febrero de 2022.

Objetivos secundarios

2. Comparar los patrones de tratamiento a nivel vulvar e inguinal entre las pacientes de 60 o menor edad frente a las mayores de 60 años diagnosticadas de carcinoma epidermoide vulvar en el periodo descrito.
3. Comparar la tasa de recidiva entre las pacientes de los grupos etarios descritos.
4. Describir la tasa de recidivas en ambos grupos etarios en función del status ganglionar inguinal.
5. Describir y comparar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en función de la edad y del status ganglionar.

Material y métodos: se trata de un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo realizado en pacientes diagnosticadas de carcinoma epidermoide de vulva desde enero de 2010 hasta febrero de 2021 en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España. Las pacientes se analizan en subgrupos según la edad (≤ 60 años; > 60 años) con respecto a los patrones de tratamiento y el pronóstico.

Se han utilizado la media y desviación estándar para las variables continuas, y proporciones para las variables categóricas. Se han calculado las frecuencias como porcentajes para las variables cualitativas y como medianas y rangos para las variables

cuantitativas. La comparación de variables cuantitativas y cualitativas entre los diferentes grupos se ha realizado mediante la T de Student y el test de χ^2 , respectivamente. En los casos en que más del 25% de las casillas presentaron una $n < 5$ se ha aplicado la prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas. Se ha considerado estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

La estimación de la curva de la supervivencia se ha realizado con el método de Kaplan-Meyer y se ha utilizado la prueba no paramétrica de log-rank (test de Mantel-Haenszel) para comparar curvas de supervivencia, comparando la supervivencia en función de la edad (≤ 60 y > 60 años) y del estado ganglionar.

Resultado: en el 85 % de los carcinomas epidermoides de vulva diagnosticados en nuestro medio se realiza abordaje quirúrgico. El protocolo de tratamiento no difiere con la edad. No se detectan diferencias en la tasa de afectación ganglionar entre ambos grupos a estudio, ni en la incidencia de recidiva.

La afectación ganglionar al diagnóstico, independientemente de la edad, es quien marca el pronóstico de la enfermedad tanto en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) como de supervivencia global (SG).

Conclusiones: en nuestra población a estudio, el protocolo de tratamiento del carcinoma escamoso de vulva no difiere en los grupos de edad comparados. Aunque parece que en nuestra población mayor de 60 años con adenopatías inguinales negativas es más probable que se realice linfadenectomía inguinal que en la población de menor edad con una significación estadística menor al 0,05% (probablemente por incluir en la casuística pacientes en la fase de validación de la técnica). La recidiva local es más frecuente en pacientes con ganglios inguinales afectados y del mismo modo tienen más probabilidades de mortalidad por su enfermedad. El pronóstico en nuestra población viene determinado por las características intrínsecas del tumor y no por la edad de la paciente.

Palabras clave: carcinoma epidermoide vulvar, tratamiento, recidiva

ABSTRACT

Introduction: vulvar carcinoma is a low-incidence type of cancer that has traditionally been diagnosed at advanced ages (>60 years), although in recent years an increase in its incidence has been observed in younger women between 45 and 60 years. In young patients its etiopathogenesis is related to the human papilloma virus (HPV) and in older patients with vulvar dysplasia (lichen sclerosus). Over the years, the trend in surgical treatment has been increasingly conservative both at the vulvar and inguinal levels, increasing the rate of exeresis/hemivulvectomy versus radical vulvectomy; and at the inguinal level with the introduction of selective sentinel node biopsy (SLNB). The epidemiological, clinical, therapeutic characteristics of the cases diagnosed in the Gynecology Oncology unit of Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV) from January 2010 to February 2021 are described.

Objectives

Primary objective

1. To describe the epidemiological, clinic, therapeutic and prognostic findings of the cases of epidermoid carcinoma of the vulva diagnosed in HUMV between January 2010 and February 2022.

Secondary objectives

2. To compare the patterns of treatment at the vulvar and inguinal level among patients aged 60 or younger versus those over 60 years diagnosed with vulvar squamous cell carcinoma in the period described.
3. To compare the recurrence rate among the patients of the described age groups.
4. Describe the recurrence rate in both age groups based on inguinal lymph node status.
5. Describe and compare disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) as a function of age and lymph node status.

Material and methods: this is a descriptive, observational, interdisciplinary and retrospective study carried out with regard to patients diagnosed with epidermoid carcinoma between January 2010 and February 2021 in the Obstetrics and Gynecology Service of the Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain. Patients are analyzed in subgroups according to age (≤ 60 years; > 60 years) attending to treatment patterns and prognosis.

The mean and standard deviation have been used for continuous variables, and proportions for categorical variables. Frequencies have been calculated as percentages for qualitative variables and as medians and ranges for quantitative variables. The comparison of quantitative and qualitative variables between the different groups has

been carried out using t-Student's test and the χ^2 test, respectively. In cases where more than 25% of the cells presented an $n > 5$, Fisher's exact test has been applied for dichotomous variables. A $p < 0,05$ has been considered statistically significant.

The survival curve has been estimated using the Kaplan-Meier method and the non-parametric log-rank test (Mantel-Haenszel test) has been used to compare survival curves, comparing survival based on the age (≤ 60 y > 60 years) and the lymph nodes' status.

Results: surgical approach is performed in 85% of vulvar squamous cell carcinomas diagnosed in our setting. The treatment protocol carried out does not differ with age. No differences have been detected in the rate of lymph node involvement between the two study groups, nor in the incidence of recurrence. Lymph node involvement at diagnosis, regardless of age, is what determines the prognosis of the disease both in terms of disease-free survival (DFS) and overall survival (OS).

Conclusions: in our sample, the treatment protocol for vulvar squamous cell carcinoma does not differ in the age groups compared. Although it seems that in our population older than 60 with negative inguinal lymphadenopathies, it is more likely that inguinal lymphadenectomy will be performed than in the younger population, with a statistical significance of less than 0,05% (probably due to the inclusion in the casuistry of patients in the technique validation). Local recurrence is more common in patients with affected inguinal nodes and similarly they are more likely to die from their disease. The prognosis in our population is determined by the intrinsic characteristics of the tumor and not by the age of the patient.

Key words: vulvar squamous cell carcinoma, treatment, recurrence

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EL CÁNCER DE VULVA

ANATOMÍA Y FUNCIÓN

La vulva forma parte de los genitales externos femeninos y está constituida por un componente cutáneo (monte de Venus, labios mayores y periné), mucoso (labios menores, clítoris, vestíbulo vulvar, himen, introito vaginal y meato uretral) y glandular (glándulas de Bartholino, de Skene o vestibulares menores)^[Imagen 1]. Nos referiremos a cáncer vulvar ante cualquier lesión maligna que asiente sobre estas estructuras, asentando la inmensa mayoría de las veces en los labios, más concretamente en los labios mayores, hasta en un 50% de los casos^[1].

La vulva tiene diversas funciones, dirige el flujo de orina, evita que cuerpos extraños se introduzcan en el tracto urogenital y es un órgano sensorial de excitación sexual.

Está irrigada por las arterias pudendas externas, que vascularizan fundamentalmente el monte de venus y la parte más anterior de los labios mayores y menores, y por la arteria pudenda interna que irriga principalmente la parte posterior de los labios y los bulbos del vestíbulo. La porción anterior está inervada por el nervio ilioinguinal y la rama genital del genitofemoral. El segmento posterior envía información sensitiva por el nervio perineal y el cutáneo posterior del muslo.^[2] El drenaje linfático discurre a lo largo de los labios mayores y drenan a nivel de los ganglios linfáticos inguinales superficiales localizados en el denominado “triángulo femoral” delimitado en la zona superior por el ligamento inguinal, lateralmente por el músculo sartorio y medialmente por el aductor largo.^[2]

El drenaje linfático de la línea media es bilateral y el de los laterales es ipsilateral, lo que presenta su implicación en el manejo quirúrgico de la ingle.

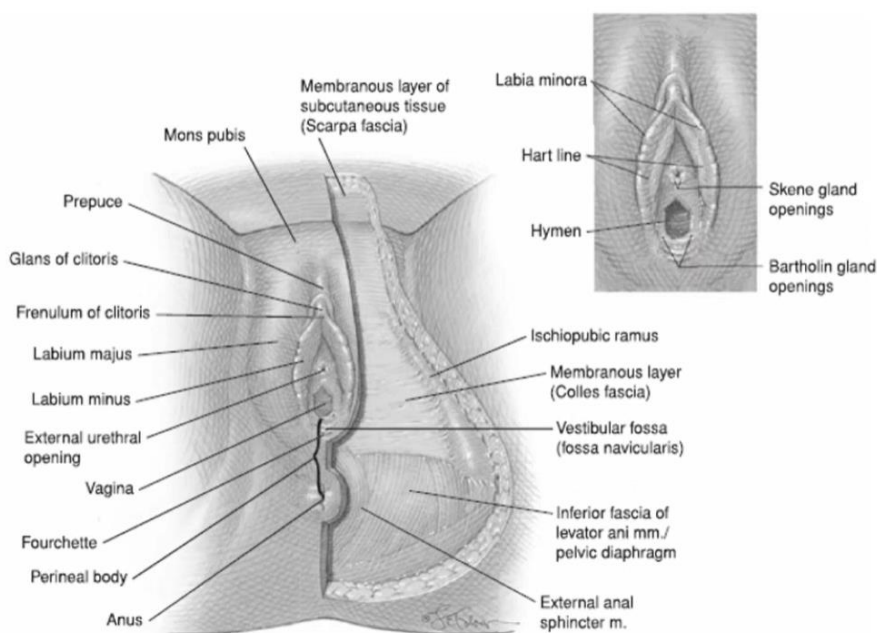


Imagen 1: Anatomía vulvar.

EPIDEMIOLOGÍA

Entre todos los cánceres ginecológicos, el carcinoma de vulva representa aproximadamente el 4-5%, siendo menos del 1% de todos los tumores malignos de la mujer. Es así, la 4ª causa de neoplasia del tracto genital femenino, tras endometrio, cérvix y ovario.^[1]

Su incidencia varía según las series entre 0,5 y 3 por 100.000 mujeres por año. Tradicionalmente se ha considerado una enfermedad poco frecuente y se presentaba en edades avanzadas, objetivándose clásicamente la máxima incidencia en la 7ª década de la vida. Sin embargo, en los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) y carcinomas escamosos en mujeres jóvenes entre los 45 y 60 años. Esto podría deberse al creciente hábito tabáquico femenino, cambios en la conducta sexual con una mayor exposición a la infección por VPH, a un mejor conocimiento médico de la enfermedad, así como a la utilización de medios diagnósticos cada vez más específicos y sencillos (como es la biopsia tipo punch) que permiten un mejor diagnóstico precoz.^[3]

En España se describen un promedio de 500 muertes anuales por esta patología.^[1]

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Aunque se desconoce la etiología del cáncer de vulva, se ha observado que existen factores de riesgo o cofactores que favorecen su desarrollo; como son la infección previa por el virus del papiloma humano (VPH), las distrofias vulvares (liquen escleroso), el tabaquismo, los tratamientos inmunosupresores, haber padecido patología cervical previa (CIN o carcinoma de cérvix), las neoplasias vulvares intraepiteliales (VIN), VIH y ascendencia norte de Europa.^[4]

Con respecto a la etiopatogenia, se conocen dos vías de desarrollo para el carcinoma escamoso de vulva (**Tabla 1**). La primera relacionada con la infección del VPH, fundamentalmente el serotipo 16 (72,5%)^[4] y menos frecuentemente el 33, 18, 31, 35, 39 y 52, afectando especialmente a las mujeres jóvenes, ya que se ha relacionado con el desarrollo de la neoplasia vulvar intraepitelial (VIN), considerada una lesión precursora del carcinoma escamoso de vulva. Por esta razón, la vacuna frente al VPH y el diagnóstico y tratamiento precoz de las lesiones VIN son los únicos métodos que en la actualidad se disponen para prevenir la aparición del cáncer vulvar. Hay estudios que indican que gracias a la vacuna se puede reducir esta patología hasta en un tercio de los casos, especialmente en mujeres jóvenes.^[5]

El segundo tipo se presenta en mujeres mayores, asociada a procesos inflamatorios crónicos como distrofias (liquen escleroso) o enfermedad venérea granulomatosa crónica en países en vías de desarrollo.^[4]

EDAD	Jóvenes (<55 años)	Mayores (7ª década)
Asociación VIN/VPH	Frecuente	Infrecuente
Incidencia	En aumento	Estable
Subtipos histológicos más frecuentes	Condilomatoso y basaloide	Escamoso bien diferenciado
Frecuencia de afectación vaginal y cervical	Mayor	Menor
Asociación a liquen escleroso e hiperplasia de células escamosas	Infrecuente	Frecuente

Tabla 1: Grupos de incidencia de cáncer de vulva.^[1]

PROFILAXIS

Prevención primaria: Vacunación

Al igual que en las lesiones cervicales premalignas predisponentes para el cáncer cervical, la infección persistente del VPH (particularmente el subtipo 16) ha sido asociado con el desarrollo a largo plazo de lesiones intraepiteliales escamosas de vulva de alto grado (VIN tipo común o HSIL), así como con el carcinoma escamoso de vulva. De esta manera, la prevención de las lesiones HSIL de vulva se basa en la prevención de la infección por el VPH y en evitar factores implicados en su persistencia como el tabaco.^{[4], [6]}

Por lo tanto, la vacunación profiláctica frente al VPH constituye el pilar fundamental en la prevención de estas lesiones. Dicha vacunación (VPH) permite anticipar una reducción de las tasas del cáncer invasor de vulva relacionado con el VPH, que se estima alrededor del 40% de todos los carcinomas epidermoides.^{[6], [7]}

Prevención secundaria: Screening

No existe un screening específico para el cáncer de vulva. Debe recomendarse la autoexploración vulvar a todas las mujeres, sobre todo si presentan un liquen escleroso y atrófico. Se debe realizar un estudio precoz de cualquier paciente con signos o síntomas comúnmente asociados con la enfermedad vulvar (sensación de bulto en la vulva, úlceras irregulares, prurito crónico...) y realizar una biopsia en los casos sospechosos.^{[7], [8]}

En las mujeres con lesión intraepitelial escamosa conocida en cuello uterino, vagina o ano, deberá llevarse a cabo una inspección vulvar como parte de su seguimiento mediante vulvoscoopia.

Prevención terciaria: Manejo de lesiones premalignas

La neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) se considera la lesión precursora del carcinoma escamoso de vulva. El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de la VIN es el único método de prevención terciaria disponible para evitar el desarrollo de esta neoplasia. Según la etiopatogenia de las lesiones se distinguen fundamentalmente dos patrones de VIN: VIN tipo común y el VIN tipo diferenciado. Presentan factores epidemiológicos, características histológicas y clínicas, así como potencial de progresión a cáncer claramente diferenciados. En el VIN tipo común, a su vez, encontramos lesiones intraepiteliales escamosas de bajo grado (LSIL) y de alto grado (HSIL). El LSIL o VIN1 se excluyó de las lesiones premalignas ya que representa un proceso sin potencial oncogénico. Por lo tanto, únicamente se consideran verdaderas lesiones precursoras la

HSIL (VIN tipo común) y la VIN de tipo diferenciado. Es decir, el tratamiento de las LSIL no estará justificado en la prevención del carcinoma epidermoide de vulva. En la **tabla 2** se muestran los tipos de VIN:

VIN	Características	
VIN tipo común	Asociado VPH	Patrón condilomatoso
		Patrón basaloide
		Patrón mixto
VIN tipo diferenciado	No asociado a VPH	
VIN tipo inclasificado	No se puede clasificar en los grupos anteriores Puede incluir tipos raros, Ej; VIN patrón pagetoide	

Tabla 2: Clasificación de la Neoplasia Vulvar Intraepitelial ISSVD 2004.^[6]

TIPOS HISTOLÓGICOS

Existen múltiples tipos histológicos, siendo el carcinoma epitelial escamoso (epidermoide) el más frecuente, representando del 85 al 90%^[1] de las neoplasias vulvares. El segundo más frecuente es el melanoma suponiendo el 5% del cáncer vulvar^[9] Otros tipos histológicos menos frecuentes son la enfermedad de Paget de la vulva, adenocarcinoma o carcinoma de las glándulas de Bartolino y los tumores dependientes de anejos cutáneos.

Entre los tumores epiteliales escamosos pueden objetivarse distintos subtipos, de los cuales el carcinoma escamoso queratinizante o simple es el más frecuente^[1]. Aparece en mujeres de edad avanzada, típicamente asociado al liquen escleroso, un tumor que no suele ser multifocal. Frente a este hay otros tipos histológicos como son el tipo no queratinizante, el basaloide (que sería el asociado con el VPH 16), el condilomatoide o Bowenoide (asociado a VHP 16, 18 y 33 los cuales suelen ser multifocales y aparecer en chicas más jóvenes), tipo verrucoso o condiloma gigante de Buschke-Lowenstein (que suele ser localmente agresivo y suele recidivar aunque raramente metastatiza), el tipo “queratoma like” (bien diferenciado y susceptible a tratamiento quirúrgico exclusivo), y finalmente, el tipo de células gigantes (mal pronóstico).^[10]

Tumores escamosos, tumores relacionados y precursores	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células escamosas sin otra especificación 	<ul style="list-style-type: none"> - Queratinizante, diferenciado o tipo simple - No queratinizante - Basaloide - Condilomatoso o Bowenoide - Verrucoso o condiloma gigante de Buschke-Lowenstein - Queratoacantoma-like - Variante con células tumorales gigantes - Otros 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma basocelular 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Neoplasia escamosa intraepitelial Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) 3/ Carcinoma in situ de células escamosas 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Lesiones escamosas benignas 	<ul style="list-style-type: none"> - Condiloma acuminado - Papiloma vestibular (micropapilomatosis) - Pólipo fibroepitelial - Queratosis seborreica y queratosis folicular invertida - Queratoacantoma 	
Tumores glandulares	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Paget 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores de glándula de Bartholino 	<ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma - Carcinoma de células escamosas - Carcinoma adenoide quístico - Carcinoma adenoescamoso - Carcinoma de células transicionales - Carcinoma de células pequeñas - Adenoma - Adenomioma - Otros 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Tumores procedentes de glándulas anogenitales similares a las mamas 	<ul style="list-style-type: none"> - Adenocarcinoma de tipo mamario - Hidroadenoma papilar - Otros 	
	<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinoma de la glándula de Skene 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Adenocarcinomas de otros tipos 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Adenoma de las glándulas vestibulares menores 		
	<ul style="list-style-type: none"> • Tumor mixto de vulva 		
Tumores dependientes de anejos cutáneos	<ol style="list-style-type: none"> 1. Tumor maligno de glándula sudorípara 2. Carcinoma sebáceo 3. Siringoma 4. Hidroadenoma nodular 5. Tricoepitelioma 6. Triquilemoma 7. Otros 		

Tabla 3: Clasificación histológica de los tumores epiteliales de la vulva (OMS 2003).^[1]

CLÍNICA

La forma de presentación clínica del cáncer vulvar es variada, pudiendo manifestarse con síntomas muy inespecíficos como el prurito vulvar de larga evolución (80%), y menos frecuentemente a úlceras, sangrados o masas inguinales o abscesos (5%). También podría presentar dolor en caso de que la lesión se sitúe próxima al clítoris o uretra, aunque estos casos son poco frecuentes. Además, muchas de las pacientes son asintomáticas al diagnóstico.^{[1], [9]}

El cáncer escamoso de vulva se origina a partir de una zona de neoplasia intraepitelial y puede presentarse en forma de placa única, ulcerada o como un tumor vegetante en vulva o periné. Hasta en un 5% de los casos las lesiones son multifocales y un 22% de las pacientes presentan tumores síncronos en periné, cérvix y vagina.^[11]

Su localización puede ser cualquier punto de la vulva, sin embargo, el 80% de las ocasiones afecta a los labios mayores y menores. La afectación al clítoris aparece en el 5-15% de las pacientes, en periné o uretra 6% y un 10% pueden ser multifocales.^[1]



DIAGNÓSTICO

Actualmente, sigue existiendo un retraso entre la aparición de la sintomatología y el diagnóstico del cáncer vulvar de casi 12 meses en el 30% de los casos, en gran parte porque las pacientes solicitan tarde la atención médica o porque son asintomáticas al diagnóstico. Otra causa, aunque menos frecuente, es la instauración de un tratamiento médico para las lesiones vulvares sin que se realice una biopsia que permita el diagnóstico de carcinoma.^[9]

Por ello, la exploración de la vulva debe realizarse de forma sistemática y ordenada a todas las mujeres que acuden a la consulta ginecológica, realizándose de forma más meticulosa en aquellas mujeres que presentan lesiones en otras localizaciones del tracto anogenital relacionadas con el VPH, dermatopatías vulvares o refieren algún tipo de sintomatología.^[12]

La inspección vulvar permite identificar lesiones sospechosas de malignidad, pero el diagnóstico de certeza del cáncer de vulva siempre es anatomo-patológico.^[11] Por lo tanto, cuando se observa una lesión vulvar se debe biopsiar. Para ayudarnos a localizar el área a biopsiar podemos ayudarnos de la realización de una vulvoscopy, empleando ácido acético al 3-5% que tornará la lesión en blanquecina facilitando así su visualización. Como hemos comentado previamente, hasta en un 5% de los casos las lesiones serán multifocales por lo que habrá que biopsiar cada una de las zonas sospechosas de lesión. La biopsia debe evitar el área central donde posiblemente solo encontremos tejido necrótico y en profundidad ha de alcanzar el tejido graso subcutáneo, pudiendo ser incisional o escisional (utilizando el sacabocados dermatológico de keys tipo punch o extirpando la lesión en su totalidad según el caso). A ser posible, debe evitarse la biopsia

escisional para el diagnóstico inicial, ya que podría entorpecer en la correcta planificación del tratamiento.^[13]

La valoración clínica de las adenopatías inguinales presenta una baja sensibilidad y especificidad. Su evaluación clínica presenta una tasa de falsos negativos que alcanza el 30%. En casos de sospecha de afectación ganglionar inguinal y cara a la planificación quirúrgica, nos podemos servir de técnicas de imagen como la ecografía, el TAC o la RMN. De todas formas, ante la sospecha de afectación metastásica ganglionar inguinal se debe confirmar mediante PAAF eco guiada (punción con aguja fina) para realizar un estudio citológico de la adenopatía o biopsia percutánea con aguja gruesa y de este modo disponer de un cilindro de tejido para estudio anatomopatológico. De esta forma confirmamos o descartamos en gran medida la presencia de afectación ganglionar de modo previo a la planificación del tratamiento quirúrgico.^[14]

Para evaluar la extensión locorregional lo más indicado es la exploración física. En caso de que esta no sea concluyente y/o existan signos clínicos que nos hagan sospechar infiltración a órganos vecinos, se puede hacer el estudio con uretero-cistoscopia. Si el tumor es localmente avanzado o se quiere plantear una exenteración se recomienda realizar una RMN o un PET-TAC.^[15]

Aunque la extensión ganglionar es muy frecuente al diagnóstico (20%), solo un 5% de las pacientes presentan metástasis a distancia en ese momento. No existe una clara protocolización para el diagnóstico de enfermedad a distancia. Por ello, en las pacientes a partir del estadio Ib, o lo que es lo mismo, en tumores mayores a 2cm de extensión o más de 1mm de invasión, se realiza un TAC abdominopélvico. Otras pruebas de imagen oportunas pueden ser el TAC torácico o PET-TAC (en casos de sospecha de diseminación sistémica de la enfermedad).^[16]

EXTENSIÓN

El cáncer de vulva tiene tres formas de diseminación que se deben conocer y tener presentes para realizar un estudio y tratamiento correcto del tumor. Por un lado, presenta una diseminación por contigüidad que afecta a estructuras adyacentes como la uretra, ano y vagina. por otro lado, una diseminación linfática, inicialmente a nivel de los ganglios linfáticos inguinales pudiendo ocurrir en fases tempranas de la enfermedad, incluso con pequeñas lesiones. La última y poco frecuente es la diseminación hematógena que es infrecuente en ausencia de compromiso linfático y que se produce cuando el tumor presenta un curso muy avanzado, especialmente a nivel del pulmón, hígado y hueso.^[5]

En los casos localizados la lesión inicial se extiende con lentitud hacia las estructuras vecinas. Los carcinomas localizados en la parte anterior de los labios lo harán hacia el clítoris, uretra, tabique uretrovaginal y las paredes vaginales. Los posteriores hacia el periné, introito, tabique rectovaginal y tejido anorrectal. En casos más avanzados pueden afectarse el cérvix, recto, pubis, tercio superficial de la vagina y la vejiga urinaria.

En cuanto a la extensión vía linfática, se trata de la forma más importante de propagación y constituye la causa más frecuente de fracaso terapéutico.^[9] Los vasos linfáticos drenan los labios hacia la zona del monte de venus, desde ahí van a las cadenas inguinales superficiales, drenando posteriormente a los ganglios inguinales profundos o femorales, situados siguiendo el trayecto de los grandes vasos por debajo de la fascia cribiforme, para continuar a nivel pélvico. Los labios drenan un 95% en los ganglios homolaterales, y solo un 5% contralateralmente. Normalmente las lesiones laterales drenan a ganglios ipsilaterales y las lesiones centrales a cualquiera de los dos lados. La posibilidad de que en lesiones laterales pueda existir afectación ganglionar contralateral, sin afectación ganglionar homolateral es muy rara.

La extensión vía linfática puede ser temprana incluso en pacientes con pequeñas lesiones, siendo hasta en un 10% en tumores con invasión 1 – 3 mm.

La extensión vía hematológica, como ya hemos mencionado, es tardía y rara sin invasión ganglionar.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Los sistemas de estadificación persiguen dos objetivos fundamentales: establecer comparaciones entre distintas series de pacientes y determinar subgrupos pronósticos homogéneos.^[1]

El estadiaje del cáncer de vulva se hace junto al tratamiento en un procedimiento único, ya que el estadio debe ser quirúrgico. La estadificación clínica se considera insuficiente por su alta tasa de falsos positivos y negativos, especialmente en la valoración de la posible diseminación ganglionar (ganglios clínicamente sospechosos son negativos en 24-42% y ganglios clínicamente normales son positivos en un 16-24%). Por tanto, siempre que el paciente sea operable será necesaria una estadificación quirúrgica.^{[1], [11]}

El cáncer de vulva debe ser estadificado según la clasificación FIGO (**Tabla 1**) y/o la clasificación del TNM (**tabla 2**)^[1]:

ESTADIO FIGO	Descripción de los hallazgos
FIGO I	Tumor limitado a vulva o vulva y perineo sin metástasis ganglionares
IA	Lesiones \leq 2 cm con invasión estromal \leq 1,0 mm *
IB	Lesiones $>$ 2 cm o con invasión estromal $>$ 1,0 mm *
FIGO II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios negativos
FIGO III	Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios inguino-femorales positivos
IIIA	(i) Con 1 ganglio linfático metastático (\geq 5 mm) (ii) 1-2 ganglio(s) linfático(s) metastático(s) ($<$ 5 mm).
IIIB	(i) Con 2 ó más ganglios linfáticos metastáticos (\geq 5mm) (ii) 3 ó más ganglios linfáticos metastáticos ($<$ 5mm)
IIIC	Con ganglios positivos con extensión extracapsular
FIGO IV	Tumor que invade otras estructuras regionales (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o a distancia
IVA	Tumor invade cualquiera de las siguientes: (i) mucosa de uretra superior, mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o está fijo a hueso pélvico (ii) Ganglios inguino-femorales fijados o ulcerados
IVB	Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos

* La profundidad de la invasión se define como la medida del tumor desde la unión epitelio-estroma o la papila dérmica más superficial adyacente y el punto más profundo de invasión.

Tabla 1: Estadificación FIGO del cáncer de vulva (2014)^[1]

A modo aclaratorio se puede afirmar que:

- **Estadio 0:** Carcinoma “in situ” = intraepitelial
- **Estadio I:** Tumor limitado a vulva y/o periné. No metástasis ganglionares.
- **Estadio II:** Tumor de cualquier tamaño con extensión a 1/3 inferior de la uretra, 1/3 inferior de la vagina o ano. No metástasis ganglionares.
- **Estadio III:** Tumor de cualquier tamaño con o sin invasión de uretra inferior y/o vagina y/o ano. Ganglios inguinales positivos.
- **Estadio IV a:** Tumor de cualquier tamaño con:
 - Invasión de la mucosa de 2/3 superiores de uretra y/o vagina. Mucosa vesical o rectal o fijo a los huesos pélvicos
 - Ganglios inguinales positivos fijos o ulcerados
- **Estadio IV b:** Cualquier metástasis a distancia, incluidos los ganglios linfáticos pélvicos.

Tumor primario (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No evidencia de tumor primario
Tis	Carcinoma in situ
T1a	Lesiones \leq 2 cm de diámetro, localizadas en vulva o periné y con invasión estromal \leq 0.1 cm.
T1b	Lesiones $>$ 2 cm de diámetro o de cualquier tamaño con invasión estromal $>$ 0.1 cm, localizadas en vulva o periné.
T2	Lesiones de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (1/3 distal de uretra, 1/3 distal de vagina, afectación anal).
T3	Tumores que infiltren alguna de estas estructuras: 2/3 proximales de uretra, 2/3 proximales de vagina, mucosa vesical, mucosa rectal o fijado al hueso pélvico.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N1a	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos $<$ 0.5 cm.
N1b	Metástasis en un ganglio linfático \geq 0.5 cm.
N2a	Metástasis en 3 ó mas ganglios linfáticos $<$ 0.5 cm.
N2b	Metástasis en 2 ó más ganglios linfáticos \geq 0.5 cm.
N2c	Metástasis en ganglio/s linfático/s con extensión extracapsular.
N3	Ganglios linfáticos inguino-femorales fijados o ulcerados.
Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis
M1	Metástasis a distancia (incluyendo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos)

Tabla 2: Estadificación TNM de la International Union Against Cancer (UICC 7th edición)^[1]

En cuanto a los factores pronósticos, la afectación de los ganglios inguinales y/o femorales es el factor pronóstico más importante para la supervivencia en pacientes con cáncer de vulva.^[17]

Esto se explica con una supervivencia a los 5 años $>$ 90% en pacientes sin afectación ganglionar, 50-60% con ganglios inguinales afectados y 20-30% con ganglios pélvicos afectados (**Tabla 3**).

Factores pronósticos	Supervivencia global a 5 años
Operables sin afectación ganglionar inguinal	90%
Operables con ganglios inguinales afectados	50-60%
Lesiones \leq 2 cm sin afectación ganglionar	98%
Tumores con 3 ó más ganglios unilaterales o 2 ó más ganglios bilaterales positivos a nivel inguinal	29%
Tumores con ganglios pélvicos afectados	20-30%

Tabla 3: Supervivencia global según la afectación ganglionar.

Otros factores pronósticos a tener en cuenta son el tipo histológico y grado de diferenciación, tamaño y grosor de la lesión (siendo esta la distancia desde la capa

granular del tumor, sin contar el espacio queratínico, hasta el punto de mayor profundidad), multifocalidad, asociación con lesiones de VIN 2-3 en el tejido vulvar preservado, nivel máximo de profundidad milimétrica y patrón de infiltración histológica (los tumores con bordes infiltrativos tienen peor comportamiento que aquellos con bordes que empujan), invasión linfovascular y márgenes de resección.

La cifra global de supervivencia a los 5 años es de un 50,5%. Un 35,9% fallecen por el carcinoma y un 7,2% lo hacen por otra enfermedad intercurrente.^[18]

En la **tabla 4** tenemos disponibles las tasas de supervivencia de acuerdo con el estadiaje tumoral:^[17]

Survival by FIGO stage for patients with vulvar cancer 1999 to 2001 FIGO statistics

FIGO stage	Number of patients	Overall survival (percent)		
		One year	Two years	Five years
I	286	96.4	90.4	78.5
II	266	87.6	73.2	58.8
III	216	74.7	53.8	43.2
IV	71	35.3	16.9	13.0

Tabla 4: Survival by FIGO stage for patients with vulvar cancer 1999 to 2001 FIGO statistics.

Algunos datos sugieren que los resultados están mejorando con el tiempo a pesar de realizar procedimientos quirúrgicos más conservadores. Posiblemente esto pueda atribuirse a los avances en la terapia adyuvante y los cambios demográficos, ya que cada vez se diagnostica a mujeres más jóvenes y en un estadio precoz de la enfermedad.^[17]

TRATAMIENTO

El tratamiento del cáncer de vulva depende principalmente de la histología y la estadificación tumoral.^[19] En dicha elección también van a intervenir otros factores como son la edad de la paciente, localización del tumor, extensión del tumor primario, afectación de órganos adyacentes, estado ganglionar, la coexistencia de comorbilidades y el estado funcional del paciente. Debemos de tener en cuenta además de la resecabilidad del tumor la operabilidad de cada paciente. Por todo esto, la planificación del tratamiento siempre será individualizada y llevada a cabo a través de un equipo multidisciplinar.^{[1], [19]}

Previo a la elección del tratamiento se deben realizar una serie de estudios:^[13]

- Se requiere una documentación clara del examen clínico de la paciente. Se estudia la lesión tumoral primaria valorando su tamaño (en cm), forma, localización, relación con la línea media (considerándose tumores de línea media

cuando se encuentran a menos de 1 cm de esta y tumores laterales cuando se encuentran a mayor distancia), consistencia y movilidad, extensión a la mucosa o estructuras óseas adyacentes (cérnix, vagina, ano), y la palpación de ganglios linfáticos. Del mismo modo, es necesario registrar la distancia respecto a la uretra, clítoris o ano puesto que son factores limitantes para el tratamiento quirúrgico con márgenes adecuados.^{[20], [21]}

- El estudio de extensión mediante técnicas de imagen no se realiza de forma sistemática, se debe realizar en determinadas situaciones como puede ser la presencia de síntomas que hagan sospechar de metástasis, tumores mayores de 4 cm, ganglios inguinales palpables o sospechosos en la biopsia o con ganglio centinela positivo, o situaciones que compliquen la palpación de masas inguinales como es el caso de mujeres con gran masa corporal. La técnica de imagen que más se utiliza para la evaluación de la extensión tumoral es la resonancia magnética (RMN).^[21]
- Si se encuentran ganglios sospechosos, bien sea por palpación o por imagen, deberán ser estudiados mediante punción - aspiración aguja fina (PAAF) o biopsia central cuando puedan modificar el tratamiento a realizar.
- Siempre se requerirá un informe anatomo-patológico de las lesiones que incluya el tipo histológico y la profundidad de la invasión.

Una vez que se dispone del estudio completo del tumor, la FIGO establece un protocolo terapéutico de actuación en función del estadio tumoral (**Tabla 5**). Entre las opciones de tratamiento se encuentra la cirugía (con tendencia en los últimos años a completarse con una cirugía reconstructiva), radioterapia y la quimio-radioterapia.^[22]

FIGO IA	Cirugía escisional radical.	
FIGO IB y II tributarios de cirugía inicial	Tratamiento quirúrgico: Cirugía escisional radical con estudio de ganglios linfáticos inguinales.	
	Tratamiento adyuvante: Radioterapia sólo ante factores de mal pronóstico que denoten alto riesgo de recidiva local.	Absoluto: margen < 8 mm en pieza histológica, incluido el profundo.
		Relativos (presencia de 2 ó más): subtipos histológicos de alto riesgo, tamaño > 4 cm, invasión profunda del estroma, invasión del espacio linfovascular.
FIGO III tributario de cirugía	Cirugía escisional radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral y posterior radioterapia adyuvante.	
Estadios no quirúrgicos	Radioterapia radical (vulvar y de cadenas linfáticas inguino-femorales y pélvicas). Se aconseja la administración concomitante de quimioterapia (Cisplatino 40mg/m ² semanal por seis semanas).	
FIGO IVB	Quimioterapia paliativa o en el contexto de ensayos clínicos.	

Tabla 5: Protocolo terapéutico por estadios FIGO.^[1]

❖ TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Siempre que sea factible la escisión quirúrgica debe ser el tratamiento de primera elección, ya que permite la estadificación definitiva del tumor basada en el estudio histológico del material extraído.^[1]

La antigua idea de realizar sistemáticamente una vulvectomía radical (ablación completa del órgano) a todas las pacientes está sujeta a una alta tasa de complicaciones, como la dehiscencia e infección de la herida (50%), linfedema (30%), mortalidad (3%), sin dejar de lado las repercusiones psicosexuales que ocasiona. Es por ello que, en la actualidad se apuesta por la idea de realizar formas de cirugía vulvar conservadoras, convirtiéndose en un tratamiento individualizado dependiendo del tamaño y localización de la lesión.

Así, la base del tratamiento quirúrgico es la escisión de la lesión con criterio de radicalidad, es decir, con un margen macroscópico de un mínimo de 10mm (sin tensar la piel alrededor del tumor) y escisión en profundidad hasta la fascia inferior del diafragma urogenital (sin dañar el esfínter siempre que sea posible), la fascia profunda del musculo o el periostio del pubis.^{[1], [23]} Está demostrado que en caso de márgenes inferiores a 8 mm en el estudio anatómo-patológico el riesgo de recidiva aumenta, por tanto siempre habrá que respetar un mínimo de 1cm como ya se ha dicho.^{[1], [23]} La eficacia de este procedimiento más conservador ha demostrado ser tan eficaz como cirugías más agresivas, disminuyendo la morbilidad y desfiguración que conlleva la vulvectomía radical en bloque.^[23]

La cirugía no resulta de elección cuando no garantice márgenes de seguridad suficientes o cuando requiera gran mutilación para lograrlo, como por ejemplo mediante derivación urinaria o digestiva con ostomías.^[24]

Existen tres formas de exéresis del tumor, por un lado la tumorectomía radical que consiste en realizar una exéresis amplia del tumor con criterios de radicalidad y es la primera elección siempre que sea posible; por otro, la vulvectomía radical, en la que se extirpa toda el área vulvar cuando la localización o tamaño del tumor no permitan realizar una tumorectomía con criterios de radicalidad; y finalmente, como última opción, la exenteración pélvica en la que se reseca en bloque el sistema genital-urinario-rectoanal hasta la pelvis, requiriendo de técnicas de derivación urinaria y fecal así como de reconstrucción del suelo pélvico. Esta última opción solo estará indicada en situación de enfermedad recurrente, agotadas las otras alternativas terapéuticas (RT) y previa confirmación de no diseminación de la enfermedad (PET-TAC y/o linfadenectomía pélvica bilateral).^[1]

En algunos casos se puede realizar una vulvectomía modificada o hemivulvectomía lo que significa que solo se extirpa la parte anterior, posterior, izquierda o derecha de la vulva según la localización de la lesión. La extirpación local radical y la hemivulvectomía son tan efectivos como una vulvectomía radical para prevenir la recurrencia local, pero logra disminuir sustancialmente la morbilidad psicosexual del tratamiento.^[25]

En caso de que la muestra enviada a anatomía patológica nos confirme afectación de márgenes ($\leq 8\text{mm}$) se recomienda reintervenir quirúrgicamente para una ampliación de

márgenes y asegurar una resección completa. En los casos en los que la cirugía no sea posible o la paciente no acepte una reintervención, la utilización de RT podría ser una alternativa razonable, sobre todo en aquellos casos en los que la cirugía pudiera comprometer la función de estructuras medias como el clítoris, vagina o ano. Sin embargo, el uso de RT debería de reservarse para estos casos debido a la toxicidad cutánea que produce. ^[23]

Para aquellas lesiones en estadio IA (carcinoma microinvasivo) que son lesiones ≤ 2 cm de diámetro con menos de 1mm de invasión estromal, el tratamiento de elección consiste en realizar una escisión local radical sin disección ganglionar inguinofemoral, ya que el riesgo de metástasis ganglionares inguinofemorales es menor del 1%.^{[26], [27]}

Por otro lado, el tratamiento de las lesiones en estadio IB y II subsidiarias de cirugía consistirá en una exéresis local radical, hemivulvectomía o vulvectomía radical según la localización de la lesión.^[19]

❖ ESTUDIO GANGLIO CENTINELA

El manejo apropiado de los ganglios linfáticos es el factor más importante para reducir la mortalidad por cáncer de vulva temprano, ya que las recurrencias en la ingle a menudo son incurables, aunque realicemos tratamiento con cirugía de rescate o radioquimioterapia.

Las áreas ganglionares inguinales constituyen el primer escalón de drenaje linfático de la vulva y, por tanto, son áreas de estudio obligatorio al realizar el tratamiento quirúrgico. A día de hoy, la valoración del estatus ganglionar se realiza mediante la detección del ganglio centinela (BSGC), evitando la realización de linfadenectomías innecesarias, disminuyendo la elevada morbilidad a largo plazo de esta intervención. Con esta técnica asumimos una tasa de falsos negativos de 2% - 6%.^[1]

Para que la BSGC se considere una alternativa factible a la linfadenectomía inguinofemoral deben de cumplirse los siguientes requisitos: el tamaño tumoral debe ser ≤ 4 cm, la lesión debe de ser unifocal y la exploración ganglionar clínico-radiológica debe de ser negativa.^[1]

El ganglio centinela se define como el primer nódulo en el contexto linfático que recibiría las células tumorales. Para la identificación del centinela inguinal se usa un método mixto: inyección intradérmica peritumoral de un radiofármaco (^{99m}Tc -nanaocoloides), junto con la inyección intradérmica de colorante vital (azul de metileno o verde indocianina -ICG-). Para una detección intraoperatoria dual, basada en radiación gamma (uso de sonda específica) y colorimétrica (visualización del centinela teñido), consiguiendo tasas muy elevadas de detección.^{[28], [29]}

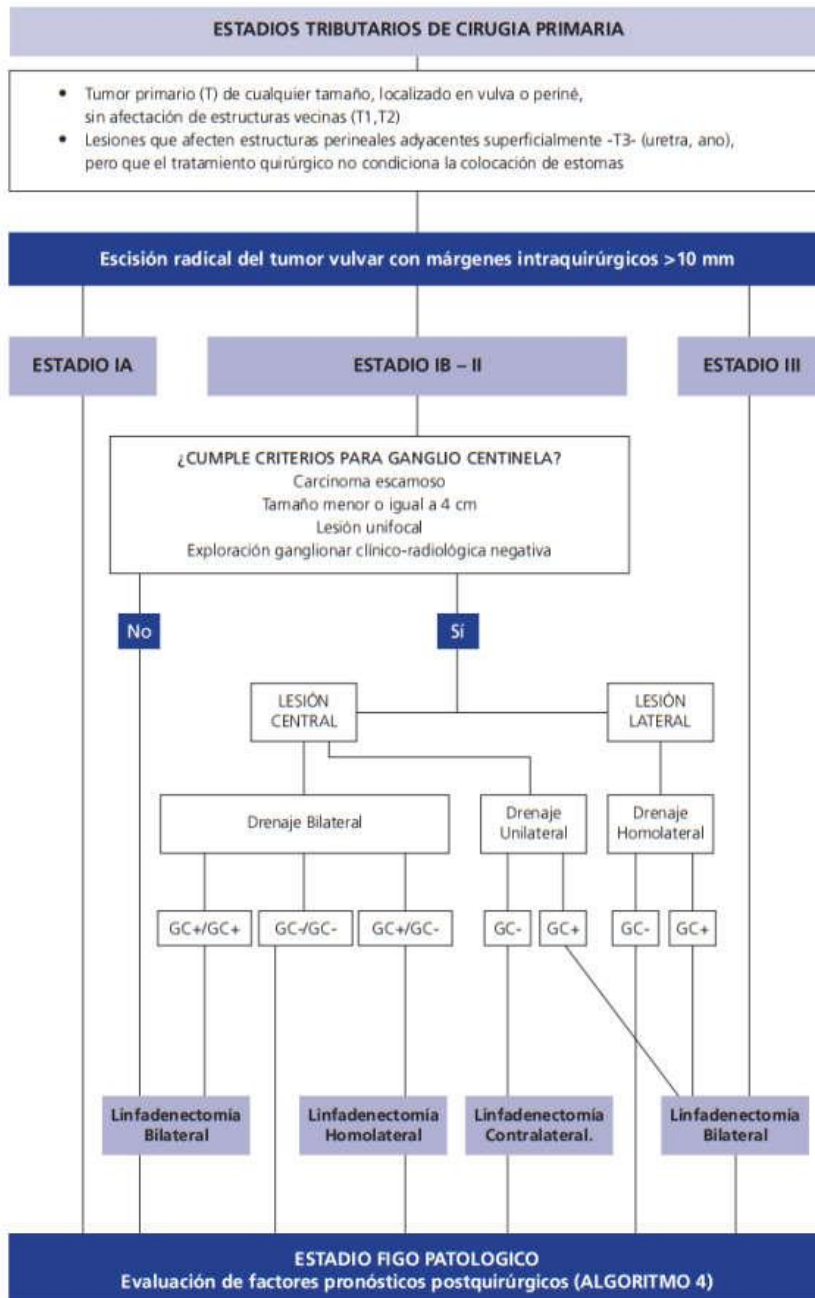
La técnica del ganglio centinela se está utilizando cada vez más en el tratamiento de mujeres con cáncer vulvar precoz, pudiendo evitar así la morbilidad postoperatoria de la linfadenectomía inguinofemoral sistemática en aquellas pacientes con ganglio centinela negativo.

Su estudio histológico del ganglio extirpado puede ser intraoperatorio o diferido y se realiza con hematoxilina – eosina. Si la tinción rutinaria es negativa en la primera sección se realiza una tinción con citoqueratinas por inmunohistoquímica. Los colorantes identifican del 75 al 88% de los GC y los trazadores radioactivos del 91 al 100%.^[8] Mediante la técnica de BSGC somos capaces de identificar “Micrometástasis”, es decir, aquellas metástasis > 0,2 mm pero > 2.0 mm.^[1]

En caso de tratarse de una enfermedad localmente avanzada (estadio III), tumores que se extienden más allá de la vulva y/o donde hay ganglios inguinales voluminosos positivos, el tratamiento es complejo y debe ser individualizado y realizado por un equipo multidisciplinario. Es preferible la cirugía siempre que sea posible, mediante una vulvectomía radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral. En caso de que los ganglios sean negativos no será necesaria la radioterapia adyuvante, pero si la histología revela ganglios positivos deberá ofrecerse radiación adyuvante inguinal y pélvica.^[30]

En aquellas pacientes en las que el tumor invada la línea media la valoración ganglionar mediante BSGC deberá realizarse bilateralmente. En aquellos casos en los que sólo sea posible la detección unilateral por fallo de la técnica será necesario realizar una linfadenectomía inguinofemoral de la zona contralateral.^[22]

Cuando no hay drenaje, la norma es realizar la linfadenectomía bilateral en lesiones centrales y unilateral en las laterales.^[1]



❖ TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

Su primera indicación es como terapia adyuvante a la cirugía, aunque se utiliza también como primera opción en los casos de contraindicación quirúrgica como pueden ser aquellos casos con adenopatías fijas o ulceradas, carcinomas que pasan los límites quirúrgicos afectando estructuras como uretra, clítoris o ano, o en lesiones no resecables por cirugía (estadios III-IV).^{[1], [9]}

Además de la cirugía escisional radical se incluirá un tratamiento adyuvante con radioterapia (y quimioterapia opcionalmente) en aquellos casos que presenten factores de mal pronóstico como:

- Factor de riesgo absoluto: margen <8 mm en pieza histológica, incluso el profundo.

- Factores de riesgo relativos (presencia de 2 o más): subtipos histológicos de alto riesgo, tamaño >4 cm, invasión profunda del estroma, invasión del espacio linfocelular.^[31]

Por ello, como tratamiento después de la cirugía ha dado buenos resultados en estadio I y II, en los que no existe metástasis ganglionar, y presenten claros márgenes positivos (< 8cm), aunque en estos casos debe contemplarse también la posibilidad de ampliar quirúrgicamente dichos márgenes. En aquellos casos en los que se decida RT postoperatoria esta deberá comenzarse tan pronto como sea posible, preferiblemente a las 6 semanas de la intervención quirúrgica.^[22]

Además, se empleará en aquellos casos en los que el tamaño del tumor supere los 4 cm, si hay evidencia de invasión linfocelular, invasión en profundidad > 5 mm y/o presencia de adenopatías histológicamente positivas.^[9] Presenta una alta tasa de complicaciones locales, especialmente fístulas.^[9]

Habitualmente, el volumen de tratamiento debe incluir la propia vulva o su lecho (± vagina, en función de la extensión) y los ganglios linfáticos inguinofemorales ipsilaterales con o sin las cadenas ganglionares pélvicas, dependiendo del estadio de la enfermedad y de si se ha hecho o no cirugía previa.^[1] En aquellos casos en los que los ganglios pélvicos no sean sospechosos por técnicas de imagen, deberá incluir la parte distal de los ganglios ilíacos con un límite superior a nivel de la bifurcación de la arteria iliaca común.^[22]

En algunas ocasiones podría estar indicada la braquiterapia, aunque las indicaciones reales de estas técnicas son muy puntuales en estos tumores y muchas veces responden a una indicación paliativa.

❖ TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

El papel de la quimioterapia en el tratamiento del cáncer vulvar diseminado o que recidiva es limitado. No existe un tratamiento estándar para las pacientes con cáncer de vulva recurrente y/o metastásico que no sean subsidiarias a rescate con cirugía y/o RT, siendo la mejor opción para estas pacientes la inclusión en ensayos clínicos.

No obstante, el uso de QT como tratamiento neoadyuvante logra una disminución del tamaño tumoral, pudiendo mejorar las perspectivas de escisión quirúrgica en pacientes con tumores primarios considerados previamente no candidatos a cirugía o con ganglios linfáticos fijos. Sin embargo, los efectos secundarios son considerables y por ahora no se puede considerar un estándar validado^[1] De los múltiples ensayos realizados con citostáticos, el cisplatino y la combinación con 5-fluoracilo y mitomicina C, así como el uso de metotrexato, bleomicina y taxanos han resultado en respuestas a corto plazo esperanzadoras, pero, en cambio, a largo plazo son pobres.^[9] En las pacientes consideradas no tributarias a cirugía así como aquellas con enfermedad en estadio IV pueden tratarse mediante un protocolo de quimioradioterapia con intención radical. El esquema de QT que se aconseja en la actualidad es con Cisplatino 40mg/m² semanal por seis semanas concomitante con RT. El tratamiento neoadyuvante con cisplatino y 5 fluorouracilo u otras combinaciones de quimioterapia puede ser eficaz para la

preservación del esfínter anal y / o uretra en pacientes con cáncer de vulva avanzado y se han informado respuestas completas a largo plazo.^[32]

En aquellas pacientes no candidatas a tratamiento sistémico lo adecuado será ofrecerles cuidados paliativos. Dentro de la terapia paliativa podemos emplear la radioterapia externa para aliviar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

❖ TRATAMIENTO DE LESIONES IRRESECABLES

Para algunas pacientes la cirugía y tratamiento adyuvante no son factibles. Este es el caso de algunas pacientes con enfermedad localmente avanzada, o la imposibilidad de extirpar el tumor primario y ganglios linfáticos si estos se fijan a los vasos femorales o a otros órganos pélvicos. Además, puede ocurrir el caso en el que el tumor sea resecable pero la paciente no sea candidata a cirugía debido a comorbilidades que le impidan tolerarla. Por otro lado, las pacientes con enfermedad metastática a distancia deberían de ser tratados únicamente con tratamiento médico.

En el caso de una paciente con enfermedad localmente avanzada irresecable, es preferible el uso de quimio-radioterapia al uso exclusivo de la radioterapia, que se utilizará en caso de que la paciente tampoco sea candidata a quimio.^[17]

SEGUIMIENTO Y RECIDIVAS

La frecuencia global de recidivas se sitúa entre el 10% y el 40%, siendo el 72,3% de los casos en los dos primeros años desde el tratamiento inicial^[9]. Por ello, parece lógico extremar el seguimiento postoperatorio de las pacientes en este periodo aunque no se haya demostrado que tenga impacto en la supervivencia global de la enfermedad.^[1] Por otro lado, hasta un 35% de pacientes recidivan a los cinco o más años, haciendo necesario el seguimiento a largo plazo.^[1]

La localización más frecuente de recidiva es la local (55%), seguida de la inguinal (24%), pélvica (7%) y a distancia (14%). En el 24% de las pacientes se producen en más de una de estas localizaciones.^[9]

El protocolo de seguimiento en el cáncer de vulva consiste en realizar una exploración ginecológica, con un examen minucioso de la vulva, así como una palpación de las áreas ganglionares inguinales. Debe realizarse una técnica de imagen como el TAC, PET ó RMN en caso de indicación clínica. En aquellas mujeres con lesiones en estadios iniciales se realizará el control cada 6 meses durante los dos primeros años y posteriormente de manera anual. En los tumores en estadios avanzados se comenzará realizando el control cada 3 meses durante los dos primeros años, cada 6 meses del 3º al 5º año y posteriormente anualmente.

Como ya se ha mencionado, la mayoría de las recidivas en el cáncer de vulva ocurren en la vulva o en las cadenas linfáticas inguinales y en los dos primeros años desde el tratamiento inicial, por lo que parece prudente extremar el seguimiento en este

período. No obstante, no se ha demostrado que tenga impacto en la supervivencia global de la enfermedad. Por otro lado, hasta un 35% de los pacientes recidivan a los cinco años o más, lo que demuestra la necesidad de un seguimiento a largo plazo.^[1]

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

El tratamiento de las recidivas dependerá del tratamiento previo, la localización de la nueva lesión y las comorbilidades asociadas a cada paciente.

En ausencia de irradiación previa, se puede considerar la administración de RT radical incluyendo la vulva y cadenas linfáticas inguinofemorales y pélvicas, con administración concomitante de quimioterapia (cisplatino 40 mg/m²m semanal durante 6 semanas). En caso de haber recaído tras recibir RT a dosis plenas solo cabe la posibilidad de rescate quirúrgico, siendo esta lo menos agresiva posible. En algunos casos estrictamente seleccionados podría contemplarse la reirradiación mediante técnicas especiales (IMRT, BQT...),^[1]

Las recidivas a nivel local, sin afectación de ganglios inguinales, se tratan con resección con márgenes amplios.^[1] En los casos en los que la invasión en profundidad sea > 1 mm y en los que previamente se haya realizado una extirpación únicamente del ganglio centinela (GC) deberá realizarse una linfadenectomía inguinofemoral.^[22] En caso de que la lesión aparezca muy distal a la localización del primer tumor y transcurridos varios años libres de enfermedad, se considerará como segunda neoplasia. En el caso de las recidivas, además de las técnicas quirúrgicas habituales, puede contemplarse la opción más radical de exenteración pélvica, siempre como último recurso y habiendo descartado enfermedad a distancia. En absolutamente todas las recaídas locales (incluidas las tratadas con escisión radical) en ausencia de irradiación previa, está indicada RT postoperatoria completa.^[1]

Si la recaída es adenopática inguinal es recomendable la reestadificación mediante TAC (o PET-TAC) del tórax, abdomen y pelvis.^[22] Se aconseja tratamiento combinado de cirugía y RT, con o sin quimioterapia asociada. Las pacientes con metástasis inguinal presentan recidivas con mayor frecuencia que las que no tenían.^{[1], [22]}

Las recidivas ganglionares, pélvicas y a distancia, son fatales. En estos casos el tratamiento será paliativo o en caso posible se propondrá a la paciente su inclusión en un ensayo clínico.

2. JUSTIFICACIÓN

Los datos sobre la asociación de la edad con el pronóstico y los patrones de tratamiento del cáncer de células escamosas de vulva han variado en los últimos años.

Se realiza este estudio con el fin de conocer si el patrón de tratamiento ha variado con la edad de las pacientes diagnosticadas de cáncer escamoso de vulva, de manera que se

reduzca la morbilidad quirúrgica disminuyendo la tasa de vulvectomías o reduciendo linfadenectomías inguinales innecesarias mejorando las indicaciones de biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC). Por otro lado, también resulta interesante saber si el pronóstico de las pacientes es diferente dependiendo de su edad debido a la edad misma o está influido únicamente por las características intrínsecas del tumor (estadiaje, infiltración linfovascular, afectación ganglionar inguinal, etc.).

Para ello se propone un análisis de la cohorte de pacientes diagnosticadas de cáncer de células escamosas de vulva tratadas en el HUMV en los últimos 10 años (2010 a 2021). Las pacientes se analizarán en subgrupos según la edad (≤ 60 años; > 60 años) con respecto a los patrones de tratamiento y el pronóstico.

3. OBJETIVOS

Objetivo primario

1. Describir los hallazgos epidemiológicos, clínicos, terapéuticos y pronósticos de los casos de carcinoma epidermoide de vulva diagnosticados en el HUMV entre enero de 2010 y febrero de 2022.

Objetivos secundarios

2. Comparar los patrones de tratamiento a nivel vulvar e inguinal entre las pacientes de 60 o menor edad frente a las mayores de 60 años diagnosticadas de carcinoma epidermoide vulvar en el periodo descrito.
3. Comparar la tasa de recidiva entre las pacientes de los grupos etarios descritos.
4. Describir la tasa de recidivas en ambos grupos etarios en función del status ganglionar inguinal.
5. Describir y comparar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y la supervivencia global (SG) en función de la edad y del status ganglionar.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE DISEÑO

Se trata de un estudio descriptivo, observacional, transversal y retrospectivo realizado en pacientes diagnosticadas de carcinoma epidermoide de vulva desde enero de 2010 hasta febrero de 2021 en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, España.

Se han utilizado la media y desviación estándar para las variables continuas, y proporciones para las variables categóricas. Se han calculado las frecuencias como porcentajes para las variables cualitativas y como medianas y rangos para las variables cuantitativas. La comparación de variables cuantitativas y cualitativas entre los diferentes grupos se ha realizado mediante la T de Student y el test de χ^2 ,

respectivamente. En los casos en que más del 25% de las casillas presentaron una $n < 5$ se ha aplicado la prueba exacta de Fisher para variables dicotómicas. Se ha considerado estadísticamente significativa una $p < 0,05$.

La estimación de la curva de la supervivencia se ha realizado con el método de Kaplan-Meyer y se ha utilizado la prueba no paramétrica de log-rank (test de Mantel-Haenszel) para comparar curvas de supervivencia, comparando la supervivencia en función de la edad (≤ 60 y > 60 años) y del estado ganglionar.

Población a estudio:

Criterios de inclusión: pacientes diagnosticadas de carcinoma epidermoide de vulva desde enero 2010 hasta febrero de 2021. Se incluyen los carcinomas epidermoides diagnosticados mediante estudio anatomopatológico (biopsia tipo punch, sacabocados, incisional o escisional) entre las fechas referidas. Se incluyen todos los casos diagnosticados, tanto los susceptibles de cirugía como los localmente avanzados, metastásicos al diagnóstico y los que han sufrido una abstención terapéutica por edad o comorbilidades asociadas de la paciente, independientemente de la edad y del tipo de tratamiento inicial.

Criterios de exclusión: Se excluyen las pacientes diagnosticadas de carcinomas vulvares no epidermoides (melanomas, basocelulares, verrucoso...), metastásicos en vulva o con diagnóstico de neoplasia vulvar intraepitelial (sin focos de infiltración).

Fuente de Información:

- Registro de pacientes procedentes de la base de datos del comité de tumores ginecológicos tratados por el Servicio de Obstetricia y Ginecología, Oncología Médica u Oncología radioterápica del HUMV.
- Registro de anatomía patológica del HUMV.

4.2. VARIABLES

- Número total de casos. Desglosados en:
 - ≤ 60 años
 - > 60 años
- Año en el que se realizó el diagnóstico y número de casos por año
- Número de VIN o carcinoma in situ
- Número de carcinoma invasor
- Histología
 - Epidermoide

- Basocelular
- Melanoma
- Paget
- Edad media, mediana y rango de edades
- Descripción de estadiajes:
 - TNM
 - FIGO
- Multifocalidad al diagnóstico (SI/NO)
- Afectación ganglionar (SI/NO)
- Menopausia (SI/ NO)
- Síntoma al diagnóstico
 - Prurito
 - Tumor
 - Dolor
 - Ulceración
 - Masa inguinal
- Tratamiento quirúrgico (SI/NO)
- Patrón de tratamiento vulvar
 - Tumorectomía radical
 - Hemivulvectomy
 - Vulvectomy radical
- Patrón de tratamiento inguinal
 - Abstención quirúrgica
 - Ganglio centinela
 - Linfadenectomía inguinal unilateral
 - Linfadenectomía inguinal bilateral
- Tratamiento no quirúrgico
 - QT
 - RT

- Paliativos
- Tratamiento adyuvante (SI/NO)
 - QT
 - QT-RT
- Reconstrucción vulvar (Sí/No)
 - Colgajos V-Y
 - Otros
- Abstención terapéutica (Si/No)
- Recidiva (SI/NO)
 - Lugar de recidiva
 - Tratamiento de recidiva (Qx, RT, paliativos)
- Supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG)

5. RESULTADOS: ANÁLISIS DESCRIPTIVO

En el periodo comprendido entre enero de 2010 y febrero de 2021, en el Servicio de Obstetricia y Ginecología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (HUMV), se han diagnosticado 95 casos de lesiones pre o neoplásicas de origen vulvar.

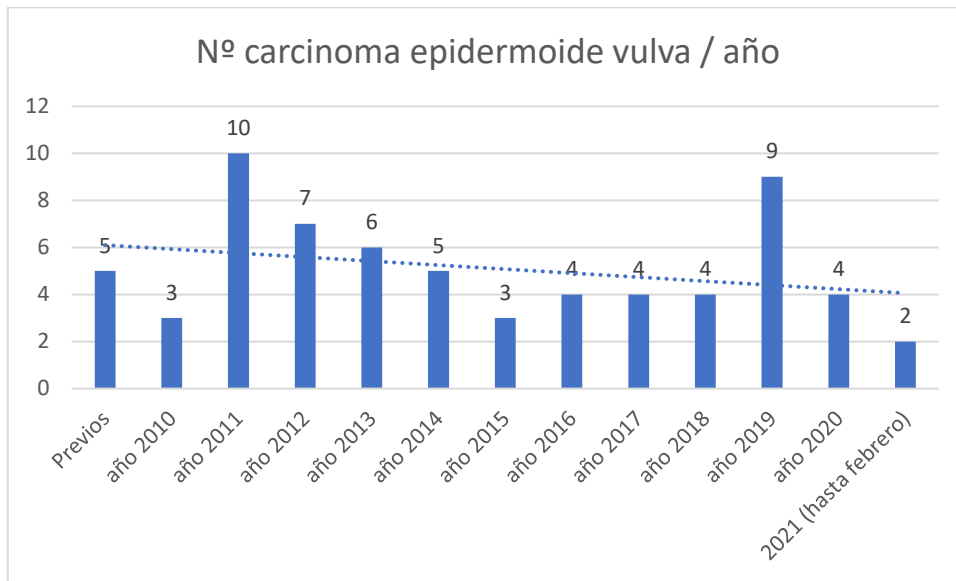
La lesión tumoral infiltrante diagnosticada con más frecuencia ha sido el carcinoma epidermoide vulvar con 66 casos, correspondiendo a un 69,47% de las lesiones vulvares diagnosticadas. Otros casos diagnosticados han sido el melanoma vulvar con 4 casos, 2 angiosarcomas, 1 adenocarcinoma de glándula de Bartolino, 6 carcinomas basocelulares, 2 procarcinomas ecrinos, 9 casos de VIN, 4 de enfermedad de Paget y 1 caso de fibromatosis (tumor desmoide).

Centrándonos en los casos diagnosticados de carcinoma epidermoide de origen vulvar, el número de pacientes diagnosticadas a lo largo de los años se ha distribuido de la siguiente manera (**tabla 1**):

Previos	5
2010	3
2011	10
2012	7
2013	6
2014	5
2015	3
2016	4
2017	4

2018	4
2019	9
2020	4
2021 (hasta febrero)	2

En nuestra casuística se incluyen 5 casos con diagnóstico previo a 2010. Son pacientes con diagnóstico inicial previo a nuestro periodo de estudio que sufrieron eventos en relación al mismo posteriormente a 2010.



En la gráfica observamos el número de casos diagnosticados de carcinoma epidermoide vulvar a lo largo de los años comprendidos en nuestro estudio. Al ser una patología poco incidente, la tendencia es a diagnosticar 4-5 casos/año. Los llamativos picos, como por ejemplo los del 2011 y 2019, pueden explicarse por el escueto tamaño muestral a lo largo de 10 años, al ser una neoplásica de baja incidencia.

Teniendo en cuenta las dos vías de carcinogénesis del cáncer epidermoide de vulva hemos dividido a las pacientes en dos grupos atendiendo a la edad, en > 60 años o ≤ 60 años. Como se ha explicado previamente el grupo mayores de 60 años presenta un subtipo queratinizante asociado a distrofias como el liquen, mientras que el grupo de mujeres más jóvenes está más asociado a la infección por VPH (16, 18, 33) e influenciado por cofactores como el tabaquismo o VIH.

Así, de las 66 pacientes con carcinoma epidermoide, 12 tienen ≤ 60 años, lo que supone un 18% de nuestra muestra, y 54 (82%) son mayores de 60 en el momento del diagnóstico. La mediana de edad de las pacientes diagnosticadas de carcinoma epidermoide es de 79 años (35-100) y la edad media: 73,56 años.

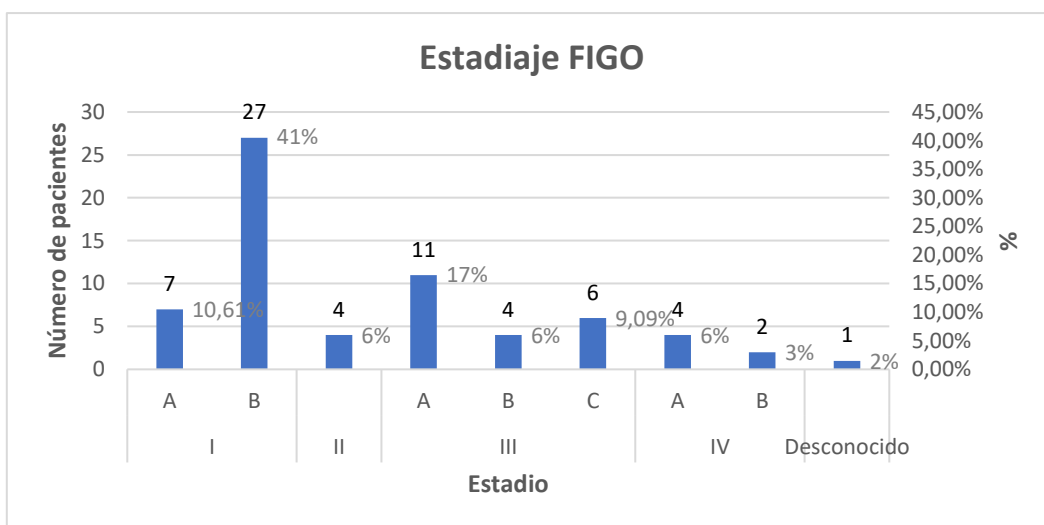
Por el contrario, en el grupo de las pacientes diagnosticadas de VIN, de las 9 afectadas 3 son ≤ 60 años y 6 > 60; siendo la mediana al diagnóstico de 71 años (43-96) y la edad media: 68 años.

Es de destacar que la tasa de diagnóstico de carcinoma infiltrante es 4,5 veces superior en mayores de 60 años que en menores y en los casos de VIN es el doble.

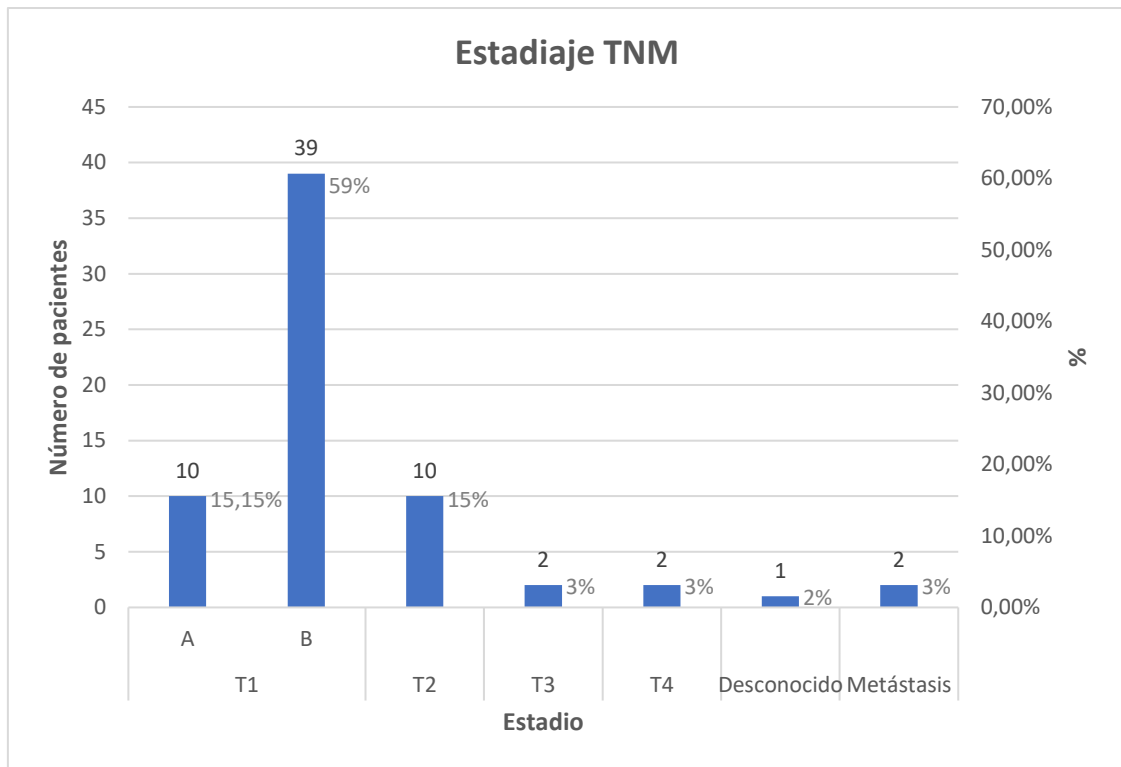
5.1.1. DESCRIPCIÓN DE ESTADIAJES (FIGO y TNM) y AFECTACIÓN GANGLIONAR POR ESTADIAJE

Las siguientes tablas y esquemas representan nuestra muestra de carcinomas epidermoides de vulva clasificada mediante el estadiaje FIGO y TNM:

Estadio FIGO		Casos	%	Total	%
I	A	7	11%	34	52%
	B	27	41%		
II		4	6%	4	6%
III	A	11	17%	21	32%
	B	4	6%		
	C	6	9%		
IV	A	4	6%	6	9%
	B	2	3%		
Desconocido		1	2%	1	2%
			100%	66	100%



Estadio TNM		Casos	%	Total	%
T1	A	10	15,15%	49	74%
	B	39	59%		
T2		10	15%	10	15%
T3		2	3%	2	3%
T4		2	3%	2	3%
Desconocido		1	2%	1	2%
Metástasis		2	3%	2	3%
			100%	66	100%



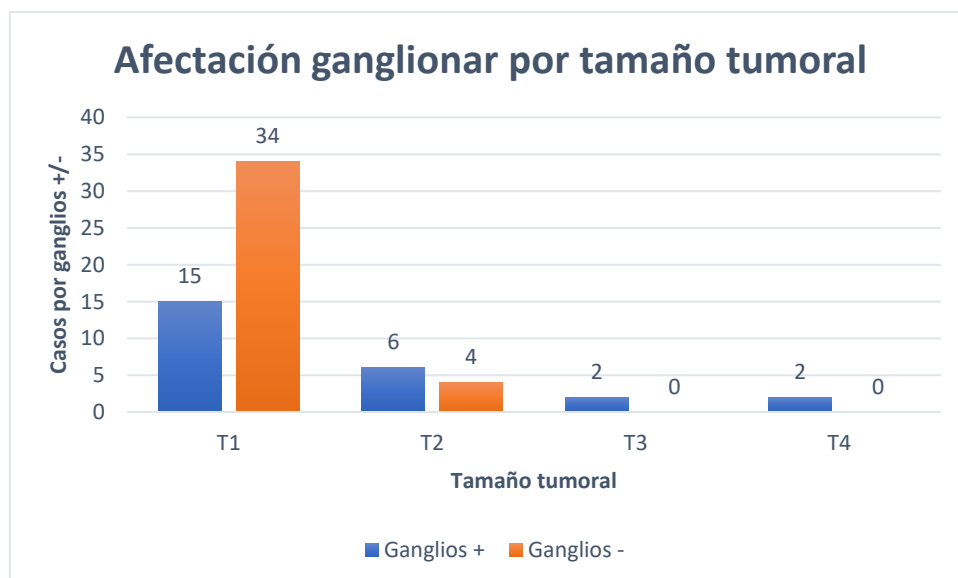
La tasa de afectación ganglionar es mayor a medida que se avanza en el tamaño tumoral. En nuestra casuística, sobre el total de casos diagnosticados (excluyendo los 3 casos metastásicos/paliativos) supone un 40% (25/63).

La afectación inguinal en cada estadio se distribuye de la siguiente manera:

En los casos de T1 se ha diagnosticado afectación ganglionar inguinal en 15 de 49 casos diagnosticados, lo que supone un 30,6%.

En los casos con estadio T2 la tasa de afectación ganglionar inguinal es de un 60% (6/10).

Tanto en estadios T3 y T4 la afectación ganglionar al diagnóstico ha sido del 100% (2/2 casos tanto en T3 como en T4).



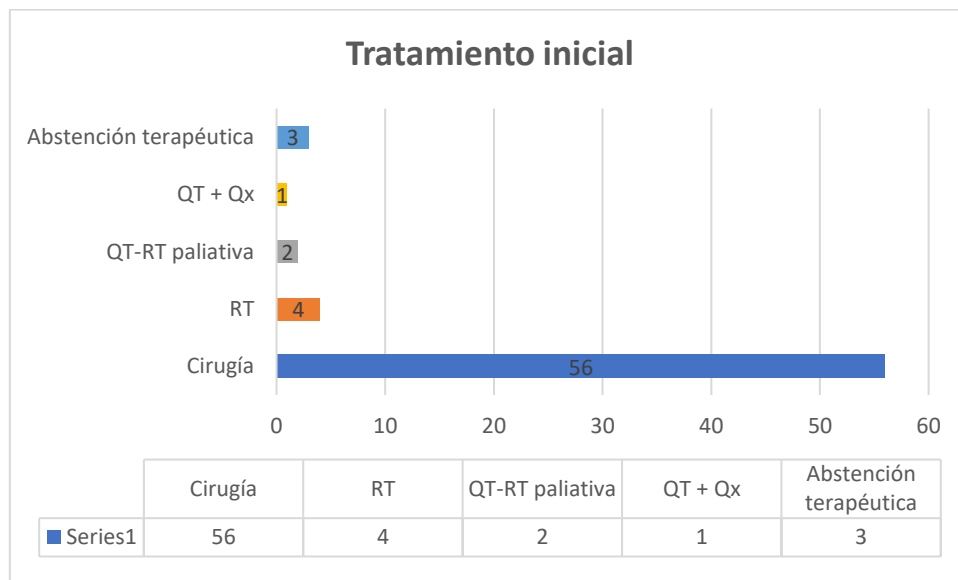
5.1.2. TRATAMIENTO INICIAL

Del total de 66 pacientes diagnosticadas de carcinoma epidermoide infiltrante, en 56 casos el tratamiento inicial fue quirúrgico, lo que representa un 84,8 %.

Se optó por tratamiento radioterápico de inicio en 4 casos (1 por riesgo anestésico, 2 como terapia paliativa por lesión no resecable y 1 como terapia neoadyuvante con rescate quirúrgico posterior, que consistió en vulvectomía).

En 2 casos se realizó quimio-radioterapia paliativa y en 1 caso quimioterapia de inducción con posterior rescate quirúrgico.

En 3 casos no se realizó tratamiento activo (abstención terapéutica), uno por edad (96 años), otro por estadio terminal de la paciente y el tercero por comorbilidad severa (enfermedad de Parkinson avanzada).



5.1.3. TIPO DE CIRUGÍA VULVAR (N: 56)

De los 56 casos tratados quirúrgicamente, en la mitad de ellos el tratamiento inicial a nivel vulvar fue radical (28 casos) y en los otros 28 se realizó una cirugía conservadora (exéresis de la lesión o hemivulvectomía).

Además, en otros dos casos se practicó vulvectomía. En uno de ellos tras tratamiento radioterápico primario y en el segundo tras quimioterapia de inducción.

Es de destacar que en mujeres mayores de 60 años se practicó vulvectomía en 25 de 45 casos (55,6%) y en pacientes de 60 o menores en 3 de 11 casos (27,3%).

5.1.4. TIPO DE CIRUGÍA INGUINAL (N: 43)

A nivel inguinal, no se realizó tratamiento quirúrgico (ni ganglio centinela ni linfadenectomía inguinal) en 13 casos, lo que supone un 23,21% (13/56).

Estos casos representan a 9 pacientes comórbidas y mayores de 80 años.

Los 4 casos en menores de 80 años se diagnosticaron en 3 mujeres con lesiones microinfiltrantes de 67, 69 y 79 años de edad y el cuarto caso en una paciente de 53 HIV + con una lesión microinfiltrante.

Las cirugías se distribuyeron de la siguiente forma:

Linfadenectomía ipsilateral: 1 caso (N0)

Linfadenectomía bilateral de entrada : 18 casos (4 asociados a hemivulvectomía y 14 a vulvectomía) (N+ 9/18)

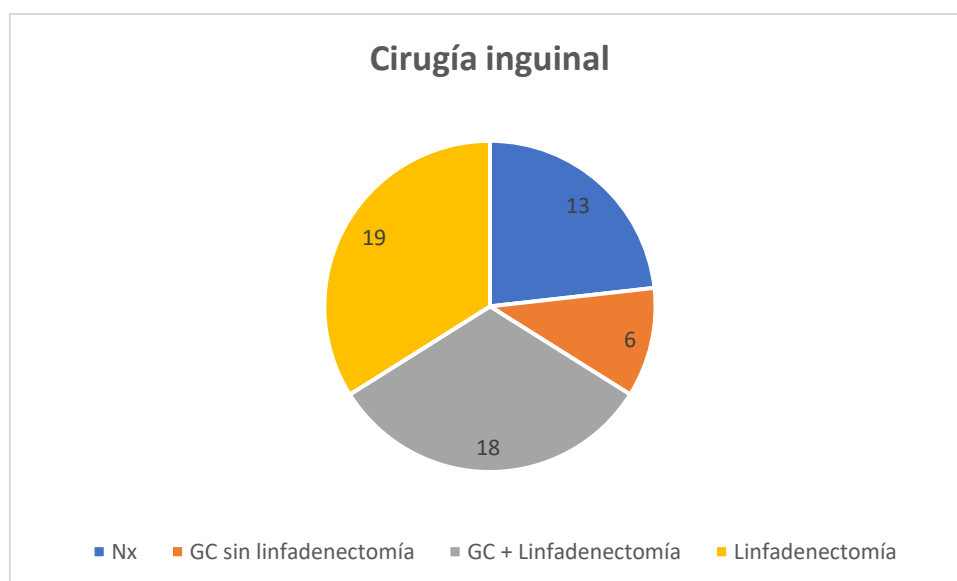
GC bilateral + Linfadenectomía bilateral: 14 (4 asociados a hemivulvectomía y 10 a vulvectomía) (N+ 10/14)

GC ipsilateral + linfadenectomía bilateral: 2 (1 con hemivulvectomía y 1 con vulvectomía) (N+ 2/2)

GC ipsilateral + linfadenectomía ipsilateral: 2 (2 asociadas a hemivulvectomía) (N+ 1/2)

GC ipsilateral: 2 (los asociados a exeresis) (N+ 0/2)

GC bilateral: 4 (3 asociados a hemivulvectomía y 1 a vulvectomía) (N+ 0/4)



5.1.5. AFECTACION GANGLIONAR INGUINAL POR EDAD

En el total de nuestra población a estudio, excluidos los tres casos de afectación metastásica al diagnóstico, se detectó afectación metastásica inguinal en 25 casos (25/63), lo que supone un 40%. Si nos centramos únicamente en los casos tratados quirúrgicamente (56 casos), la afectación ganglionar documentada anatomopatológicamente fue de 20 casos (20/56), siendo esto un 35,71% de los casos.

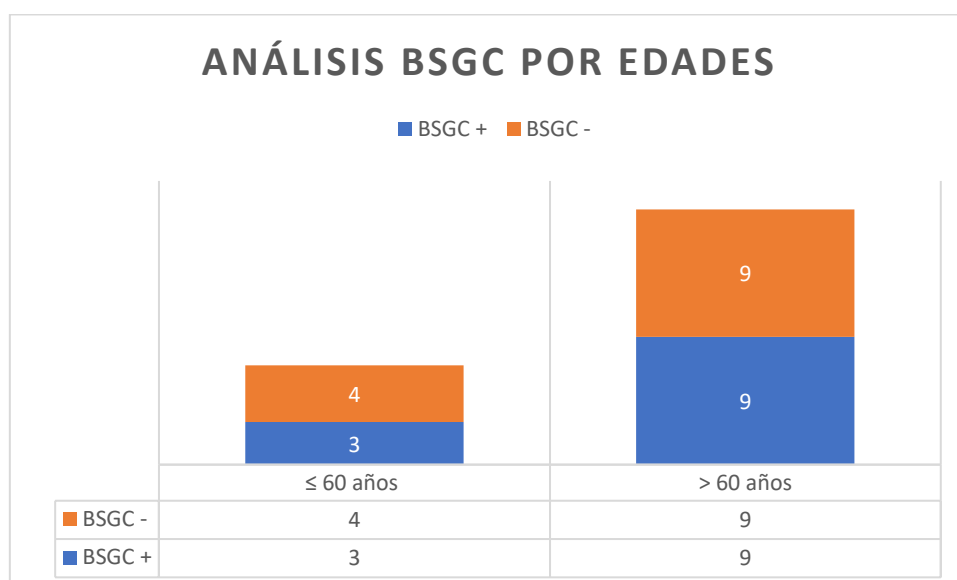
De las 45 mujeres mayores de 60 años intervenidas, en 15 se detectó afectación metastásica inguinal y en 30 no, lo que supone una afectación ganglionar inguinal de un 33,3%. En mujeres de 60 o menor edad la afectación metastásica inguinal se detectó en un 45,5% de los casos (5/11).

5.1.6. ANÁLISIS DE CASOS DE GANGLIO CENTINELA

En 25 casos se realiza BSGC a nivel inguinal, de los cuales en 13 resulta positivo el estudio anatomopatológico y obliga a la realización de linfadenectomía inguinal, lo que supone un 52% de los casos.

En menores de 60 años se realizó en 7 casos (siendo negativo en 4/7) (57,1%)

En mayores de 60 años se realizó en 18 casos (siendo negativo en 9/18) (50%)



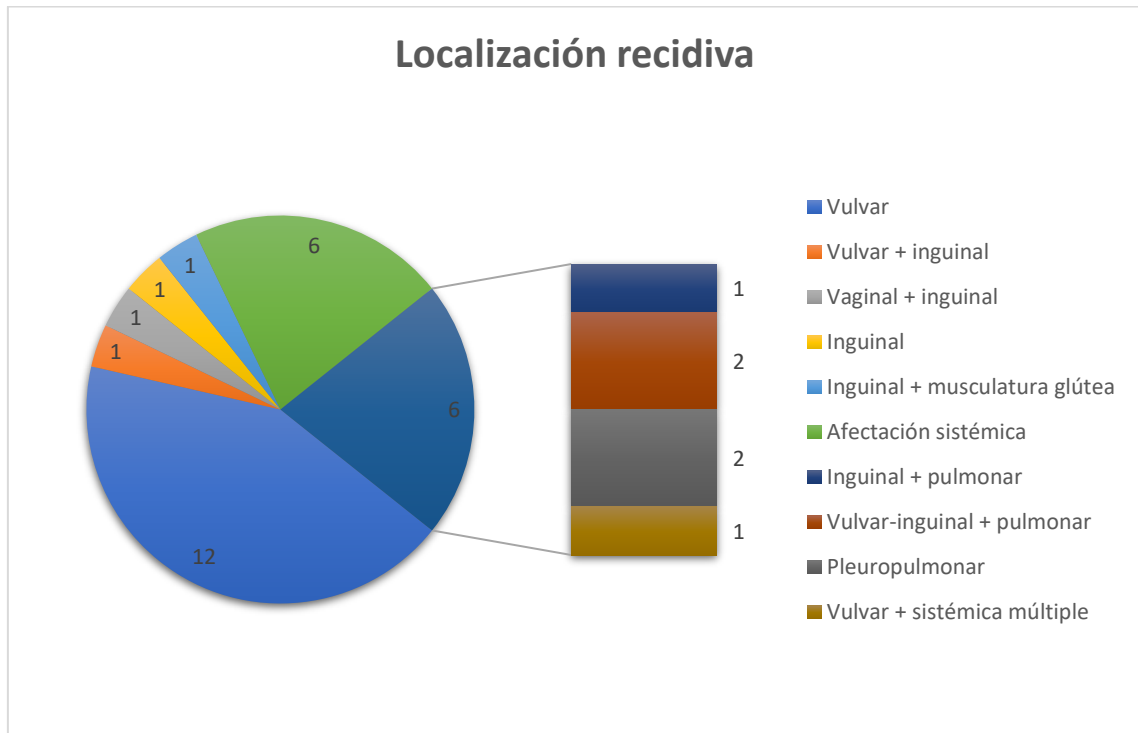
5.1.7. ABSTENCION TERAPEUTICA INGUINAL

Únicamente en un caso de 11 pacientes menores de 60 años (9,1%) no se realiza estudio ganglionar inguinal frente a 14 de 44 en mayores de 60 años (31,8%), lo que tampoco muestra significación estadística, aunque si a una tendencia a ser más conservadores a nivel inguinal en pacientes de mayor edad.

5.1.8. RECIDIVAS Y SU TRATAMIENTO

En nuestra serie (considerando los 56 casos quirúrgicos), se ha documentado recidiva tumoral en 22 casos. La localización más frecuente fue la vulvar aislada con 12 casos. En 7 casos la recidiva fue inguinal aislada o asociada a otras localizaciones, en 1 caso vulvo-vaginal y en 6 casos sistémica asociada o no a otras localizaciones.

Los datos se desglosan como se muestra en el siguiente gráfico:



12 casos de recidiva vulvar aislada, de las cuales 7 fueron intervenidas mediante vulvectomía (en 5 de los casos mediante exéresis de la recidiva y 2 casos con RT paliativa). Los 5 casos restantes fueron tras exéresis/hemivulvectomía (3 fueron tratadas por vulvectomía, 1 amputación abdomino perineal y 1 caso de reescisión).

De los 22 casos de recidiva 6 sufren afectación sistémica, siendo así el 27,3% de los casos. Se distribuyen de la siguiente manera: Inguinal + pulmonar: 1, vulvar-inguinal + pulmonar: 2, pleuropulmonar: 2 y vulvar + sistémica múltiple: 1.

5.1.9. RECIDIVA POR EDAD Y ESTADIO GANGLIONAR

Pacientes de 60 o menor edad

A lo largo del seguimiento ningún caso NO recidivó. En cambio, de los 5 casos con afectación ganglionar, 2 de ellos recidivaron y fallecieron a causa de la enfermedad.

La tasa de recidiva en nuestra muestra ha sido de 18,2% (2/11).

Pacientes mayores de 60 años

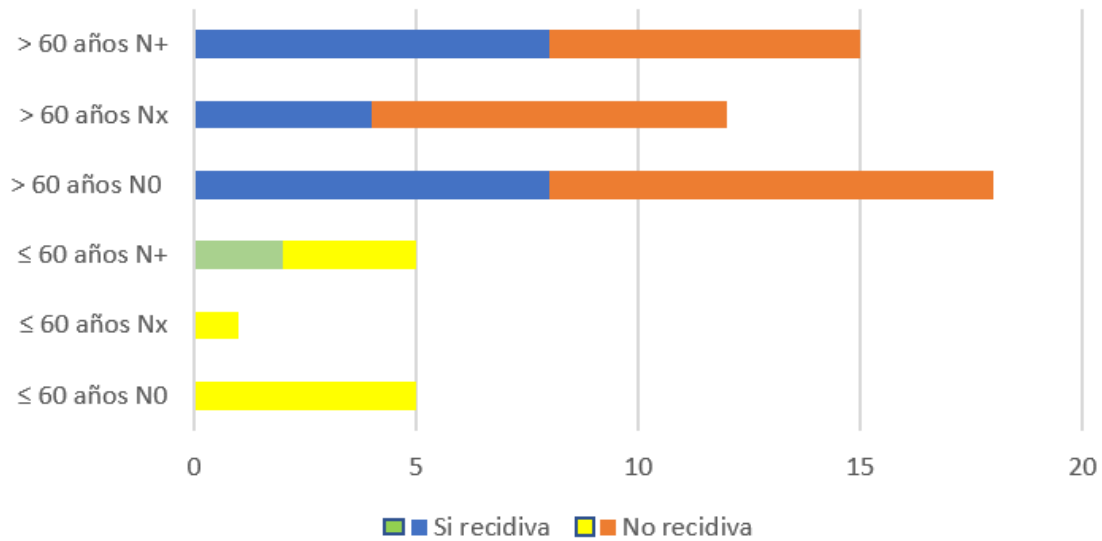
De las 45 pacientes con abordaje quirúrgico inicial, 20 recidivan (8 con N+ inicial, 4 sin abordaje ganglionar Nx y 8 NO).

De las 8 recidivadas con N+, sobre un total de 15 N+, 7 han fallecido y 1 pérdida de seguimiento con enfermedad metastásica.

De las 8 N0 que recidivan (8/18 N0), 5 han fallecido a causa de la enfermedad y 4 de las 4 Nx recidivadas, sobre un total de 12 NX, fallecen por la enfermedad.

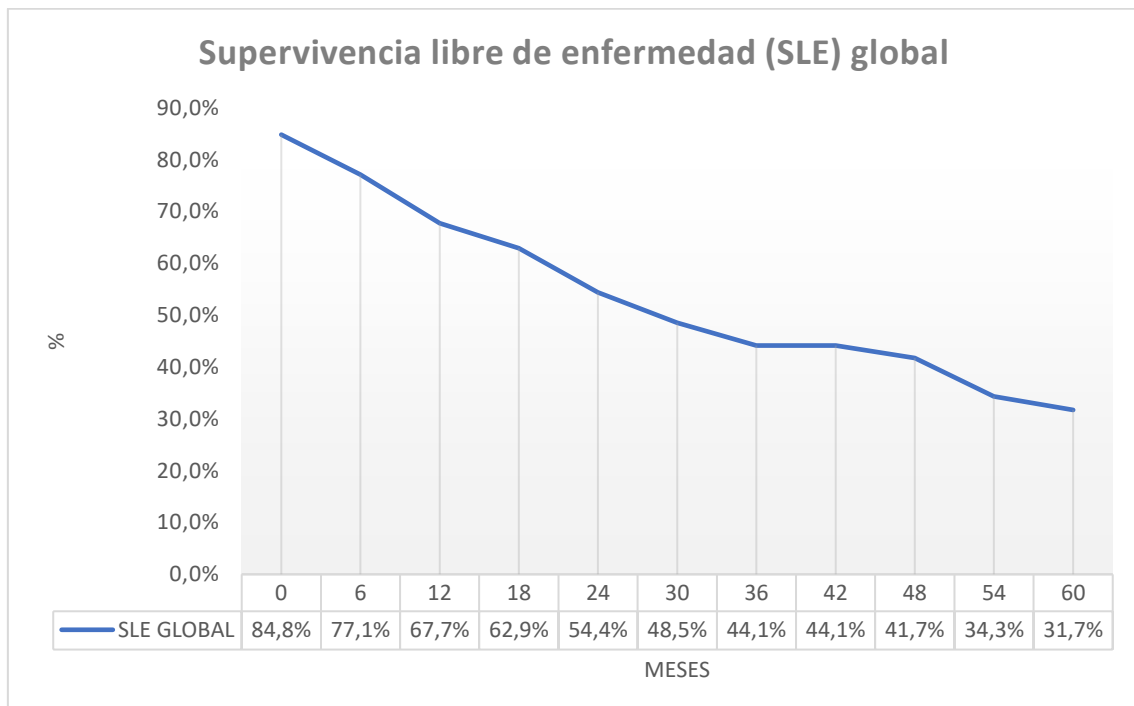
La tasa de recidiva en nuestra población mayor de 60 años ha sido aproximadamente de un 45% (20/45).

Recidivas por edad y estadio ganglionar

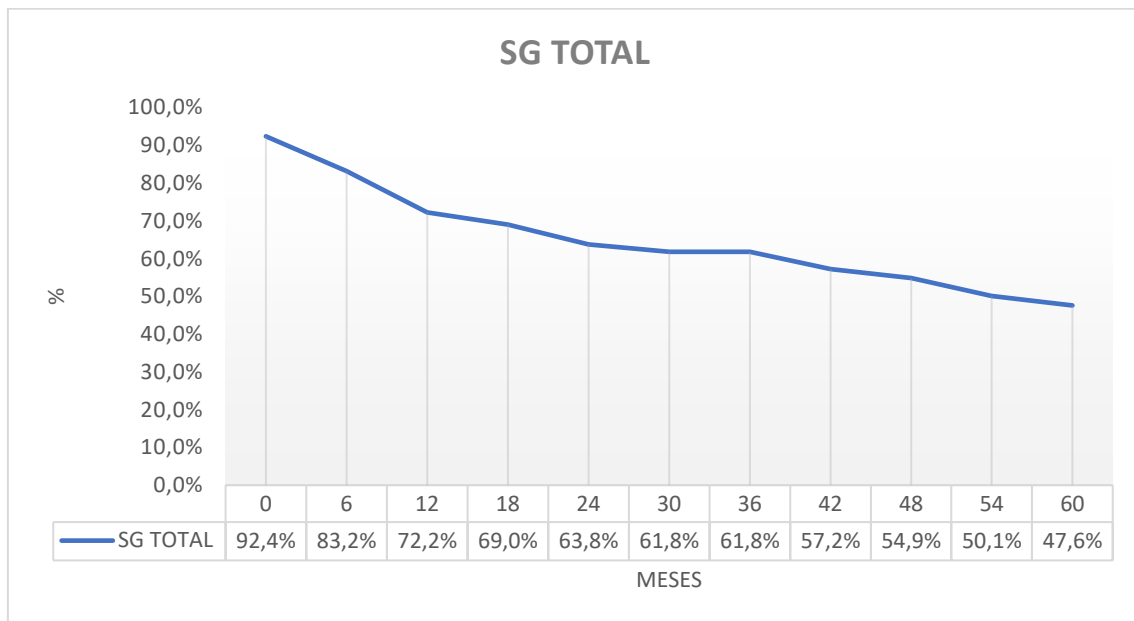


5.1.10. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) y SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) EN LA POBLACION A ESTUDIO

En nuestra población a estudio la supervivencia libre de enfermedad al año ha sido de un 67,7%, a los tres años de un 44,1% y a los 5 años de un 31,7%, como se muestra en el gráfico adjunto.



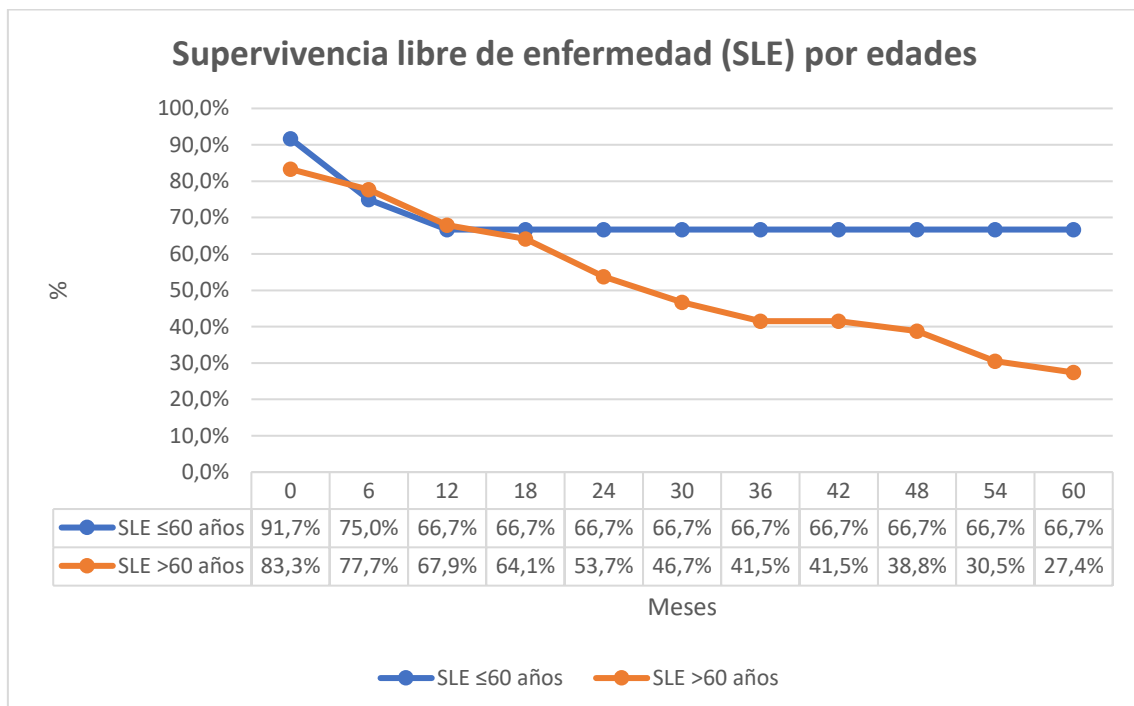
La supervivencia global se aproxima al 50% al quinto año del diagnóstico, de forma que al primer año es de un 72,2%, al tercero de un 61,8% y al quinto de un 47,6%.



5.1.11. SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD (SLE) SEGÚN EDAD.

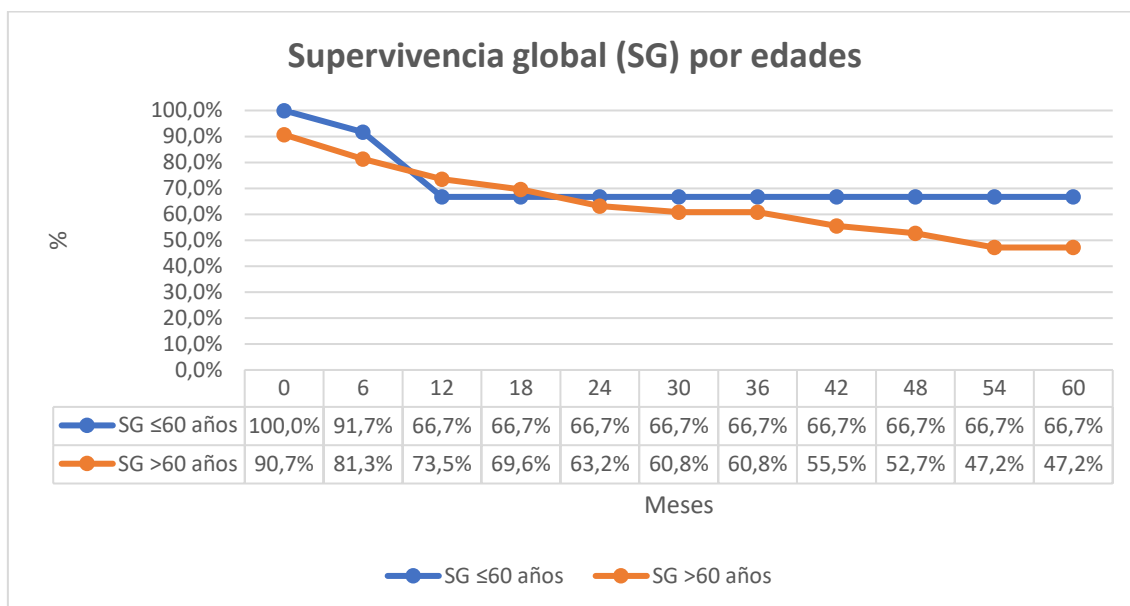
En los 12 casos de pacientes de 60 o menor edad, una presenta enfermedad persistente desde el diagnóstico (SLE=0) y además se diagnosticaron dos recidivas precoces (antes de los 12 meses desde el diagnóstico). De modo que la SLE se ha mantenido en un 66,7% desde los 12 meses hasta el quinto año.

En cambio, la población de mayor edad presenta un mayor número de recidivas con el paso del tiempo, siendo la SLE al año de un 85,8%, al tercer año de un 64,2% y al quinto descendiendo hasta un 43,7%.



5.1.12. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) SEGÚN EDAD.

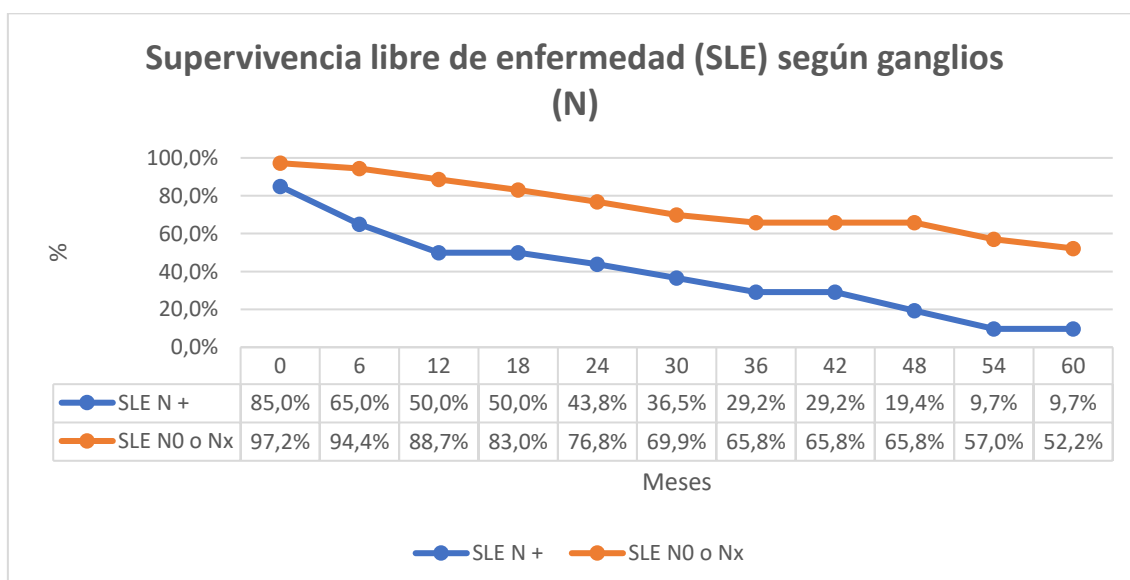
En la población joven hay 4 fallecimientos precoces, por lo que la SG desciende desde el año a un 66,7% y se mantiene así hasta el quinto año. En cambio, la población de mayor edad presenta una SG al año de un 73,5%, de un 60,8% al tercer año y de un 47,2% al quinto año.



5.1.13. SUPERVIVENCIA LLBRE DE ENFERMEDAD (SLE) SEGÚN AFECTACIÓN GANGLIONAR

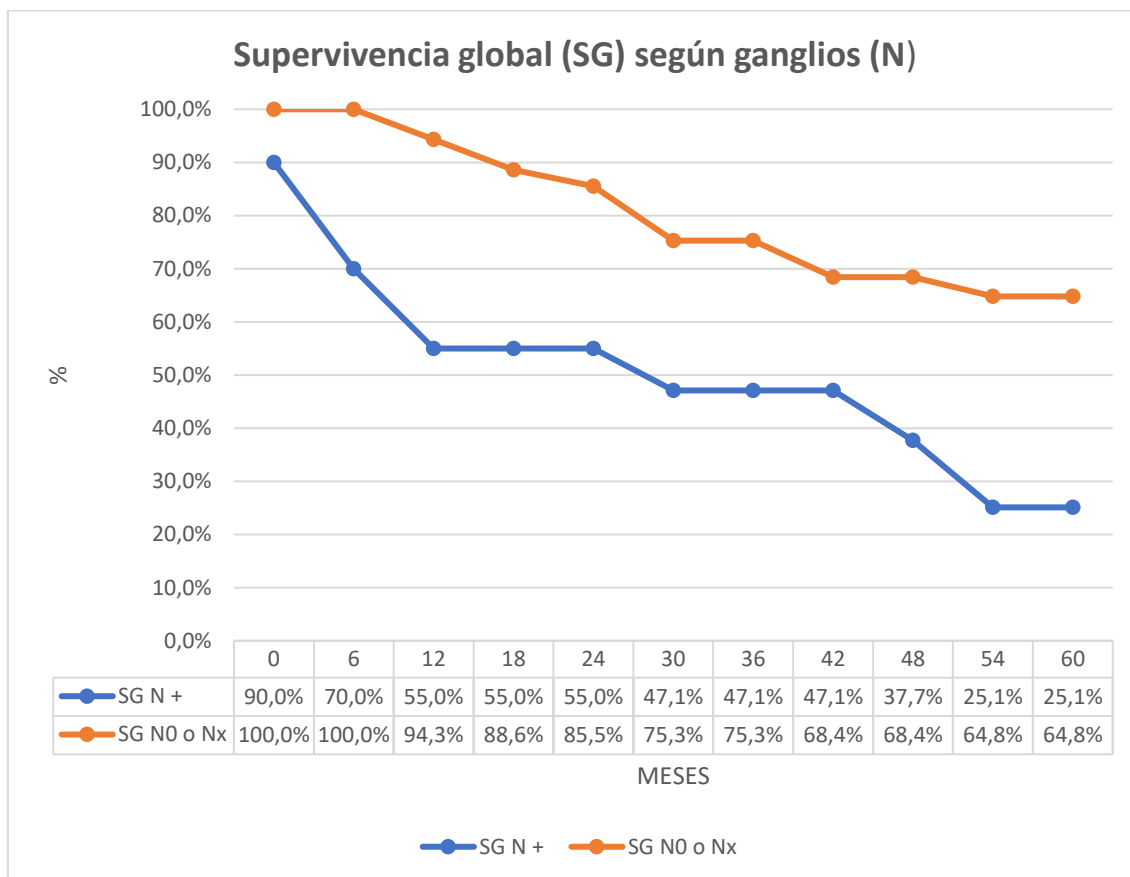
Se analizan los casos en los que se ha realizado tratamiento quirúrgico (n:56), 20 de ellos se consideraron N+ (afectación metastásica ganglionar inguinal) y 36 N0 o Nx (no afectación ganglionar o no determinada quirúrgicamente).

La SLE en el grupo de pacientes con ganglios positivos fue de un 50% al año, un 29,2% a los tres años y un escaso 9,7% al quinto año; frente a un 88,7% al año, 65,8% a los tres años y un 52,2% al quinto años en la población sin afectación ganglionar o no conocida.



5.1.14. SUPERVIVENCIA GLOBAL (SG) SEGÚN AFECTACIÓN GANGLIONAR

En los casos intervenidos quirúrgicamente N+ es de un 55% al año, 47,1% a los tres años y de un 25,1 % al quinto año. En cambio, en la población No – Nx la SG se encuentra próxima al doble tanto al año (94,3 %), al tercer año (75,3%) y al quinto con un 64,8%.



6. DISCUSIÓN

El cáncer de vulva es el menos frecuente de los cánceres ginecológicos. Quizás por ello, se trata del menos estudiado y son necesarios estudios multicéntricos para llegar a resultados concluyentes.

En cuanto a la histología, en nuestra serie el carcinoma epidermoide es el tipo histológico predominante representando el 70% de todos los tumores invasivos de vulva, algo inferior al publicado en otras series que los sitúan entre el 75 y 90%.^{[33], [35]}

La incidencia es similar a lo publicado. Según la SEERs ha aumentado progresivamente de forma lenta de 2,1 a 2,5 por 100. 000 habitantes y años 1975 a 2019.^[36] Se trata de un tumor relativamente poco frecuente.

La incidencia de cáncer de vulva aumenta con la edad, siendo más pronunciado a partir de los 60 - 65 años. En nuestro estudio, la mediana de edad es de 79 años y la edad media se sitúa en los 73 años, algo menor que lo publicado en series americanas. Está bien establecido que, en las últimas décadas, se ha observado una proporción mayor en

mujeres más jóvenes. En nuestro estudio el 18,88% tiene menos de 60 años, datos que son similares a los publicados en 2015 en UK donde el 27% de mujeres diagnosticadas de Ca de vulva entre el 2009 y 2011 tenían menos de 65 años, pero lejos de los datos de USA con casi el 32 y 40% de cánceres de vulva en menores de 65 y 60 años respectivamente.^{[35], [36], [37]} Este incremento de la incidencia en mujeres más jóvenes se atribuye a la mayor prevalencia de infección por VPH. En nuestro medio todavía no se ha detectado con claridad esta tendencia. Además, es posible que, con la utilización más liberal de las vacunas contra el VPH, en los próximos años se pueda reducir la incidencia de casos atribuibles a VPH, es decir, en las mujeres más jóvenes y que no se acerquen a las cifras de USA.

En cuanto al estadio en el momento del diagnóstico, más del 50% de tumores se diagnostican en etapas iniciales. De estos la mayoría miden más de 2 cm (T1B), en nuestra serie, supone el 59% de todos los diagnosticados. Aunque al principio, al ser la vulva un órgano externo serían fácilmente diagnosticables por la propia paciente, esto no siempre es lo habitual. Podría deberse a la ausencia de sintomatología o la presencia de prurito de larga evolución, que las pacientes pueden confundir con un proceso dermatológico benigno. Con frecuencia las pacientes con carcinoma de vulva refieren demoras de 2 a 16 meses entre la aparición de los síntomas y el momento en que la paciente acude al médico. Se pueden producir retrasos mayores en caso de que se instaure un tratamiento médico para las lesiones vulvares sin realizar una biopsia que establezca el diagnóstico definitivo.

Es menos frecuente que la enfermedad se presente en etapa II (6% de nuestra serie), posiblemente porque si hay afectación uretral, vaginal o anal, aunque sea en las proximidades de la vulva, es frecuente la existencia de invasión ganglionar, que sería ya de un estadio III (en nuestra serie un 32%).

La incidencia de afectación de los ganglios inguinales (etapa III) ensombrece dramáticamente el pronóstico. En nuestro estudio suponen el 35,71 % de todos los casos en los que se trataron quirúrgicamente. Cuanto mayor es el tumor, mayor es la tendencia a producir metástasis en los ganglios inguinales y pélvicos. En un estudio publicado por Morley y colaboradores se observó una incidencia del 21% de afectación ganglionar si la lesión correspondía al estadio T1 (diámetro 2 cm, pero limitada a la vulva). En nuestra serie en tumores T1 la incidencia de afectación ganglionar fue algo más alta llegó al 30%, aunque como ya se ha comentado, la mayoría eran mayores de 2 cm de diámetro). Se comunicó que aproximadamente en el 24% de las pacientes que presentaban una exploración clínica anodina de los ganglios linfáticos se halló afectación tras su extirpación, mientras que esta afectación se halló en el 75% de las pacientes con una exploración ganglionar sospechosa (ganglios palpables, fijos o ulcerados).^[38] Donaldson y cols. demostraron que el tamaño de la lesión permitía predecir la incidencia de afectación ganglionar (19% si la lesión mide 3 cm). Si hay afectación uretral o vaginal profunda los ganglios ya están afectados en casi el 100%.

En cuanto al tratamiento, el abordaje inicial de elección, una vez diagnosticado y estadiado clínicamente, es quirúrgico con intención curativa. En nuestra serie se inició

con cirugía en el 84% de las pacientes. Se actúa en dos regiones anatómicas: la vulva y los ganglios linfáticos. En etapas avanzadas o en pacientes con comorbilidades, la cirugía puede tener como objetivo la paliación de síntomas. En cuanto a la cirugía sobre la vulva, se recomienda aplicar la radicalidad suficiente que permita la extirpación del tumor de márgenes libres, lo que puede conseguirse con la resección amplia de la lesión, con vulvectomía unilateral o con vulvectomía bilateral.^{[39], [40], [41]} Si el defecto no puede cerrarse sin tensión, es aconsejable la utilización de técnicas de oncoplastia para impedir la dehiscencia de la sutura y la cicatrización por segunda intención que retrasa los tratamientos adyuvantes y provoca deformidades locales permanentes.^{[42], [43]} Aunque por el pequeño tamaño muestral no se detectan diferencias estadísticamente significativas en la tasa de conservación vulvar entre ambas poblaciones estudiada, si existe en nuestro medio una tendencia a realizar más cirugía conservadora en pacientes de menor edad. La población más joven fue sometida a vulvectomía en un 27,3% de los casos y la de mayor edad en un 55,6%.

La cirugía vulvar se complementa con el estadiaje inguinal, en forma de BSGC o linfadenectomía inguinal en caso de ganglios invadidos o tumores mayores de 4 cm. La técnica de biopsia de ganglio centinela una vez demostrada su validez y fiabilidad^[44], se ha implementado en nuestro servicio desde hace 7 años y permite evitar la linfadenectomía inguinal con su morbilidad asociada en caso de negatividad.^[45] En las pacientes en las que se realiza linfadenectomía bilateral de entrada, los ganglios fueron positivos en el 50% de pacientes (9/18), lo cual quiere decir que la otra mitad de pacientes no ha obtenido beneficios de la linfadenectomía, solamente posible morbilidad. Posiblemente estos casos son previos a la puesta en marcha de la BSGC. En algunos casos en los que se realiza ganglio centinela, aun en caso de ganglios negativos, puede haberse realizado linfadenectomía si se está en proceso de validación de la técnica o no se identifica ganglio centinela (fallo de técnica).

En nuestra población, la indicación de realizar biopsia selectiva de ganglio centinela se ha ido ajustando con el paso del tiempo, la validación de la técnica y la capacitación del equipo quirúrgico. Analizadas ambas poblaciones a estudio, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en la indicación de realizar biopsia selectiva de ganglio centinela entre ambos grupos de edad.

En nuestra población sometida a biopsia de ganglio centinela y analizando los casos en los que existe afectación metastásica del mismo, entre pacientes mayores de 60 años o de 60 o menor edad, detectamos que en nuestra población a estudio no existen diferencias estadísticamente significativas en cuanto a afectación metastásica de GC en el grupo de mayor edad (9/18) frente al más joven (3/7), rondando el 50 % de positividad en ambos grupos.

En cuanto a la afectación ganglionar por edad de las pacientes, no hay diferencias significativas, permitiendo concluir que ésta depende de otros parámetros como del tamaño tumoral, profundidad de invasión y afectación del espacio linfovascular.

Como se ha relatado previamente, la afectación inguinal en los casos tratados inicialmente de modo quirúrgico en nuestra población a estudio ha sido de 20 casos en un total de 56 casos intervenidos, lo que supone un 35,71%. En pacientes de 60 o menor edad se realiza linfadenectomía inguinal en 6 casos, siendo uno de ellos N 0, lo que supone un 83,3 % de positividad. En cambio, en la población de mayor edad se realiza linfadenectomía inguinal en 30 casos, siendo en la mitad de ellos, 15 casos, un estadiaje N 0 (50%) tras el estudio anatomopatológico definitivo.

Centrándonos en la cirugía realizada a nivel inguinal en los casos sin afectación ganglionar en el diagnóstico anatomopatológico postquirúrgico definitivo llama la atención que de las 18 pacientes NO mayores de 60 años sometidas a tratamiento quirúrgico, en 16 se realizó linfadenectomía inguinal (89%) y en pacientes de 60 o menor edad únicamente en 1 de 5 casos (20%). Según parece en nuestra población mayor de 60 años con adenopatías inguinales negativas es más probable que se realice linfadenectomía inguinal que en la población de menor edad con una significación estadística menor al 0,05%. Este dato se puede justificar por la curva de validación y aprendizaje de la biopsia selectiva de ganglio centinela en nuestro Servicio (12 de los casos son previos a 2016) así como a la mayor incidencia de enfermedad a esas edades.

En cuanto a la localización de las recidivas, nuestra casuística concuerda con lo publicado en la bibliografía, de forma que la localización más frecuente es la local (vulvar) seguida de la inguinal (regional), correspondiendo con un 54% y un 31,8% respectivamente.

Aunque la mayoría de las recaídas ocurren en el primer año, es posible que ocurran segundas neoplasias en el tejido vulvar restante tras la cirugía a largo plazo, por lo que es necesario un seguimiento prolongado.^[46] En nuestra población, de modo similar al estudio de T Maggino y colaboradores^[47], de las 56 pacientes intervenidas quirúrgicamente 22 recidivan (39,29%), siendo la mayoría de recidivas son de localización vulvar y un 25 % son múltiples y sistémicas.

En cuanto a la supervivencia libre de enfermedad, podemos apreciar que en el grupo de pacientes ≤ 60 años a lo largo del seguimiento ningún caso sin afectación ganglionar inguinal (NO) recidivó, mientras que en el grupo > 60 años 8 pacientes con ganglios negativos recidivan. En nuestra población, aplicando el test de Mantel – Haenzel, no se detectan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al impacto de la edad en la SLE y SG. Sin embargo, la bibliografía disponible refiere que la edad constituye un factor pronóstico en cuanto a la supervivencia, siendo esta más favorable en pacientes más jóvenes. Nuestras conclusiones podrían deberse al escaso tamaño muestral, siendo recomendable confirmar la hipótesis con un tamaño de muestra mayor.

En cuanto a la relación entre la afectación ganglionar y la supervivencia, los casos con ganglios positivos han sido más tendentes a recidivar de un modo más precoz y presentar una menor supervivencia tanto libre de enfermedad como supervivencia global.

Según nuestros resultados, y como era de esperar, la recidiva local es más frecuente en pacientes con ganglios inguinales afectados y de la misma forma tienen más

probabilidades de mortalidad por su enfermedad (significación estadística en estudio de supervivencia). La recidiva local perineal puede frecuentemente ser tratada con reescisión consiguiendo márgenes libres, sin embargo la recidiva inguinal se asocia con peor pronóstico^[47], sobre todo cuando la zona ha sido previamente irradiada.

7. CONCLUSIONES

1. La incidencia de afectación de los ganglios inguinales (etapa III) ensombrece dramáticamente el pronóstico, influyendo negativamente tanto sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE) como sobre la supervivencia global (SG).
2. El abordaje inicial de elección, una vez diagnosticado y estadiado clínicamente, es quirúrgico con intención curativa.
3. La localización más frecuente de recidiva es la local, seguida de la inguinal.
4. La recidiva local es más frecuente en pacientes con ganglios inguinales metastásicos.
5. En nuestra muestra, el pronóstico viene determinado por las características intrínsecas del tumor y no por la edad de la paciente. Probablemente un aumento en el tamaño muestral concluiría la existencia de dicha correlación.
6. La tasa de afectación ganglionar viene determinada, en nuestra población, no por la edad sino por las características intrínsecas de la lesión (tamaño tumoral, profundidad de invasión y afectación del espacio linfvascular).

BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA INTRODUCCIÓN (07/04/22)

1. Oncoguía SEGO: Cáncer Escamoso Invasor de Vulva 2016. Guías de práctica clínica en cáncer ginecológico y mamario. Publicaciones SEGO, Febrero 2016.
2. García Porrero, Hurlé. Anatomía Humana. Ed. Médica Panamericana; 2005. 535p.
3. Pereda Ríos A, Navarro González MT, Aedo Ocaña O, Callejo Pérez P, Ortiz Quintana L. Cáncer invasivo de vulva: importancia e implicaciones pronósticas de un diagnóstico precoz. Clin Invest Ginecol Obstet [Internet]. 2013 [citado el 7 de abril de 2022];40(6):279–82. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-ginecologia-obstetricia-7-articulo-cancer-invasivo-vulva-importancia-e-S0210573X12001372>
4. Jonathan S Berek, MD, MMS, Amer Karam, MD. Vulvar cancer: Epidemiology, diagnosis, histopathology, and treatment [Internet]. *UpToDate*. Acceso el 28 de noviembre del 2021. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/vulvar-cancer-epidemiology-diagnosis-histopathology-and-treatment>
5. Hacker F, Eifel J. Vulvar cancer. Berek and Hacker's Gynecologic oncology. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2015. P. 506-607.
6. AEPCC-Guía: Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). Publicaciones AEPCC, noviembre 2015.
7. Bornstein J, Bogliatto F, Haefner HK, et al. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. ObstetGynecol. 2016;127:264–268.
8. Halonen P, Jakobsson M, Heikinheimo O, Riska A, Gissler M, Pukkala E. Lichen sclerosus and risk of cancer. Int J Cancer. 2017;140:1998–2002.
9. Carcinoma de la vulva. Otros Tumores Malignos de la vulva [Internet]. Xdoc.mx. [citado el 7 de abril de 2022]. Disponible en: <https://xdoc.mx/documents/carcinoma-de-la-vulva-otros-tumores-malignos-de-la-vulva-5ef510998fd4e>
10. Aula Ginecología. Cáncer escamosos de vulva I: síntomas, tipos, diagnóstico y estadiaje [vídeo]. 20/03/2021. [citado 07/04/2022]. Disponible en: [CÁNCER ESCAMOSO DE VULVA I - Aula Ginecología \(aulaginecologia.com\)](https://aulaginecologia.com)
11. Daniel Andía Ortiz y Luis M. Puig-Tintoré. Curso de Patología Vulvar. Ponencias y casos clínicos. 2ª edición. Paraninfo de la UPV/EHU, Bizkaia Aretoa, Bilbao. 31 de octubre 2013.
12. AEPCC-Guía: Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN). Publicaciones AEPCC, noviembre 2015.
13. Vulvar cancer guidelines. Complete report. ESGO. 2016
14. Shanbour KA, Manel RS, Morris PC, YAdack A, Walter JL. Comparison of clinical versus surgical staging systems in vulvar cancer. Obstet Gynecol 1992;80:927-930.
15. Hacker NF, Barlow EL. Staging for vulvar cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2015;29:802-811

16. Triumbari EK, de Koster EJ, Rufini V, Fragomeni SM, Garganese G, Collarino, A. 18F-FDG PET and 18F-FDG PET/CT in vulvar cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nucl Med* 2021;46:125-132
17. Amer Karam, MD Jonathan S Berek, MD, MMS, Andrea L Russo, MD. Squamous cell carcinoma of the vulva: Medical therapy and prognosis. En: Amer Karam, MD Jonathan S Berek, MD, MMS, Andrea L Russo, MD, ed. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate 2021.
18. 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. *Gynecologic oncology* 2014;134:314-318.
19. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of vulva. *Int J Gynecol Obstet.* 2018; 143 (2): 4-13
20. Moroney JW, Kunos C, Wilkinson EJ, Levenback CF. Vulva. In: Principles and practice of gynecologic oncology. 6th. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013: 523–56.
21. Revercez P, De Rider M, Nazac A. Patología maligna vulvar en la mujer adulta. EMC. Ginecología- obstetricia. Vol 54, nº2, junio 2018. ClinicalKeys Elsevier 10 febrero 2019.
22. Vulvar cancer guidelines. Complete report. ESGO. 2016
23. Amer Karam, MD, Jonathan S Berek, MD, MMS, Andrea L Russo, MD. Squamous cell carcinoma of the vulva: Staging and surgical treatment. En: Amer Karam, MD, Jonathan S Berek, MD, MMS, Andrea L Russo, MD, ed. UpToDate. Waltham, Mass.: UpToDate, 2021.
24. Rouzier R, Haddad B, Dubernard G, Dubois P, Paniel BJ. Inguinofemoral dissection for carcinoma of the vulva: effect of modifications of extent and technique on morbidity and survival. *J Am Coll Surg.* 2003;196(3):442–450.
25. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer.* 2002; 95:2331–2338.
26. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, Gunther V. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health.* 2015;7:305–313.
27. Lawrie TA, Patel A, Martin-Hirsch PPL, Bryant A, Ratnavelu NDG, Naik R, Ralte A. Sentinel node assessment for diagnosis of groin lymph node involvement in vulvar cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2014; 6: 1465-1858.
28. Sentinel lymph node mapping with fluorescent and radioactive tracers in vulvar cancer patients. Prader S, du Bois A, Harter P, Breit E, Schneider S, Baert T, Heitz F, Traut A, Ehmann S, Pauly N, Heikaus S, Moka D, Ataseven B. *Arch Gynecol Obstet.* 2020 Mar;301(3):729-736. doi: 10.1007/s00404-019-05415-2. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32055954
29. Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer Using Combined Radioactive and Fluorescence Guidance. Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, Peters AA, Schaafsma BE, van de Velde CJ, Frangioni JV, van Leeuwen FW, Gaarenstroom KN, Vahrmeijer AL. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Jul;25(6):1086-93. doi: 10.1097/IGC.0000000000000419.

30. Woelber L, Kock L, Giesecking F, Petersen C, Trillsch F, Choschzick M, Mahner S. (2011). Clinical management of primary vulvar cancer. *Eur J Cancer* 2011;47:2315-2321.
31. Rajaram S, Gupta B. (2015). Management of vulvar cancer. *Reviews Recent Clinical Trials*, 2015;10: 282-288.
32. Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, et al. Tailoring the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: Results from a multicenter study. *Int J Gynecol Cancer*. 2012;22: 1258-1263.
33. Schuurman MS, van den Eiden LC, Massuger LF, et al. Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell cancer. *Eur J Cancer* 2013;49:3872-3880.
34. Saraiya M, Watson M, Wu X, King JB, Chen VW, Smith JS, Giuliano AR. Incidence of in situ and invasive vulvar cancer in the US, 1998-2003. *Cancer*. 2008;113(10 Suppl):2865.
35. Cancer Research UK. <http://info.cancerresearchuk.org/cancerstats/types/vulva/2015>
36. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html> (Accessed on April 28, 2022)
37. Beller U, Quinn MA, Benedet JL, et al. Carcinoma of the vulva. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer, *Int J Gynaecol Obstet* 95(Suppl 1):S7–S27, 2006.
38. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, Mortel R. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study) *Gynecol Oncol*. 1993;49(3):279.
39. Raimond E, Delorme C, Ouldamer L, et al. Surgical treatment of vulvar cancer: impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. A multicentre cohort analysis from the francogyn study group. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(11):2109–14
40. Woelber L, Trillsch F, Kock L, et al. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*. May 2013:183-192. doi:[10.1177/1758834012471699](https://doi.org/10.1177/1758834012471699)
41. Arvas M, Kahramanoglu I, Bese T, et al. The role of pathological margin distance and prognostic factors after primary surgery in squamous cell carcinoma of the vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(3):623–31.
42. Gunther V, Malchow B, Schubert M, et al. Impact of radical operative treatment on the quality of life in women with vulvar cancer—a retrospective study. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(7):875–82.
43. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidelines for the diagnosis and management of vulval carcinoma. London: RCOG; 2014.
44. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel lymph node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar carcinoma. *J Clin Oncol* 2008;26:884-889
45. Fotopoulou C, Ind T, Baldwin P, et al. Sentinel lymph node consensus document of the British Gynaecological Cancer society for endometrial, vulvar, and cervical cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(9):1348–50.
46. Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Gaffey TA, Hernandez JL, Webb MJ, Cliby WA, Podratz KC Long-term survival and disease recurrence in patients with primary squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol*. 2005;97(3):828.

47. Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, Soldà M, Coscio S, Spinetti G, Maneo A, Ferrero A, Konishi De Toffoli. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer*. 2000;89(1):116
48. Woelber L, Eulenburg C, Kosse J, Neuser P, Heiss C, Hantschmann P, Mallmann P, Tanner B, Pfisterer J, Jückstock J, Hilpert F, de Gregorio N, Iborra S, Sehouli J, Ignatov A, Hillemanns P, Fürst S, Strauss HG, Mahner S, Prieske K, AGO-CaRE 1 investigators. Predicting the course of disease in recurrent vulvar cancer - A subset analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol*. 2019;154(3):571. Epub 2019 Jul 17.