

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

MANEJO DEL CÁNCER DE VULVA :

Actualización en el manejo de pacientes con cáncer vulva escamoso y propuesta de protocolo  
para la atención

Tesis sometida a la consideración de la Comisión de Estudios de Posgrado de  
Especialidades Médicas para optar al título de Especialista en Ginecología Oncológica.

Dra. Andrea Navarro Meza

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2022

## AGRADECIMIENTO

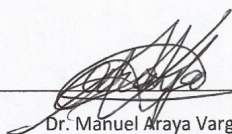
A Dios por ser mi guía y permitirme realizar un sueño.

A mi familia por su comprensión, apoyo y paciencia.

A mis profesores por su paciencia , sus enseñanzas y consejos.

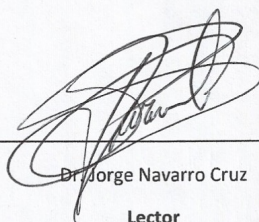
"Esta Tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Posgrado de la Especialidad en Ginecología Oncológica de la Universidad de Costa Rica, como requisito para optar por el título de la Especialidad en Ginecología Oncológica"





Dr. Manuel Araya Vargas

**Tutor**



Dr. Jorge Navarro Cruz

**Lector**



Dra. Andrea Navarro Meza

**Sustentante**

## **TABLA DE CONTENIDO**

PORTADA.....	I
AGRADECIMIENTO .....	II
LISTA DE CUADROS.....	V
LISTA DE FIGURAS .....	VI
LISTA DE ABREVIATURAS .....	VIII
1.INTRODUCCIÓN .....	1
1.1 JUSTIFICACIÓN .....	2
1.2 OBJETIVO GENERAL.....	3
1.3 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	3
2 . MARCO TEÓRICO.....	4
2.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	4
2.2 ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS.....	6
2.3 TIPOS HISTOLÓGICOS. ....	8
2.4 ESTADIAJE.....	11
3. METODOLOGÍA .....	15
4. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DEL MANEJO DEL CÁNCER DE VULVA ESCAMOSO .....	15
4.1 DIAGNÓSTICO Y ESTUDIOS PREOPERATORIOS .....	15
4.2 TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CÁNCER DE VULVA TEMPRANO.....	19
4.2.1 CIRUGÍA .....	20
4.2.1.1 RESECCIÓN DE LA LESIÓN PRIMARIA .....	21
4.2.1.2 MARGEN QUIRÚRGICO POSITIVO.....	26
4.2.2 MANEJO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS.....	27
4.2.2.1 LINFADENECTOMÍA INGUINOFEMORAL .....	28
4.2.2.2 BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA (BSGC).....	31
4.2.2.2.1 TÉCNICA DE BSGC.....	33
4.2.2.2.2 EVALUACIÓN PATOLÓGICA DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA.....	34
4.2.2.2.3 EVALUACIÓN Y ABORDAJE DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA.....	34
4.2.2.3 MANEJO DE NÓDULOS INGUINALES METASTÁSICOS.....	37
4.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER VULVA AVANZADO.....	40
4.3.1 MANEJO DEL TUMOR PRIMARIO .....	40
4.3.2 MANEJO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS.....	43
5. MORBIMORTALIDAD DE LA CIRUGÍA DEL CARCINOMA VULVAR Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.....	45
7.SEGUIIMIENTO .....	50
8. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA OTRAS HISTOLOGÍAS NO ESCAMOSAS.....	51
8.CONCLUSIONES.....	55
9. BIBLIOGRAFÍA.....	57

## LISTA DE CUADROS

CUADRO 1 RECOMENDACIONES PARA TOMA DE BIOPSIA DE VULVA .....	19
CUADRO 2 RECOMENDACIONES MANEJO QUIRURGICO .....	25
CUADRO 3 CANDIDATAS A BIOPSIA GANGLIO CENTINELA .....	35
CUADRO 4 RECOMENDACIONES PARA LA TÉCNICA BSGC .....	35
CUADRO 5 RECOMENDACIONES PERIOPERATORIAS.....	49

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 TASAS DE CASOS NUEVOS Y MUERTE.....	4
FIGURA 2 PORCENTAJE DE CASOS POR ESTADIO Y SOBREVIDA A 5 AÑOS .....	5
FIGURA 3 FRECUENCIA RELATIVA DE SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE LAS NEOPLASIA VULVARES .....	8
FIGURA 4 ESTADIAJE FIGO 2021.....	12

## LISTA ALGORITMOS

ALGORITMO 1 EVALUACIÓN PREOPERATORIA.....	18
ALGORITMO 2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.....	24
ALGORITMO 3 MÁRGENES QUIRÚRGICOS .....	26
ALGORITMO 4 MANEJO GANGLIOS LINFÁTICOS ESTADIO TEMPRANO .....	30
ALGORITMO 5 MANEJO GANGLIO CENTINELA .....	36
ALGORITMO 6 TRATAMIENTO ADYUVANTE.....	39
ALGORITMO 7 MANEJO CANCER VULVA AVANZADO.....	44

## LISTA DE ABREVIATURAS

VPH: Virus de papiloma humano

uVIN: Neoplasia Intraepitelial Vulvar de tipo habitual

dVIN: Neoplasia Intraepitelial Vulvar diferenciada

BSGC: Biopsia de ganglio centinela

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

ADN: Ácido desoxirribonucleico

TP53: Proteína tumoral 53

PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha.

FGFR3: Fibroblast Growth Factor Receptor 3

PTEN: Phosphatase And Tensin Homolog

APC: Adenomatous polyposis coli

KRAS: Proto-Oncogene, GTPase

ERBB4: Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 4

ATM: Ataxia telangiectasia mutado

SMARCB1: SWI/SNF Related, Matrix Associated, Actin Dependent Regulator Of Chromatin, Subfamily B, Member

HRAS: Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog

CDKN2A: Cyclin Dependent Kinase Inhibitor 2A

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia

AJCC: American Joint Committee on Cancer

PCR: Reacción en Cadena de la Polimerasa

TAC: Tomografía axial computarizada

PET/CT: Tomografía por emisión de positrones

18F-FDG: 18F fluorodesoxiglucosa

RM: Resonancia magnética

ICG: fluorescencia verde de indocianina

NCCN: National Comprehensive Cancer Network

ESGO: European Society of Gynecological Oncology.

GOG: Gynecologic Oncology Group.

GROINSS-V: Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer.

ERAS: Enhanced Recovery After Surgery Society.

VAC: Vacuum-assisted Closure

SG: Sobrevida global



UNIVERSIDAD DE  
COSTA RICA

SEP Sistema de  
Estudios de Posgrado

**Autorización para digitalización y comunicación pública de Trabajos Finales de Graduación del Sistema de Estudios de Posgrado en el Repositorio Institucional de la Universidad de Costa Rica.**


Yo, Andrea Navarro Meza, con cédula de identidad 301060881, en mi condición de autor del TFG titulado Manejo del Cáncer de  
Vulva: Actualización en el manejo de paciente  
con cáncer vulva escamosa y propuesta de protocolo para la atención

Autorizo a la Universidad de Costa Rica para digitalizar y hacer divulgación pública de forma gratuita de dicho TFG a través del Repositorio Institucional u otro medio electrónico, para ser puesto a disposición del público según lo que establezca el Sistema de Estudios de Posgrado.  SÍ  NO \*

\*En caso de la negativa favor indicar el tiempo de restricción: \_\_\_\_\_ año (s).

Este Trabajo Final de Graduación será publicado en formato PDF, o en el formato que en el momento se establezca, de tal forma que el acceso al mismo sea libre, con el fin de permitir la consulta e impresión, pero no su modificación.

Manifiesto que mi Trabajo Final de Graduación fue debidamente subido al sistema digital Kerwá y su contenido corresponde al documento original que sirvió para la obtención de mi título, y que su información no infringe ni violenta ningún derecho a terceros. El TFG además cuenta con el visto bueno de mi Director (a) de Tesis o Tutor (a) y cumplió con lo establecido en la revisión del Formato por parte del Sistema de Estudios de Posgrado.

  
FIRMA ESTUDIANTE

Nota: El presente documento constituye una declaración jurada, cuyos alcances aseguran a la Universidad, que su contenido sea tomado como cierto. Su importancia radica en que permite abreviar procedimientos administrativos, y al mismo tiempo genera una responsabilidad legal para que quien declare contrario a la verdad de lo que manifiesta, puede como consecuencia, enfrentar un proceso penal por delito de perjurio, tipificado en el artículo 318 de nuestro Código Penal. Lo anterior implica que el estudiante se vea forzado a realizar su mayor esfuerzo para que no sólo incluya información veraz en la Licencia de Publicación, sino que también realice diligentemente la gestión de subir el documento correcto en la plataforma digital Kerwá.

## 1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de vulva es una enfermedad rara con una incidencia que ha ido en aumento en las últimas décadas. Ocupando el cuarto lugar en las neoplasias ginecológicas a nivel mundial<sup>1</sup>.

Tradicionalmente afecta a mujeres ancianas con una mediana de edad de 65 a 70 años<sup>2</sup>.

En la actualidad existe una tendencia a que las mujeres más jóvenes se vean afectadas y es probable que este relacionada con un número creciente de infecciones por virus del papiloma humano<sup>3</sup>. Los factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de vulva escamoso incluyen el tabaquismo, la infección por el virus del papiloma humano (VPH), enfermedades inmunosupresoras y las enfermedades crónicas de la piel de la vulva, como el liquen escleroso.

El estirpe histológico más común es carcinoma de células escamosas. La afectación de los ganglios linfáticos inguinales y/o femorales, es el factor pronóstico más importante para la supervivencia en pacientes con cáncer de vulva. La supervivencia a los cinco años oscila entre el 70 y el 93 % para las pacientes con ganglios negativos y entre el 25 y el 41 % para las que tienen ganglios positivos<sup>4</sup>.

La cirugía del tumor primario y la ingele sigue siendo el pilar de tratamiento pero la naturaleza radical del procedimiento ha cambiado en los últimos veinte años<sup>5</sup>. La vulvectomy radical se reemplazó hacia cirugía conservadora y técnicas menos invasivas para evaluar la afectación de ganglios linfáticos, como es el uso ganglio centinela. Estos cambios han disminuido significativamente la morbimortalidad y mejorado la calidad de vida<sup>5</sup>.

El manejo para enfermedad localmente avanzada son la radioterapia y quimioterapia sin embargo aún hay muchas preguntas sobre la indicación de diferentes enfoques de tratamiento que siguen sin respuesta<sup>6</sup>.

En la mayoría de los casos es necesario un enfoque terapéutico individualizado, además de las pautas para tratar adecuadamente a estos pacientes y evitar morbilidad innecesaria. Esta es una revisión bibliografía actualizada para elaborar las recomendaciones para el manejo del cáncer primario de vulva en la rutina clínica de nuestro país.

## 1.1 JUSTIFICACIÓN

El cáncer de vulva es un tumor raro, constituyen el cuarto más común a nivel mundial en el campo de la ginecológica oncológica. A pesar de ser una enfermedad rara se ha visto que la tasa de incidencia a nivel mundial sobretodo en Alemania y Australia se ha duplicado en la última década. Se anticipa una reducción en esta patología debido a la vacunación contra el VPH sin embargo tal vez no sea tan drástica porque las dermatosis vulvares seguirán siendo en gran proporción uno de los factores predisponentes para cáncer de vulva escamoso.

El tratamiento para el cáncer de vulva se asocia con una importante morbilidad física, sexual y psicológica. La alta tasa de morbilidad ha resultado en un cambio continuo en los paradigmas de tratamiento que se enfocan en tratamientos más conservadores con el fin de disminuir la morbilidad sin comprometer las tasas de curación.

Actualmente no existen pautas o principios de tratamiento establecidos para tratar estos tumores raros en Costa Rica. Con esta revisión se quiere exponer la evidencia actual para poder ofrecerle a nuestras pacientes un manejo más actualizado e individualizado.

## 1.2 OBJETIVO GENERAL

Establecer el abordaje para el cáncer de vulva escamoso en Costa Rica.

## 1.3 OBJETIVO ESPECÍFICO

Proporcionar evidencia actualizada para el tratamiento del cáncer de vulva en Costa Rica .

Indicar los métodos de tratamiento que actualmente se consideran apropiados para el cáncer de vulva.

Minimizar los cambios en el manejo de la patología entre hospitales y así centralizar la atención del cáncer vulva en una unidad especializada.

## 2 . MARCO TEÓRICO

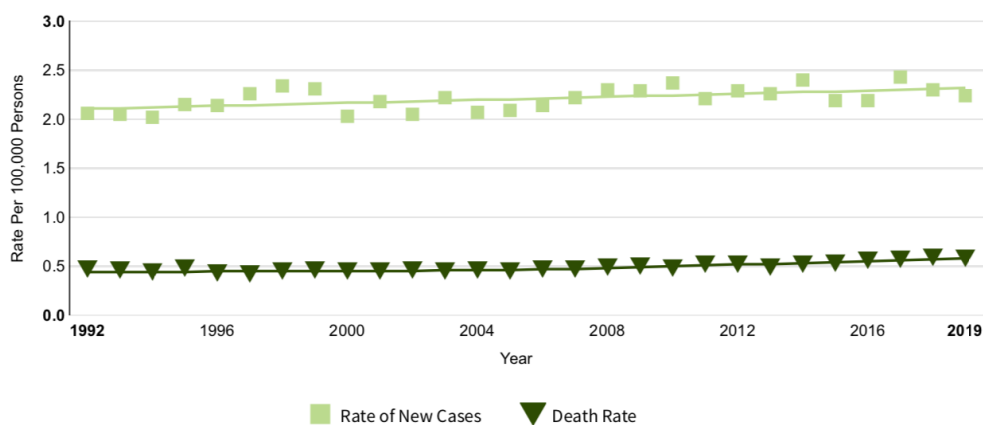
### 2.1 EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma de vulva es una neoplasia rara en todo el mundo. En los Estados Unidos, representa el 6 % de los cánceres ginecológicos y el 0,7 % de todos los cánceres que ocurren en mujeres <sup>7</sup>.

De acuerdo a la base de datos del Instituto Nacional de Cáncer en Estados Unidos, la

tasa de casos nuevos de cáncer de vulva fue de 2,5 por 100.000 mujeres al año. La mortalidad fue de 0,6 por 100.000 mujeres por año. Estas tasas se basan en casos y muertes de 2015-2019 <sup>8</sup>.

**FIGURA 1 TASAS DE CASOS NUEVOS Y MUERTE**



New cases come from SEER 12. Deaths come from U.S. Mortality.

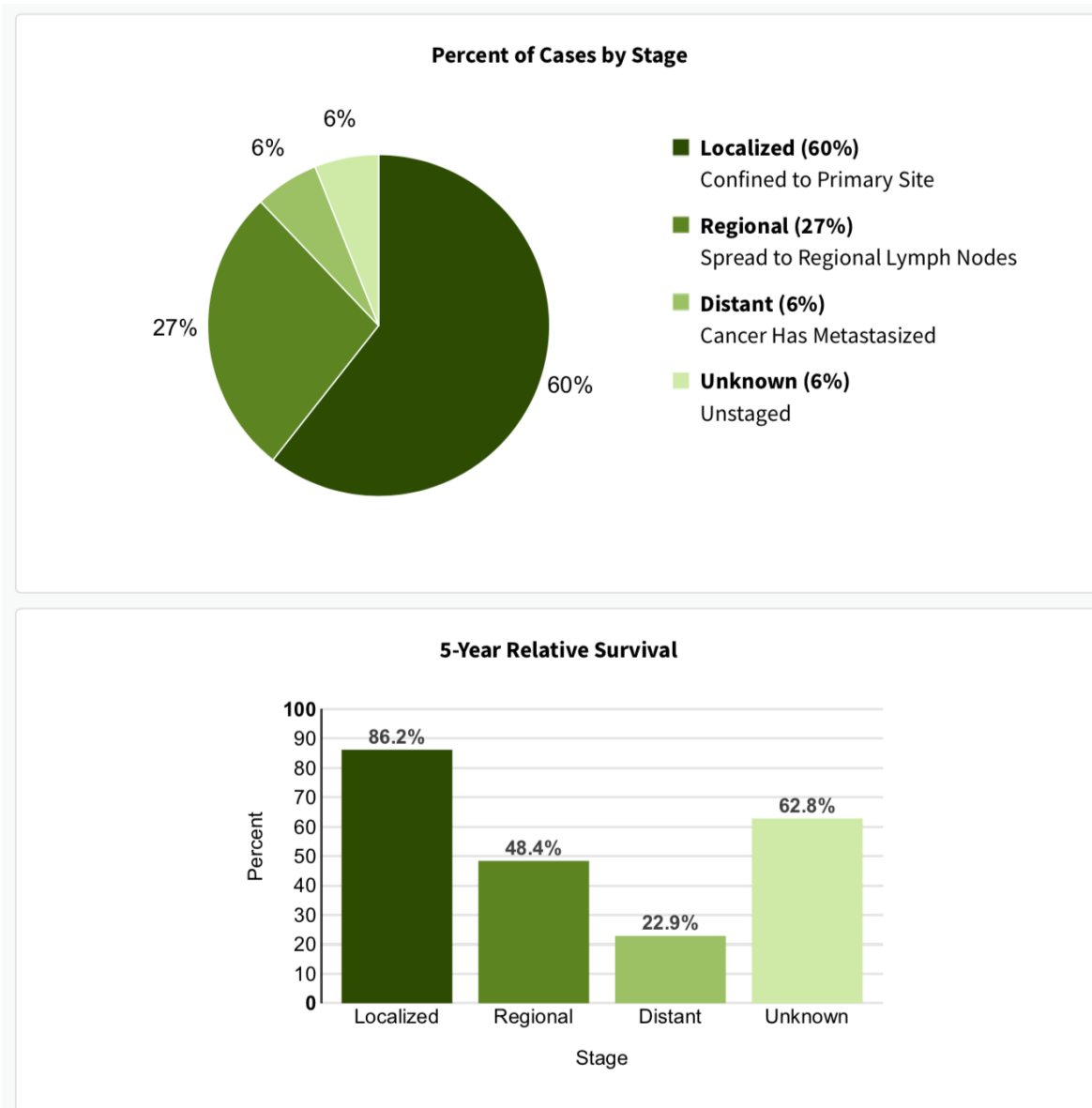
All Races, Females. Rates are Age-Adjusted.

Modeled trend lines were calculated from the underlying rates using the [Joinpoint Trend Analysis Software](#).

Hasta un 60,0% se diagnóstica en estadios tempranos, con supervivencia relativa a 5 años para el cáncer de vulva localizado del 86,2% sin embargo al menos un 27% tiene diseminación regional y por ende una tasa de supervivencia relativa a 5 años de 48.4%.

Se describe al menos un 6% de cáncer vulva con metástasis a distancia y una tasa de supervivencia relativa a 5 años de 22.9% <sup>8</sup>.

FIGURA 2 PORCENTAJE DE CASOS POR ESTADIO Y SOBREVIDA A 5 AÑOS



En nuestro país ni Ministerio de Salud ni en el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos se cuenta con estadísticas para cáncer de vulva.

Ocurre predominante en mujeres posmenopáusicas y con un rango de incidencia máxima entre 70 y 80 años<sup>9</sup>.

De acuerdo a un estudio de cohorte retrospectivo, se identificaron 47.820 casos de cáncer de vulva, vagina y cuello uterino en 4 países europeos ( Dinamarca, Islandia, Noruega y Suecia) entre 2004 y 2006 con rango de incidencia estandarizada por edad rango 0.2-0.6 por 100,000 mujeres para cáncer de vulva <sup>10</sup>.

Debido al incremento de la infección por el virus de papiloma humano (VPH) se ha visto aumento en la incidencia de esta patología en mujeres jóvenes<sup>11</sup>.

## 2.2 ETIOLOGÍA Y PATOGÉNESIS

La patogénesis exacta se desconoce, se ha propuesto que existen dos vías etiológicas principales, dependiente de virus papiloma humano y otra independiente de virus.

El tipo dependiente de virus de papiloma humano, está asociada con la infección persistente de los subtipos de VPH 16, 18 y 33, y representa el 25 a 40 % de los carcinomas vulvares<sup>12</sup>. Se relaciona con mecanismos similares a la carcinogénesis del cáncer de cuello uterino, permitiendo la integración del ADN del VPH alto riesgo en el genoma de la célula huésped y por ende la interrupción de las proteínas reguladoras del ciclo celular del huésped que da como resultado la proliferación monoclonal de las células del huésped displásicas que forma la lesión precursora de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN), esta neoplasia intraepitelial vulvar invade el tejido adyacente y se convierte en carcinoma escamoso invasor de vulva<sup>13</sup>.

El carcinoma de vulva dependiente de VPH que se desarrolla a partir de esta neoplasia intraepitelial vulvar de tipo habitual (uVIN) es más común en mujeres jóvenes<sup>14</sup>.

En la revisión de la literatura se menciona varios factores de riesgo que pueden incorporarse a la vía de VPH dependiente. El lupus eritematoso sistémico se acompaña de una mayor susceptibilidad a la infección por VPH, y se supone que las dos condiciones están vinculadas por una relación bidireccional. El riesgo de infección puede verse aumentado debido a la terapia inmunosupresora o un deterioro del aclaramiento viral<sup>15-16</sup>.

La enfermedad VIH-SIDA y el trasplante de órganos sólidos, se asocian con inmunosupresión y un aumento de la carcinogénesis relacionada con el virus de papiloma<sup>17</sup>. Algunas de la hipótesis planteadas para explicar la mayor susceptibilidad a cáncer entre los receptores de trasplantes de órganos sólidos son la modulación inmunitaria y la infección por VPH y, posiblemente, por otros virus oncogénicos como por ejemplo, el virus de Epstein-Barr y el VIH.

La hipertrigliceridemia causa inflamación e infecciones frecuentes, que pueden incluir infecciones por VPH.<sup>17</sup>

El porcentaje de progresión de uVIN a carcinoma escamosa es de 9-16% en pacientes no tratados y en aproximadamente el 3% de los pacientes que han recibido tratamiento<sup>19</sup>.

La inmunosupresión, tabaquismo, lesión multifocal y método de tratamiento, son factores de riesgo asociados con la progresión de VIN a carcinoma escamoso vulvar<sup>20</sup>.

El tipo independiente del virus papiloma se asocia a la neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (dVIN) que resulta de la irritación crónica y la cicatrización (ciclo de picazón-rascado) secundario a desordenes epiteliales no neoplásico como inflamación crónica o liquen escleroso. Se relaciona más con pacientes mayores dentro séptima y octava década y mutaciones de tp53. Hasta 3 a 5% de las mujeres con liquen escleroso parecen desarrollar carcinoma escamoso invasor<sup>21</sup>.

Los estudios sugiere que la VIN diferenciada es altamente proliferativa y es más probable que progrese a carcinoma invasor vulvar<sup>22</sup>. En el 2009 se publicó un estudio de cohorte retrospectivo, donde se evaluaron 1893 mujeres con VIN (67 con VIN diferenciado y 1826 mujeres con VIN usual vulvar) identificadas en los Países Bajos entre 1992 y 2005, la progresión a carcinoma escamoso invasor ocurrió en 32.8% de los dVIN vs. 5.7% uVIN con una mediana de tiempo hasta el diagnóstico de carcinoma escamoso invasor 22,8 meses frente a 41,4 meses respectivamente<sup>23</sup>.

Esta clasificación basada en la etiología parece ser clínicamente significativa, y los carcinomas relacionados con el VPH tienen un mejor resultado general que los tumores no asociados con el VPH 16 sobretodo en aquellos en que se hace análisis de inmunohistoquímica para p16 positiva<sup>24</sup>. Se ha mostrado una alta frecuencia de mutaciones en TP53 principalmente en la enfermedad VPH negativo.

El panorama molecular que subyace al desarrollo del cáncer de vulva escamoso sigue siendo en gran parte desconocido. Hasta ahora hay muy pocos estudios que han analizado las alteraciones genéticas subyacentes en el cáncer de vulva. En el 2017 se publica un estudio de cohorte retrospectivo, que indica que al menos el 83 % de las mujeres asociado al VPH o independiente del VPH muestran tener una o más mutaciones oncogénica. En el carcinoma escamoso de vulva asociado VPH tenían mutaciones específicas incluidas PIK3CA en 27%, FGFR3 en el 14 %, PTEN en 9% TP53 en 9% y otras mutaciones de menor frecuencia (APC, KRAS, ERBB4, ATM, SMARCB1). En el tipo independiente de VPH presentaba 90% mutaciones específicas entre ellas: TP53 en 57%, HRAS en 24% , PIK3CA en 19% y CDKN2A en 14%<sup>25</sup>. Sin embargo este estudio y otras publicaciones sobre este tema no tienen una cohorte comparable y la frecuencia mutacional de otros genes supresores de tumores o oncogenes fue variable por lo tanto se necesitan análisis genómicos a gran escala para poder identificar las principales mutaciones del gen impulsor y impacto terapéutico que esto pueda tener<sup>26-28</sup>.

## 2.3 TIPOS HISTOLÓGICOS.

Los carcinomas de células escamosas representan la mayoría de los cánceres de vulva alrededor del 80 %-90% y los melanomas son el siguiente tipo de cáncer más común.

Otros tipos histológicos más raros incluyen<sup>4</sup>:

Carcinoma de células basales

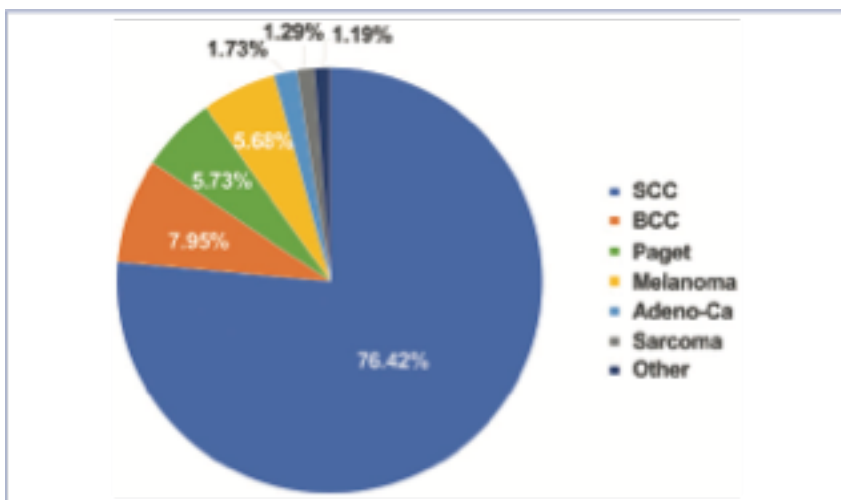
Carcinoma verrugoso

Adenocarcinoma relacionado con la enfermedad de Paget extramamaria

Carcinoma de la glándula de Bartholino

Sarcoma

**FIGURA 3 FRECUENCIA RELATIVA DE SUBTIPOS HISTOLÓGICOS DE LAS NEOPLASIA VULVARES**



Porcentaje de subtipos histológicos de neoplasias vulvares del Instituto Nacional del Cáncer, vigilancia, epidemiología y resultados finales, población SEER-18, presentación de noviembre de 2018. Abbr.: Adeno-Ca, Adenocarcinoma; CCB, carcinoma basocelular; SCC, carcinoma de células escamosas

El carcinoma de células escamosas tiene dos subtipos :

- El tipo queratinizante, diferenciado o simple, es más común, ocurre en adultas mayores, no está relacionado con la infección por el virus del papiloma humano (VPH), pero está asociado con distrofias vulvares como el liquen escleroso y en países con recursos limitados, con distrofia enfermedad granulomatosa crónica venérea

- El tipo clásico, verrugoso o bowenoide se asocia predominantemente con el VPH 16, 18 y 33, y se encuentra en pacientes más jóvenes<sup>29</sup>.

El melanoma de vulva, es el segundo tipo histológico más común representa un 2 – 10 % de todas las neoplasia malignas de vulva . Se encuentra típicamente en las últimas décadas de la vida, la mediana de edad en el momento del diagnóstico es de 68 años y alrededor de el 32% presenta metástasis regionales y/o a distancia en el momento del diagnóstico<sup>30</sup>.

La mayoría surgen de novo en el clítoris o los labios menores, pero también pueden desarrollarse dentro de un nevus<sup>31</sup>. Se describe una tasa supervivencia a los 5 años del 58 % para el melanoma por lo que su pronóstico es malo. Algunos factores pronósticos adversos son el estadio clínico avanzado, ulceración, el espesor de Breslow superior a 1 mm y el índice mitótico superior a 1 por mm cuadrado. La presencia de lesiones microsatélites y de invasión perineural se asocian con un aumento de la tasa de recurrencia local<sup>32</sup>.

El carcinoma basocelular de vulva, la mayoría literatura reporta una incidencia del 2 % generalmente en mujeres blancas con una mediana de edad entre séptima y octava década de vida<sup>33</sup>. Se asocia de manera concomitante con otras neoplasias en cualquier parte del cuerpo por lo que se deben realizar exámenes y descartar una neoplasia primaria. La presentación clínica es variable, desde pequeñas placas induradas hasta pápulas brillantes, bien definidas y delimitadas, con un diámetro de 0,5 a 5 cm. En la mayoría casos es asintomático aunque podría presentar sangrado, el dolor prurito. Normalmente no produce metástasis, no hay afectación de ganglios linfáticos por lo que el pronóstico es bueno<sup>34</sup>.

El carcinoma verrucoso, se considera una entidad distinta al carcinoma escamoso. Se ha informado la coexistencia con carcinoma de vulva escamosa de un 35%<sup>35</sup>.Ocurre en mujeres posmenopáusicas aunque hay literatura que reporta casos en menores de 40 años<sup>36</sup>. El aspecto clínico en la vulva es de coliflor y tiene un crecimiento localmente invasivo y sin riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos. La biopsia para el diagnóstico y descartar un carcinoma escamoso coexistente debe ser en sacabocados grande y profunda que incluya la base de la lesión<sup>36</sup>.

Los sarcomas son tumores raros y de origen mesenquimal representan 1 -2 % de los tumores malignos de vulva. El leiomioma es el subtipo más frecuente, hay series que reportan una incidencia del 53%, se

presenta en edad promedio de 50 años, la escisión local radical y reseca aquellos ganglios linfáticos clínicamente positivos es tratamiento habitual<sup>37</sup>. La presencia de tamaño tumoral mayor de 5 cm, márgenes positivos y alta tasa mitótica son factores para recurrencia local<sup>38</sup>.

El carcinoma primario de la glándula de Bartholino, es una neoplasia vulvar rara, aproximadamente del 0.1 a 5% de todos los carcinoma vulvares. Hay varios subtipos histológicos pero los más frecuente son los escamosos y adenocarcinoma. Se diagnóstica entre la 5ª y la 6ª décadas. Debido a la rica red vascular y linfática en esta área de la glándula Bartholino presentan enfermedad metástasis por lo que los paciente deben someterse a un estudio exhaustivo para descartar metástasis a distancia<sup>39</sup>.

El tratamiento es escisión local radical más linfadenectomía inguinofemoral bilateral o biopsia de ganglio centinela seguida de radioterapia adyuvante esto basado en pequeños estudios cohortes<sup>40</sup>.

La enfermedad de Paget extra mamaria, es una neoplasia maligna de la piel que afecta la piel que alberga las glándulas apocrinas. En el 65% de los casos, la vulva es la parte del cuerpo más comúnmente afectada. Representa el 1% de todas las neoplasias malignas de la vulva. La mayoría de los pacientes son blancas y con edad promedio entre 60 y 70 años. El diagnóstico muchas veces se retrasa porque puede confundirse con otras enfermedades vulvares, sin embargo hasta el 70 por ciento de las pacientes presenta prurito y una lesión de aspecto eccematoide de bordes ligeramente elevados y un fondo rojo y multifocal<sup>41</sup>.

Se puede subdividir en enfermedad de Paget extramamaria primaria y secundaria. La primaria se define como un adenocarcinoma intraepitelial con células de Paget que surgen dentro de la epidermis y se extienden hacia el epitelio de los apéndices cutáneos adyacentes. La enfermedad de Paget Extramamaria secundaria, es una variante que ocurre con menos frecuencia y se asocia con metástasis epidermotrópicas o invasión directa de un adenocarcinoma subyacente<sup>42</sup>. Deben ser evaluadas por un carcinoma no contiguo ya que se describe que un 20- 30% tienen neoplasias sincrónicas<sup>43</sup>

## 2.4 ESTADIAJE

Se estadifica quirúrgicamente y patológicamente con mayor frecuencia utilizando los sistemas de estadificación TNM de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) y el American Joint Committee on Cancer (AJCC).

La revisión más reciente por La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) fue realizada en el 2021<sup>4</sup>.

Para una evaluación más exacta del estado de los ganglio linfáticos se utiliza en estos sistemas un enfoque quirúrgico y clínico/patológico híbrido<sup>4</sup>.

Algunos de los cambios detectados en esta nueva revisión son :

1. La profundidad de la invasión se mide desde la membrana basal de la cresta interpapilar más profunda, adyacente, displásicas y libre de tumor hasta el punto más profundo de la invasión.
2. La positividad de los ganglios linfáticos es micrometástasis y macrometástasis
3. Las células tumorales individuales (ITC) no contarán para la metástasis en los ganglios linfáticos
4. Permitir la incorporación de hallazgos de imágenes en la estadificación del cáncer de vulva similar al cáncer de cuello uterino.
4. Esta estadificación se utilizará para todos los tipos morfológicos de cáncer de vulva excepto excepción a esto es el melanoma vulvar.
5. Se recomienda documentar sobre el estado del VPH del carcinoma de vulva mediante inmunohistoquímica p16 y/o pruebas moleculares positivas para VPH<sup>4</sup>.

FIGURA 4 ESTADIAJE FIGO 2021

Stage	Description
I	Tumor confined to the vulva
IA	Tumor size $\leq 2$ cm and stromal invasion $\leq 1$ mm <sup>a</sup>
IB	Tumor size $> 2$ cm or stromal invasion $> 1$ mm <sup>a</sup>
II	Tumor of any size with extension to lower one-third of the urethra, lower one-third of the vagina, lower one-third of the anus with negative nodes
III	Tumor of any size with extension to upper part of adjacent perineal structures, or with any number of nonfixed, nonulcerated lymph node
IIIA	Tumor of any size with disease extension to upper two-thirds of the urethra, upper two-thirds of the vagina, bladder mucosa, rectal mucosa, or regional lymph node metastases $\leq 5$ mm
IIIB	Regional <sup>b</sup> lymph node metastases $> 5$ mm
IIIC	Regional <sup>b</sup> lymph node metastases with extracapsular spread
IV	Tumor of any size fixed to bone, or fixed, ulcerated lymph node metastases, or distant metastases
IVA	Disease fixed to pelvic bone, or fixed or ulcerated regional <sup>b</sup> lymph node metastases
IVB	Distant metastases

<sup>a</sup>Depth of invasion is measured from the basement membrane of the deepest, adjacent, dysplastic, tumor-free rete ridge (or nearest dysplastic rete peg) to the deepest point of invasion.<sup>10,11</sup>

<sup>b</sup>Regional refers to inguinal and femoral lymph nodes.

## Estadificación TNM del cáncer de vulva AJCC UICC 8.ª edición

TX El tumor primario no se puede evaluar

T0 Sin evidencia de tumor primario

T1 I Tumor confinado a la vulva y/o perineo.

La profundidad de invasión se define como la medida del tumor desde la unión epitelial-estromal de la papila dérmica más superficial adyacente hasta el punto más profundo de invasión.

T1a Lesiones de 2 cm o menos, confinadas a la vulva y/o perineo, y con invasión estromal de 1 mm o menos

T1b Lesiones de más de 2 cm o de cualquier tamaño con invasión del estroma de más de 1 mm, confinadas a la vulva y/o al perineo

T2 Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior/distal de la uretra, tercio inferior/distal de la vagina, afectación anal)

T3 Tumor de cualquier tamaño con extensión a cualquiera de los siguientes: dos tercios superior/proximal de la uretra, dos tercios superior/proximal de la vagina, mucosa vesical o mucosa rectal, o fijado al hueso pélvico

## Categoría N

NX No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales

N0 Sin metástasis en ganglios linfáticos regionales

N0(i+) Células tumorales aisladas en los ganglios linfáticos regionales de no más de 0,2 mm

N1 Metástasis en ganglios linfáticos regionales con una o dos metástasis en ganglios linfáticos cada una de menos de 5 mm, o una metástasis en ganglios linfáticos mayor o igual a 5 mm

N1a\* Una o dos metástasis en los ganglios linfáticos, cada una de menos de 5 mm

N1b Metástasis en un ganglio linfático mayor o igual a 5 mm

N2 Metástasis en ganglios linfáticos regionales con tres o más metástasis en ganglios linfáticos cada una de menos de 5 mm, o dos o más metástasis en ganglios linfáticos mayores o iguales a 5 mm, o ganglio(s) linfático(s) con extensión extra ganglionar

N2a\* Tres o más metástasis en los ganglios linfáticos, cada una de menos de 5 mm

N2b Dos o más metástasis en ganglios linfáticos mayores o iguales a 5 mm

N2c Ganglio(s) linfático(s) con extensión extra ganglionar

N3 Metástasis en ganglios linfáticos regionales fijos o ulcerados

\*Incluye micro metástasis

NOTA: Debe registrarse el sitio, el tamaño y la lateralidad de las metástasis de los ganglios linfáticos.

Metástasis a distancia (M)

M0 Sin metástasis a distancia (sin M0 patológico; use M clínico para completar el grupo de estadios)

M1 IVB Metástasis a distancia (incluida la metástasis en los ganglios linfáticos pélvicos)

### 3. METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica donde se llevó a cabo una búsqueda en las siguientes bases de datos: PUBMED, MEDLINE, Cochrane Library, Clinical Key desde 2003 hasta abril 2022.

Se dio prioridad a las revisiones sistemáticas, metanálisis, ensayos controlados aleatorios, guías, estudios de cohortes prospectivos, estudios observacionales, revisiones narrativas, series de casos e informes.

### 4. RESUMEN DE LA EVIDENCIA DEL MANEJO DEL CÁNCER DE VULVA ESCAMOSO

#### 4.1 DIAGNÓSTICO Y ESTUDIOS PREOPERATORIOS

En el cáncer de vulva es común un diagnóstico tardío porque en la mayoría de casos no expresa síntomas tempranos específicos y al presentarse en mujeres mayores, muchas veces no asisten a exámenes preventivos ni reportan sus síntomas<sup>44</sup>.

Los signos y síntomas del cáncer de vulva pueden ser muy variados, el prurito, dolor y la irritación son síntomas comunes, conforme la afección empeora, se puede desarrollar una masa con ulceración, sangrado, secreción de líquido del tumor, dolor creciente y ganglios linfáticos agrandados dentro del área inguinal<sup>45</sup>.

El sitio de presentación más común son los labios mayores. Otros posibles sitios son los labios menores, el clítoris, el monte de Venus o el perineo. La mayoría de los pacientes presentan enfermedad localizada en etapa temprana<sup>46</sup>.

El diagnóstico se basa en una biopsia de la lesión vulvar que se puede realizar en el consultorio con un instrumento de biopsia por sacabocados Tischler o Keyes. La biopsia debe tener un diámetro mínimo de 4 mm o ser lo suficientemente profunda para incluir piel de espesor completo con parte de la grasa subcutánea subyacente, se debe tomar el borde periférico del tumor, para incluir el estroma subyacente y evitar el centro necrótico del tumor<sup>47</sup>.

Se debe evitar la biopsia escisional, ya que esto puede obstruir la planificación del tratamiento posterior. En pacientes con múltiples lesiones vulvares, se debe realizar una biopsia de todas las lesiones por separado y realizar una documentación clara de las zonas donde fue tomada<sup>48</sup>.

El estudio preoperatorio debe incluir un examen físico detallado documentando el tamaño de la lesión, ubicación en relación con los órganos adyacentes vitales (uretra, clítoris, ano, recto), la distancia a la línea media, número de lesiones y la palpación de los ganglios linfáticos así como la afectación del clítoris, el ano y/o la uretra. Se recomienda realizar imagen o dibujo clínico de acuerdo a la opinión de expertos<sup>48</sup>.

Adicional se debe realizar una colposcopia de cérvix y vagina incluyendo toma de citología cervical y PCR de VPH en las mas jóvenes . Se debe solicitar hemograma completo, perfil bioquímico, perfil hepático y prueba de VIH. Considerar inicialmente una radiografía de tórax simple, seguida de una TAC de tórax sin contraste si se observa una anomalía <sup>46</sup>.

La evaluación de los ganglios linfáticos de la ingle debe hacerse inicialmente por palpación clínica, sin embargo la literatura describe una tasa de falsos negativos del 24 % de ahí la necesidad de una estadificación quirúrgica en los ganglios inguinales clínicamente negativos<sup>49</sup>. Se ha informado que la ecografía en la evaluación de los ganglios linfáticos tiene una sensibilidad y especificidad que van del 76 al 100% y del 69 al 91%, respectivamente. En un estudio se informó que la combinación de ecografía con la citología por aspiración con aguja fina tiene 93% de sensibilidad y 100% de especificidad <sup>50</sup>. Pero el uso de esta combinación tiene limitaciones como son la dependencia del operador del ultrasonido y el error de muestreo en pacientes con micrometástasis ganglionares <sup>51</sup>.

Las guías europeas recomiendan un examen clínico e imágenes de las ingles (ya sea por ultrasonido, PET/CT o imágenes por resonancia magnética para identificar posibles metástasis en los ganglios linfáticos). Y aquellos ganglios sospechosos (por palpación y/o imágenes deben analizarse mediante aspiración con aguja fina o gruesa cuando esto altere el tratamiento primario.

Aunque las imágenes no son una parte integral de la estadificación FIGO del cáncer de vulva, brindan información crucial sobre el estado de la extensión del tumor a tejidos más profundos, ganglios linfáticos y órganos distantes.

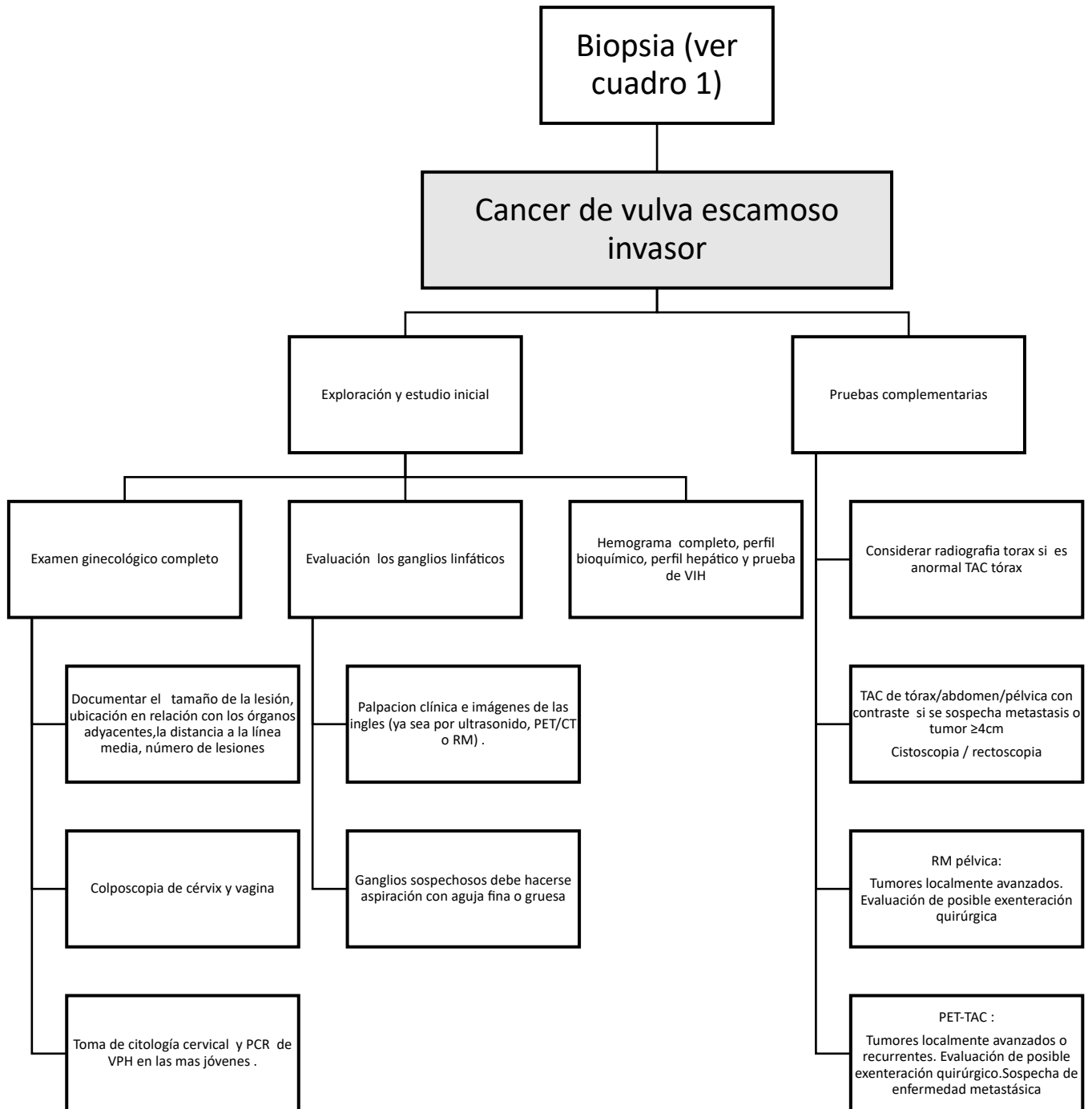
Cuando hay sospecha enfermedad avanzada, se puede realizar una investigación adicional con tomografía computarizada, tomografía por emisión de positrones, cistoscopia y sigmoidoscopia para ayudar a confirmar la enfermedad metastásica avanzada antes de del tratamiento.

La tomografía computarizada o la resonancia magnética de la pelvis y las ingles pueden ser útiles, especialmente para tumores localmente avanzados, para detectar ganglios linfáticos agrandados en las ingles o la pelvis, erosión en el hueso subyacente u otras metástasis. También son útiles en la planificación de

tratamientos posteriores. La resonancia magnética se ha definido como el mejor método para evaluar la anatomía vulvar<sup>52</sup>.

La tomografía por emisión de positrones con 18F fluorodesoxiglucosa (18F-FDG) con tomografía computarizada (PET-CT), detecta lesiones vulvares primarias con un 100 % de precisión. Sin embargo tiene una capacidad limitada para identificar metástasis en los ganglios linfáticos menores a 5mm. La sensibilidad y especificidad ronda del 70 % y el 90 %, respectivamente para excluir metástasis inguinales y puede ser de apoyo, en casos de sospecha de metástasis a distancia o ganglios pélvicos, dado su valor predictivo negativo del 100 %<sup>53</sup>. Puede utilizarse para la planificación de la cirugía primaria y la disección de ganglios linfáticos inguinales. Igualmente podría usarse con tumores más grandes cuando la enfermedad metastásica se sospecha o en el escenario de recurrencia, particularmente cuando se contempla la exenteración pélvica <sup>47</sup>.

ALGORITMO 1 EVALUACIÓN PREOPERATORIA



#### CUADRO 1 RECOMENDACIONES PARA TOMA DE BIOPSIA DE VULVA

Biopsia debe ser suficientemente profunda para incluir piel con un espesor completo con parte de la grasa subcutánea subyacente.
Se debe tomar el borde periférico del tumor, para incluir el estroma subyacente y evitar el centro necrótico del tumor.
Tomar en sacabocados usando pinza de Keyes, tipo punch.
Nunca tomar biopsia por escisión.
Si hay lesiones multifocales, realizar múltiples biopsias.
Análisis patológico de la biopsia debe incluir la profundidad de invasión

#### 4.2 TRATAMIENTO PRIMARIO DEL CÁNCER DE VULVA TEMPRANO

El manejo de cáncer vulva está determinado por el estadio de la enfermedad. En esta parte de la revisión nos enfocaremos en el abordaje para cáncer de vulva escamoso que es la histología mas común. En general, los estadios temprano con ganglio clínicamente negativos son candidatas a tratamiento quirúrgico primario con intención curativa. La cirugía radical, la linfadenectomía, la radiación y quimioterapia complementarias son terapias fundamentales para la enfermedad regionalmente avanzada. El tratamiento de la enfermedad diseminada suele ser paliativo <sup>47</sup>.

### 4.2.1 CIRUGÍA

La cirugía es la modalidad de tratamiento primario en el cáncer de vulva, históricamente ha evolucionado desde resecciones grandes y desfigurantes asociadas con mucha morbilidad hacia una cirugía más conservadora enfocada en maximizar la probabilidad de curación y minimizar la morbilidad relacionada con el tratamiento y así mejorar la calidad de vida postoperatoria.

En la década de 1940, Taussig y Way fueron quienes publican el uso de vulvectomía radical en bloque con linfadenectomía inguinal-femoral bilateral en el manejo cáncer de vulva. En Estados Unidos y Reino Unido con el establecimiento de esta técnica en bloque se vio mejorado el pronóstico, con una tasa de supervivencia a 5 años para el tratamiento del cáncer de vulva entre un 60% y un 70% por lo que se estableció como el tratamiento quirúrgico estándar para el cáncer de vulva<sup>47</sup>.

La vulvectomía radical en bloque se asocia mortalidad operatoria y perioperatoria con tasas reportadas entre 1 a 5 %, dehiscencia de herida de hasta 85% y linfedema 30-70% por lo tanto se buscó modificar este abordaje quirúrgico sin comprometer los resultados oncológicos <sup>44</sup>.

En 1981 Hacker, fue quien promovió el uso de incisiones separadas en la ingle y resultó en menos complicaciones <sup>50</sup>. Sin embargo, la principal preocupación radicaba en su seguridad, más específicamente en el riesgo de recurrencia del "puente cutáneo" <sup>54</sup>.

Helm et al, realizó un estudio comparativo en 32 pacientes con carcinoma de células escamosas localizado en la vulva y el perineo, donde el tumor tenía  $\leq 2$  cm de diámetro y con lesiones  $> 2$  cm de línea media, en las que se realizó una incisión en bloque o una incisión separada, demostrando que la incisión separada es claramente menos invasiva que la incisión en bloque. Las tasas de supervivencia general y de supervivencia libre de enfermedad fueron similares para los dos grupos. La recurrencia del puente de piel entre la vulva y la ingle fue mayor para la incisión separada que para la incisión en bloque<sup>55-56</sup>.

Hullu et al, demostró que las recurrencias en la ingle o el puente cutáneo fueron más frecuentes después de la escisión local amplia y la linfadenectomía inguinofemoral a través de incisiones separadas (13,2% versus 21,5% en dos años) sin afectar la supervivencia general<sup>57</sup>. En una revisión de Cochrane, se demostró que la tasa de recurrencia del "puente cutáneo" era menos del 1% para pacientes sin metástasis en los ganglios linfáticos, y sugiriendo que las incisiones separadas pueden considerarse un procedimiento seguro <sup>5</sup>.

DiSaia, introdujo la vulvectomía radical modificada la cual consiste en una escisión radical amplia en lugar de reseca toda la vulva <sup>58</sup>. La escisión se realiza hasta la grasa subcutánea, la fascia superficial y la fascia lata profunda manteniendo idealmente un margen de 1 a 2 cm.

La escisión local amplia, escisión profunda amplia o vulvectomía simple, son una misma técnica, la cual consiste en una escisión simple de un tumor vulvar sin inclusión de la fascia profunda. Esta se ha reservado tradicionalmente para la enfermedad pre invasiva y los cánceres de vulva en estadio IA con invasión estromal <1 mm<sup>59</sup>.

No hay estudios prospectivos que comparen la cirugía conservadora (escisión local radical) con la vulvectomía radical. Basado en la revisión sistemática de Cochrane, de dos series de casos y un estudio de cohorte, que evaluaba los tratamientos quirúrgicos para mujeres con cáncer de vulva escamoso en estadio I-II comprobado histológicamente. No se encontró diferencia entre la incidencia de recurrencia local entre los diferentes tratamientos. La escisión local amplia se asociaba con recurrencia local en el 0 % de una serie de casos, el 12 % de una serie de casos (94 mujeres en total en series de casos combinados) y recurrencia local en 11% en 1 estudio de cohorte con 253 mujeres<sup>5</sup>. En estudio retrospectivo de 122 pacientes indicó que la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años del 98% en escisión radical y 93% vulvectomía radical no encontró diferencia significativa<sup>60</sup>.

El manejo quirúrgico del cáncer de vulva ha cambiado a ser individualizado basado en la estadificación y el riesgo de afectación ganglionar. Las comorbilidades y la fragilidad del paciente influye en el planeamiento del manejo por lo que un manejo interdisciplinario es necesario para optimizar el tratamiento.

#### 4.2.1.1 RESECCIÓN DE LA LESIÓN PRIMARIA

Los criterios principales que se utilizan para definir la técnica de resección de la lesión primaria son el tamaño, la extensión y profundidad de invasión.

Los estadios tempranos de cáncer de vulva son aquellos confinados a la vulva, y en los que no hay ganglios linfáticos sospechosos, ya sea en el examen clínico, ultrasonido o evaluación radiológica. El gold estándar del tratamiento para estos es la escisión local radical amplia también conocida como vulvectomía parcial radical, hemivulvectomía radical o vulvectomía radical modificada<sup>61</sup>.

Desde una perspectiva quirúrgica, las pacientes lesiones confinados a vulva o periné  $\leq 2$  cm con invasión  $\leq 1$  mm (FIGO IA) pueden tratarse mediante una escisión local amplia con márgenes macroscópicos libres de tumor sin evaluación de los ganglios debido a la frecuencia excepcionalmente baja de metástasis en los ganglios linfáticos<sup>62</sup>.

Las recomendaciones de tratamiento basadas en las pautas de la National Comprehensive Cancer Network, incluyen cirugía inicial con o sin evaluación del ganglio inguinal para aquellos tumores en estadio IB o II (pero

≤ 4 cm) FIGO, si se requiere de una vulvectomía parcial/total simple o una vulvectomía radical parcial/total va depender según el tamaño o extensión de la lesión. Igualmente en las guías de manejo de European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) se recomienda la escisión local radical. En las lesiones multifocales se aconseja resección de cada una por aparte y en los casos en que este asociada a dermatosis vulvar extensa se podría considerar una vulvectomía.<sup>46-48</sup>

En las guía de sociedad Japonesa de Ginecología Oncológica hacen las misma recomendaciones excepto que recomienda para tumores con un tamaño >2 cm solo hacer la escisión radical local si la lesión esta localizada lateralmente a la vulva o al perineo sino hacer una vulvectomía radical<sup>63</sup>.

Se puede extirpar 1 cm distal de la uretra para lograr un margen adecuado, sin comprometer la continencia urinaria<sup>47</sup>.

Se podría considerar cirugía reconstructiva para el cierre de defectos grandes y para el mantenimiento de la función vaginal. Algunos de los colgajos más comúnmente utilizados son el colgajo V-Y, el colgajo romboidal y el colgajo miocutáneo de glúteo mayor<sup>64</sup>.

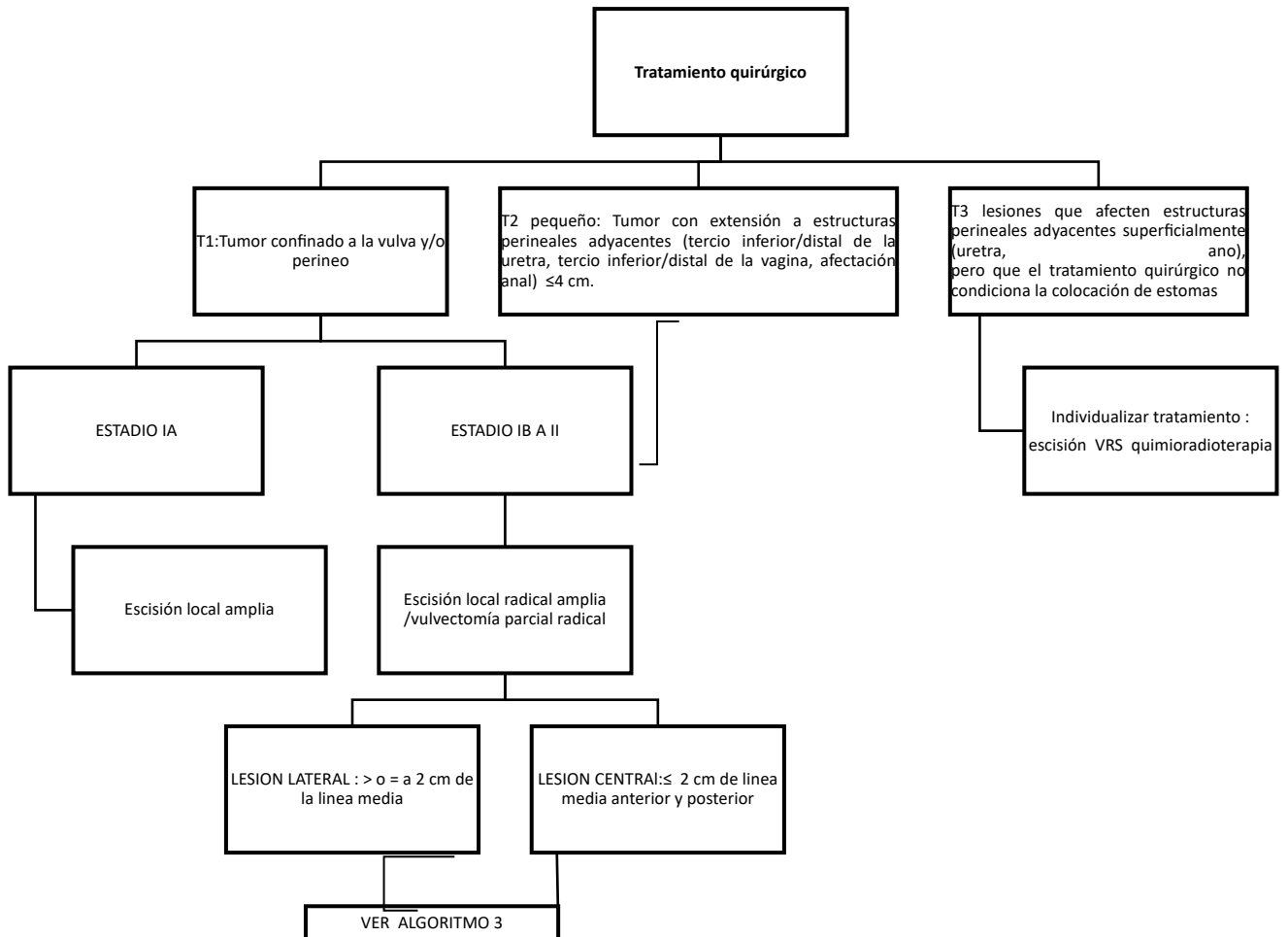
Un aspecto importante a considerar, es que el objetivo de la escisión es obtener márgenes patológicos libres de tumor por lo que debe realizarse el esfuerzo para obtener márgenes quirúrgicos adecuados. Aún sigue siendo tema de debate la extensión del margen de resección libre de tumor en la escisión local radical. En las recomendaciones actuales de la NCCN y ESGO, se indica un margen de resección quirúrgica de al menos 1 cm y un margen patológico libre de tumor de 8mm. Es aceptable considerar márgenes menos amplios, cuando el tumor se encuentra cerca de las estructuras de la línea media (clítoris, uretra, ano) y se desea la preservación de su función<sup>46-48</sup>.

Recientemente se han demostrado que los márgenes deben estar libres de enfermedad, pero que no se requieren grandes márgenes negativos en pacientes con ganglios negativos tratados con cirugía sola<sup>65-68</sup>. Otro estudio publicado en el 2019 sugiere que los pacientes con margen patológico de 2 mm o menos tenían un riesgo de recurrencia local significativamente mayor<sup>69</sup>.

En un estudio retrospectivo, el AGO-CaRE-1, que evalúa patrones de tratamiento y factores pronósticos en cáncer vulva escamoso. Se incluyeron 1618 pacientes con cáncer de vulva con estadios IB o mayores, tratadas en 29 centros oncológicos ginecológicos alemanes entre 1998 y 2008. En el análisis de subgrupos que se centra en 289 pacientes con ganglios negativos tratados quirúrgicamente únicamente con resección completa del tumor. Las tasas de recurrencia vulvar fueron del 12,6 % en pacientes con un margen <8 mm y del 10,2 % en pacientes con un margen ≥8mm. Cuando se analizó como una variable continua, la distancia del margen no tuvo un impacto estadísticamente significativo en la recidiva local. Tampoco el análisis multivariable, reveló

una asociación significativa entre el margen y la recurrencia local. Este estudio concluye que la distancia de los márgenes de resección sin tumor no tiene efecto sobre la recurrencia local y no se pudo confirmar la necesidad de un margen mínimo de 8 mm <sup>70</sup>. Estos hallazgos se confirmaron en un análisis retrospectivo publicado en el 2019, donde se evaluaron 287 pacientes tratados en dos centros holandeses entre 2000 y 2010, con un seguimiento de 80 meses. Diez años después del tratamiento, la tasa de recurrencia llegó al 42,5%. Sin embargo, la distancia patológica del margen libre de tumor no influyó en el riesgo de recurrencia local utilizando un punto de corte de ocho, cinco o tres milímetros. Se observó una tasa de recurrencia local más alta en pacientes que tenían dVIN y liquen escleroso asociado <sup>71</sup>.

## ALGORITMO 2 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO



## CUADRO 2 RECOMENDACIONES MANEJO QUIRURGICO

<p>La escisión debe planificarse con eliminación macroscópica del tumor de al menos 1 cm in situ para lograr márgenes libres en la evaluación patológica.</p> <p>Siempre que los márgenes estén microscópicamente libres de enfermedad invasiva, los márgenes en la muestra fijada de &gt;8 mm son aceptables. Incluso literatura respalda &gt;2mm.</p>
<p>Se pueden dejar márgenes más estrechos para permitir la preservación del clítoris, la uretra o el ano.</p>
<p>Si carcinoma escamoso de vulva se extiende a los márgenes de escisión patológica, la reescisión es el tratamiento de elección.</p>
<p>Lesiones multifocales realizar la resección de cada una por aparte, en el caso que este asociado a dermatosis vulvar extensa se podría considerar una vulvectomía.</p>
<p>Se puede extirpar 1 cm distal de la uretra para lograr un margen adecuado, sin comprometer la continencia urinaria</p>
<p>Se podría considerar cirugía reconstructiva para el cierre de defectos grandes y para el mantenimiento de la función vaginal</p>

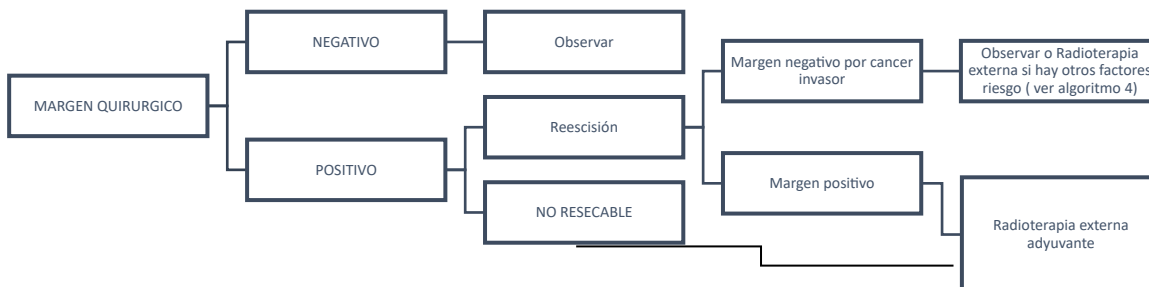
#### 4.2.1.2 MARGEN QUIRÚRGICO POSITIVO

Si el carcinoma escamoso de vulva se extiende a los márgenes de escisión patológica, la reescisión es el tratamiento de elección. Al planificar una reescisión quirúrgica, se debe tener en cuenta el daño/deterioro significativo de estructuras, como el ano, la uretra y el clítoris <sup>62</sup>.

No se debe realizar una nueva escisión en los casos en que se ha producido metástasis del ganglio linfático, ya que en estos casos la nueva escisión no será útil. En su lugar, se debe indicar al paciente que se someta a radioterapia adyuvante <sup>62</sup>. Además, si se detecta positividad del borde quirúrgico en el material de reescisión, se debe considerar la radioterapia adyuvante <sup>69</sup>.

Como alternativa a la reescisión se puede considerar la radioterapia en el entorno posoperatorio, si los márgenes de resección son positivos y no es posible realizar una escisión quirúrgica adicional <sup>46-48</sup>. Sin embargo no hay consenso sobre el umbral de la distancia del margen patológico por debajo del cual se debe recomendar la radioterapia adyuvante, aunque los márgenes de <2 mm se asocian con mayores tasas de recurrencia local <sup>69</sup>.

#### ALGORITMO 3 MÁRGENES QUIRÚRGICOS



#### 4.2.2 MANEJO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

La vulva tiene un drenaje linfático constante hacia los ganglio linfáticos inguinofemorales a través de una red amplia y rica de canales linfáticos. Los linfáticos no cruzan los pliegues labio-cruales sino que se decusan en el monte de Venus<sup>72</sup>.

Alguna literatura describe un drenaje linfático directo desde el clítoris hacia ganglios pélvicos, sin embargo la presencia de metástasis a los ganglios pélvicos en ausencia de inguinales positivos es bastante rara<sup>73</sup>.

El abordaje apropiado de los ganglios linfáticos de la ingle es el factor más importante para reducir la mortalidad por cáncer de vulva temprano, ya que las recurrencias a este nivel se asocian con una menor supervivencia y rara vez son susceptibles de un tratamiento secundario exitoso<sup>46</sup>. Las tasas de recurrencia en la ingle son menores del 2 % con ganglios negativos contra el 40% en aquellas con ganglios inguinofemorales positivos <sup>74</sup>.

El tamaño de la lesión y la profundidad de invasión son factores riesgo para la propagación ganglionar. En los tumores de 2 cm o menos el riesgo de afección ganglionar es de 19 % y en lesiones mayores de 2 cm se describe hasta un 42 % <sup>74</sup>. El riesgo de afección ganglionar es de 0 % si invaden menos de 1 mm , 8% para invasión de 1-3 mm, del 33% para invasión de 3-5 mm y hasta 48% cuando invaden mas de 5 mm <sup>75</sup>.

De acuerdo lo mencionado se puede omitir la linfadenectomía o evaluación de biopsia ganglio centinela con seguridad para aquellos tumores IA ( $\leq 1$  mm de invasión.) sin embargo ya para los estadios IB /II se recomienda la evaluación .

La evaluación quirúrgica de los ganglios inguinales en pacientes con ganglios clínicamente negativos va depender del tamaño de la lesión y la localización anatómica del tumor primario con respecto a la línea media.

La mayoría de las guías concuerdan que para los tumores vulvares primarios de menos de 4 cm de diámetro, ubicado a más de 2 cm de la línea media vulvar, con ingle clínicamente negativos, la linfadenectomía inguino femoral ipsilateral o la biopsia del ganglio centinela son apropiadas. Se recomienda la evaluación de los ganglios linfáticos bilaterales para pacientes con tumores primarios que están a menos de 2 cm de la línea media vulvar o la cruzan<sup>46,48, 63</sup>.

La linfadenectomía para la enfermedad en estadio III/IV se individualiza y se integra con enfoques de modalidad combinada <sup>46</sup>.

#### 4.2.2.1 LINFADENECTOMÍA INGUINOFEMORAL

En la literatura se describen varios aspectos técnicos a considerar cuando corresponde realizar una linfadenectomía que son importantes para resultado oncológico y evitar algo de morbilidad. El primero es que la disección de los ganglios linfáticos implica los ganglios femorales superficiales y profundos, ya que la omisión de este último grupo se asocia con un mayor riesgo de recurrencia de los ganglios inguinales<sup>76</sup>. En el ensayo prospectivo del Gynecologic Oncology Group (GOG) 74, encontró que las mujeres con enfermedad en etapa I que se sometieron a una linfadenectomía superficial ipsilateral y una escisión local radical tenían un riesgo significativamente mayor de recurrencia pélvica en comparación con controles que fueron tratados con vulvectomía radical y linfadenectomía inguinofemoral bilateral. Las recurrencias en la ingle fueron en nueve casos para un porcentaje de 7.4 % y solo se observaron en aquellos pacientes tratados con una linfadenectomía superficial ipsilateral<sup>77</sup>.

La disección superficial abarca los ganglios situados entre la fascia de Camper y la fascia de lata. Los profundos son aquellos situados a lo largo de los vasos femorales, por debajo de la fascia lata y del ligamento inguinal.

El segundo aspecto es ideal dejar al menos 3 mm de tejido subcutáneo para evitar la falta de vascularización y necrosis de la piel que la recubre<sup>42</sup>.

El tercer punto es la preservación de la vena safena se ha descrito en estudios como un método para disminuir a la paciente el riesgo de linfedema. Zhang et al, en su estudio observaron sesenta y dos ingles cuya vena safena no se vio afectada durante la linfadenectomía contra setenta y siete donde fue seccionada. El edema agudo de las extremidades inferiores, edema tardío de las extremidades inferiores y celulitis de las extremidades inferiores fueron más altas en el grupo con disección de la vena que en el grupo con preservación de la vena, mientras que la tasa de recurrencia de la ingle fue similar en los dos grupos<sup>78</sup>. Dardarian et al, en otra publicación confirma que las complicaciones como dehiscencia de herida, celulitis y el linfedema crónico ocurrieron con más frecuencia en el grupo con ligadura de vena que en el grupo con preservación de la vena, pero las recurrencias y edema agudo fueron similares en ambos grupos<sup>79</sup>. Otro estudio aleatorizado prospectivo evidenció que la preservación de la vena safena reducía notablemente la probabilidad de linfedema en extremidad inferior y celulitis crónica sin que aumentaran las recurrencias<sup>80</sup>. Varios estudios retrospectivos avalan los hallazgos de la menor morbilidad al preservar la vena safena sin comprometer el resultado oncológico<sup>81-82-83</sup>. Preservar la vena safena cuando sea posible es una alternativa para disminuir morbilidad a las pacientes que son sometidas a una linfadenectomía pélvica.

## Indicaciones

En las guías de la ESGO y de la Sociedad Británica de Ginecología Oncológica, la linfadenectomía inguinofemoral sigue estando indicada para en tumores de >4 cm y /o enfermedad multifocal invasiva. Se realiza linfadenectomía inguino femoral ipsilateral en tumores laterales (borde medial > 1 cm de la línea media), cuando los ganglios ipsilaterales muestran enfermedad metastásica se debe realiza realizar linfadenectomía inguino femoral contralateral <sup>48-83</sup>.

Las guías de la NCCN, se indica realizar linfadenectomía inguino femoral bilateral en estadios temprano IB o II en:

Tumores primarios ubicados dentro de los 2 cm o que cruzan la línea media vulvar

Tumores que afectan a la parte anterior de labios menores

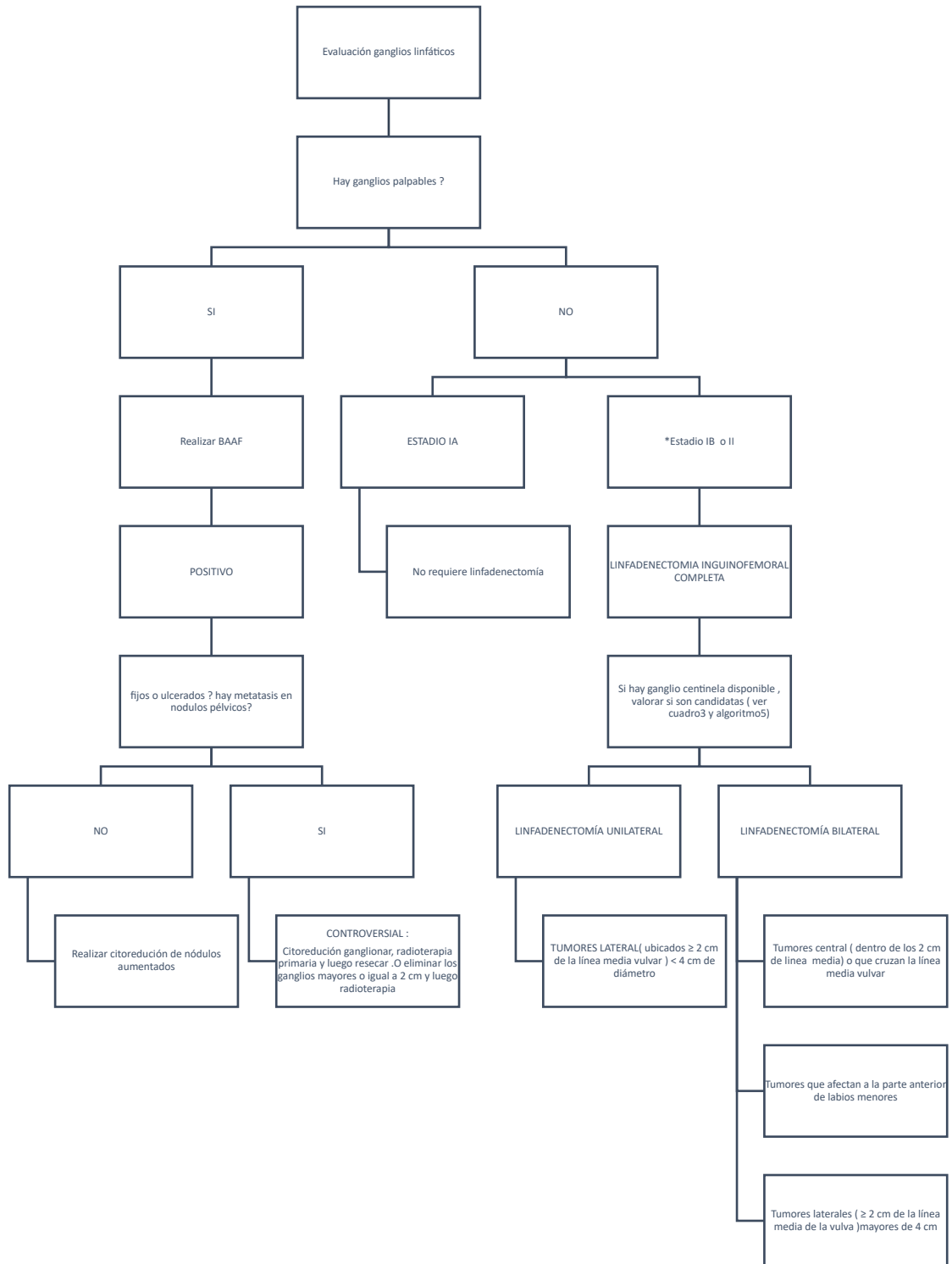
Tumores laterales (  $\geq 2$  cm de la línea media de la vulva ) mayores de 4 cm

Si los ganglios ipsilaterales son positivos

Si no se encuentra un ganglio linfático centinela ipsilateral

La linfadenectomía inguino femoral ipsilateral cuando son tumores vulvares primarios < 4 cm de diámetro, ubicados  $\geq 2$  cm de la línea media vulvar con ganglios linfáticos inguinofemorales clínicamente negativos <sup>46</sup>.

**ALGORITMO 4 MANEJO GANGLIOS LINFÁTICOS ESTADIO TEMPRANO**



#### 4.2.2.2 BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA (BSGC)

En la mayoría de los pacientes con enfermedad en estadio temprano hay ausencia de metástasis a nivel ganglio linfáticos, solo un 20 a 30 % de las pacientes tienen afectación ganglionar por lo que no todas se benefician de una linfadenectomía inguino-femoral<sup>84</sup>. Además la linfadenectomía completa se asociada a alta tasa complicaciones particularmente dehiscencia de la herida (34%), formación de linfoquistes y linfedema (25-45%)<sup>85</sup>. Por estas razones se busco implementar el uso de una técnica mínimamente invasiva y se desarrolló el uso de la biopsia de ganglio centinela en el cáncer de vulva en etapa temprana.

El ganglio linfático centinela se define como el primer ganglio linfático en la cuenca linfática y el examen histológico del ganglio linfático centinela es representativo de todos los demás ganglios linfáticos del área por ende un ganglio linfático centinela negativo significa ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos subsiguientes<sup>86</sup>.

Levenback et al., fue el primero en realizar una biopsia de ganglio centinela en vulva, aplicando colorante azul en el intraoperatorio<sup>87</sup>. Luego se utilizó radioisótopo marcado con tecnecio-99m (Tc99m) junto con o en lugar de colorante azul, lo que resultó en mejores tasas de detección<sup>88</sup>.

La seguridad y la eficacia oncológica de la biopsia ganglio centinela fueron confirmadas por dos estudios prospectivos, el estudio GOG-173 y GROINSS-V (Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer).

El estudio GROINSS-V, un estudio observacional multicéntrico europeo, donde se incluyeron de 403 mujeres con tumores estadio I y II (tamaño <4 cm), se realizó biopsia de ganglio centinela con una combinación de 99mTc y colorante azul. Si la BSGC era positiva o no se identificaban ganglios centinela, se realizaba linfadenectomía inguinofemoral. En 276 paciente con BSGC negativa, no se realizó cirugía de ganglios linfáticos. La mediana de seguimiento fue 35 meses. Las recurrencias en la ingle en el 2,3 % de las pacientes. La supervivencia específica de la enfermedad fue del 97% después de 3 años y la morbilidad quirúrgica se redujo sustancialmente, lo que llevó a la conclusión de que la biopsia ganglio centinela negativa en esta población de pacientes proporcionó un manejo adecuado de la ingle<sup>85</sup>. También encontró que en el subgrupo de pacientes ganglio positivo, el tamaño de las metástasis del ganglio centinela se correlaciona con la supervivencia específica de la enfermedad de 94,4 % para metástasis de 2 mm o menos contra 69,5 % para metástasis mayores de 2 mm<sup>89</sup>.

En un estudio de seguimiento a largo plazo de la cohorte GROINSS-VI, donde se comparó los resultados de pacientes con BSGC positivo que se sometieron a linfadenectomía inguinofemoral completa con los de

pacientes BSGC negativo sin linfadenectomía, mostró una tasa de recurrencia en la ingle del 2,5 % para pacientes con biopsia ganglio centinela negativa a cinco años y de 8,0 % para los pacientes con ganglio centinela positivo a los 5 años.

La supervivencia específica de la enfermedad a 10 años del 91 % en las pacientes con biopsia ganglio centinela negativa y 65% en pacientes con BSGC positivo <sup>90</sup>.

El GOG 173 ( Gynecologic Oncology 173), incluyó 452 mujeres con tumores primarios confinados en la vulva con invasión de al menos 1 mm y ganglios linfáticos clínicamente negativos. Se les realizaba mapeo linfático intraoperatorio y biopsia ganglio centinela seguida de linfadenectomía inguinofemoral. Se le hizo ultraestadificación al ganglio centinela. Se identificó al menos un ganglio centinela en 418 y 132 pacientes con ganglios positivos, incluidas 11 (8,3 %) con ganglios negativos falsos. La sensibilidad de BSGC fue de 91,7 % y el valor predictivo de falso negativo fue del 3,7 % . En mujeres con tumor de menos de 4 cm, el valor predictivo de falso negativo fue del 2,0 %. Se demostró que la biopsia ganglio centinela es menos precisa a medida que el tumor aumenta de tamaño <sup>91</sup>.

Uno de los argumentos para la implementación de la biopsia de ganglio centinela es reducir la morbilidad. Los autores del estudio de GROINS -V I encontraron una tasa mucho más baja de complicaciones a corto plazo y largo plazo. La dehiscencia de la herida fue 11.7% frente a 34.0%, respectivamente; celulitis (4.5% frente a 21.3%, respectivamente) cuando se utilizó la técnica de ganglio centinela <sup>85</sup>.

En una revisión sistemática y metanálisis publicado en el 2015, demostró que la biopsia de ganglio centinela es oncológicamente seguro. No encontró diferencias significativas en la tasa de detección por ingle entre la combinación de colorante azul y 99mTc (87 %) en comparación con 99mTc solo (84 %), aunque la tasa de detección fue mayor con la combinación que solo con el colorante(63%). La tasa de falsos negativos fue del 6,4 %. Las tasas de recurrencia fueron del 1,4 % en el grupo de linfadenectomía inguinofemoral, de 6,6 % linfadenectomía superficial y 3,4 % en la biopsia ganglio centinela <sup>92</sup>.

Recientemente se mostraron resultados preliminares de otro estudio prospectivo, reclutó una gran cohorte de 1.552 pacientes con cáncer vulvar temprano que se sometieron a un procedimiento de biopsia de ganglio centinela solamente. Los autores confirman la seguridad de omitir la linfadenectomía inguinofemoral después de un BSGC negativo, con una tasa de recurrencia de la ingle de 3.1% comparable a los datos de el estudio GROINSS-V <sup>93</sup>.

Estos grandes ensayos prospectivos confirman la alta sensibilidad y la seguridad de la técnica de biopsia ganglio centinela en vulva convirtiéndola en el estándar de atención en pacientes con cánceres de vulva en

etapa temprana con tumores <4 cm de tamaño , unifocales y con ausencia de sospecha de afectación ganglionar durante la exploración y la imagen<sup>85</sup>.

#### 4.2.2.2.1 TÉCNICA DE BSGC

Se recomienda que la biopsia de ganglio centinela se realice antes de la extirpación del tumor vulvar, para no interrumpir el drenaje linfático además es una contraindicación relativo el uso en pacientes con cirugía inguinal previa o radiación <sup>91-92</sup>.

La presencia de enfermedad multifocal es contraindicación para la biopsia del ganglio centinela porque tienen una mayor incidencia de recurrencia de la enfermedad <sup>84</sup>.

Las pautas de la ESGO y NCCN indican que si se considera realiza biopsia ganglio centinela, debe ser realizada por un cirujano experimentado de alto volumen debido a que asocia con mejores tasas de detección. El número exacto de casos requeridos para considerarse cirujano experto es un tema de debate, en alguna evidencia habla de al menos de 10 casos <sup>46,48</sup>.

El sitio más común para encontrarse el ganglio centinela es medial a la vena femoral y el segundo lugar es justo por encima del ligamento inguinal <sup>94</sup>.

En la detección del ganglio centinela se ha encontrado una mayor sensibilidad cuando se combina el radioisótopo y el colorante azul <sup>46,48</sup>. Esta combinación ha sido durante mucho tiempo el estándar en el mapeo de ganglio centinela en vulva, esto basado en los hallazgos del metaanálisis que demostró tasas de detección del 97,7% para tc99m con colorante azul, inyectando solo colorante azul se identifica el ganglio centinela en el 68,7%, y 94% solo tecnecio <sup>95</sup>.

El radioisótopo más comúnmente inyectado en los tumores vulvares es tecnecio-99m coloide. Por lo general, se inyecta vía intradérmico de 24 horas antes del procedimiento en cuatro puntos cerca del borde exterior del tumor <sup>46, 48,90</sup>.

El azul de Isosulfán al 1% es el colorante más usado. Se inyectan peritumoralmente aproximadamente 4 cc de colorante utilizando una técnica de inyección de cuatro puntos a las 2, 5, 7 y 10. Este solo se detecta de manera transitoria 30 -60 min máximo luego de colocado. El uso de trazador radiactivo es obligatorio; el uso de tinte azul es opcional <sup>88</sup>.

La linfogammagrafía preoperatoria se emplea actualmente en la mayoría de los centros y se recomienda hacerla ya que para permitir la identificación preoperatoria del número y la ubicación de los ganglios centinela<sup>96</sup>.

Actualmente hay evidencia que indica que el uso de fluorescencia verde de indocianina (ICG) parece superar al colorante azul. La combinación con radioisótopo con ICG puede tener ventajas en comparación con la combinación de radioisótopo y colorante azul<sup>97</sup>.

#### 4.2.2.2.2 EVALUACIÓN PATOLÓGICA DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA.

El examen patológico de los ganglio centinela requiere ser muy preciso va depender de la técnica utilizada para el examen histopatológico .

La ultraestadificación de los ganglios linfáticos, mediante cortes en serie e inmunohistoquímica, es un enfoque principal del concepto de ganglio centinela<sup>98</sup>.

La evaluación patológica de los ganglios linfáticos centinela debe incluir cortes en serie a niveles de al menos cada 200 µm. Si las secciones de H&E son negativas, se debe realizar inmunohistoquímica<sup>92</sup>.

#### 4.2.2.2.3 EVALUACIÓN Y ABORDAJE DE LA BIOPSIA DE GANGLIO CENTINELA

De acuerdo con el conocimiento actual al no detectarse un ganglio centinela se debe realizar una linfadenectomía inguinofemoral. Para tumores que involucran la línea media, la detección de ganglio centinela bilateral es obligatoria. Cuando solo se logra la detección del GC unilateral, se debe realizar una linfadenectomía inguinofemoral en la ingle contralateral.

También se requiere linfadenectomía inguinofemoral cuando se identifica una invasión del ganglio centinela metastásico<sup>46,48</sup>.

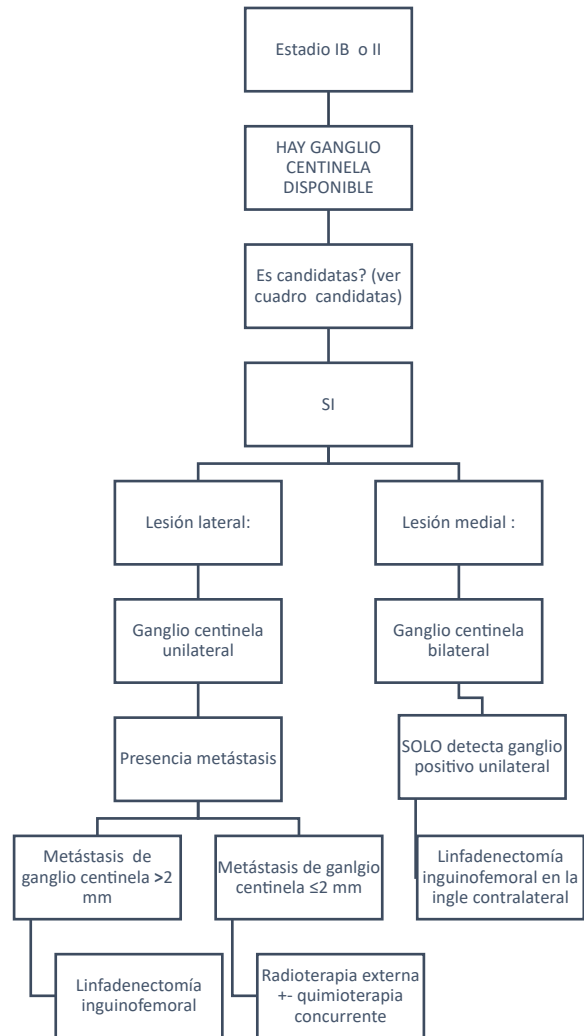
### CUADRO 3 CANDIDATAS A BIOPSIA GANGLIO CENTINELA

Enfermedad unifocal.
Invasión de más de 1 mm.
Tumor menor 4 cm.
No evidencia clínica ni radiológica de enfermedad ganglionar.
Paciente acepta la tasa de falsos negativos de BSGC.

### CUADRO 4 RECOMENDACIONES PARA LA TÉCNICA BSGC

<b>Recomendaciones para técnica de ganglio centinela</b>
Debe ser realizada por un cirujano experimentado de alto volumen (mínimo 10 casos) debido a que asocia con mejores tasas de detección de biopsia de ganglio centinela.
Se aconseja el uso de radioisótopo junto al colorante azul, por su mayor tasa de detección
Se recomiendan inyecciones intradérmicas en los 4 cuadrantes alrededor del tumor, sobre tejido normal
El radioisótopo puede inyectarse entre 30 minutos y 24 horas antes del procedimiento quirúrgico.
El colorante azul debería inyectarse en la misma localización del radioisótopo después de la inducción de la anestesia.
Se recomienda la ultraestadificación para evaluar la afectación tumoral del ganglio centinela.

## ALGORITMO 5 MANEJO GANGLIO CENTINELA



#### 4.2.2.3 MANEJO DE NÓDULOS INGUINALES METASTÁSICOS

La metástasis en los ganglios linfáticos está asociada con una peor supervivencia libre de enfermedad y general. La supervivencia libre de enfermedad del 35,2 % y la tasa de supervivencia global del 56,2 % cuando hay afectación de ganglio linfáticos<sup>99</sup>.

Además se describe un riesgo de 8% hasta 35% de afección de otros ganglios linfáticos cuando el ganglio centinela es positivo por lo que se debe realizar un tratamiento adicional<sup>85,89</sup>.

El manejo óptimo de nódulos inguinales positivo no está claro, actualmente las pautas en su mayoría indican que si un ganglio centinela ipsilateral es positivo, se debe realizar al menos una linfadenectomía inguinofemoral ipsilateral y el uso de tratamiento adyuvante en caso de enfermedad metastásica en más de un ganglio linfático o presencia de enfermedad extra capsular.

En las guías de la ESGO, como recomendación grado C debe hacerse una linfadenectomía inguinofemoral en la ingle con el ganglio centinela metastásico independiente al tamaño de la metástasis mientras que en las guías de la NCCN hacen la diferenciación de realizar solo linfadenectomía inguinofemoral cuando el tamaño de la metástasis es mayor a 2 mm o radioterapia, además que la ingle contralateral debe ser evaluada por medio de cirugía /o radioterapia<sup>46,48</sup>. Además indica que se puede omitir una linfadenectomía de la ingle contralateral o la radiación en caso muy seleccionados donde hay ganglio inguinal único, unilateral, de pequeño volumen, positivo con un tumor primario bien lateralizado de diámetro menor o igual a 2 cm y profundidad de invasión menor o igual a 5 mm y con un examen de la ingle contralateral clínicamente negativo<sup>46</sup>.

En el 2016 se publica un estudio que sugiere que la linfadenectomía inguinofemoral podría limitarse de manera segura a la ingle con ganglio centinela positivo(s), evitando potencialmente al paciente de la morbilidad asociada a la linfadenectomía en la ingle con biopsia ganglio centinela negativo<sup>100</sup>.

El papel del tratamiento adyuvante en la enfermedad con ganglios positivos se estudió en el gran estudio retrospectivo multicéntrico del grupo Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO). Se incluyeron pacientes con cáncer de vulva primario de células escamosas tratadas en 29 centros oncológicos ginecológicos en Alemania desde 1998 hasta 2008. Un total 1249 pacientes (35,8%) tenían metástasis en los ganglios linfáticos. De estas, 244 pacientes ganglio positivo, recibieron terapia adyuvante, de los cuales 183 (40,9%) recibieron radioterapia dirigida a las ingles (+/- otros campos). Las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia global a los tres años en estos pacientes fueron mejores en comparación con los pacientes sin tratamiento adyuvante<sup>98</sup>.

Aquellos pacientes con una pequeña metástasis en los ganglios linfáticos parecen tener un buen pronóstico después de la linfadenectomía inguino femoral sola y estas mujeres no parecen beneficiarse de la radiación adyuvante <sup>101, 102</sup>.

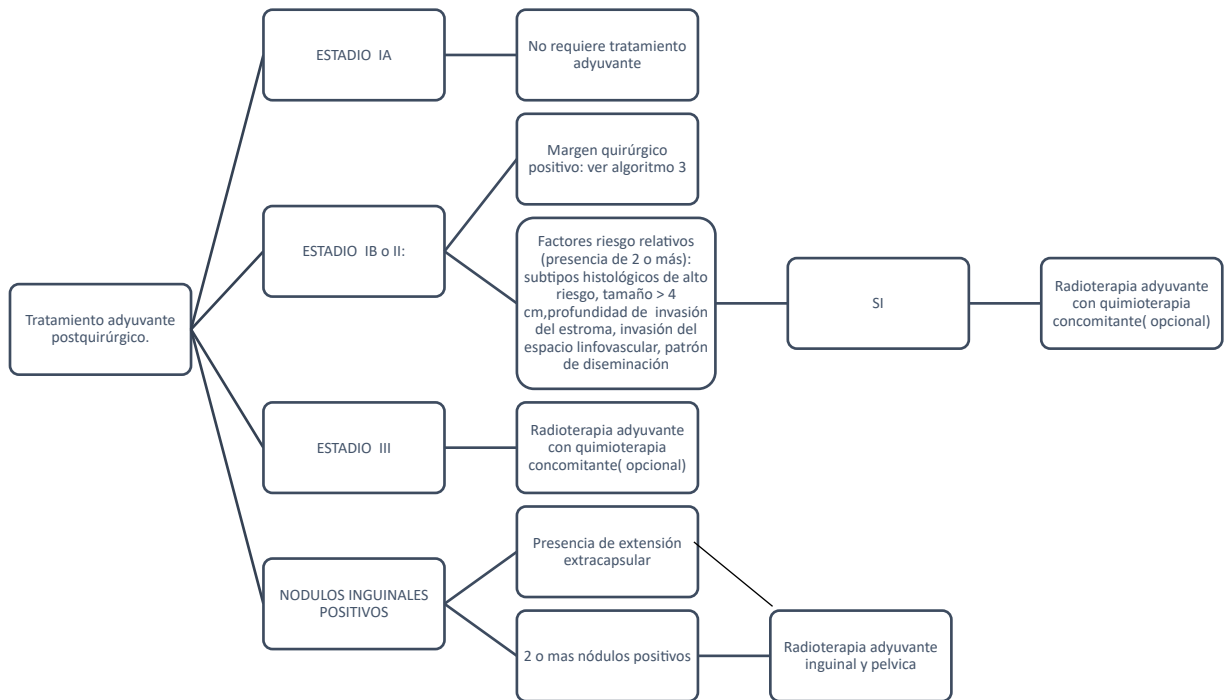
Actualmente las indicaciones para la irradiación pélvica e inguinal en pacientes con ganglios inguinales positivos son <sup>4</sup>:

1. Presencia de diseminación extracapsular.
2. Dos o más ganglios inguinales positivos

Recientemente en el 2019, se publicó el estudio prospectivo GROINSS-VII, que evalúa la seguridad y la eficacia de omitir la linfadenectomía en pacientes con ganglio centinela positivo y usar solo la radioterapia. Luego de una modificación del protocolo, se administró radioterapia adyuvante a los pacientes con metástasis en ganglio centinela  $\leq 2$  mm, mientras que en los casos con metástasis centinela  $> 2$  mm o extensión extraganglionar se realizó linfadenectomía inguino femoral, para llegar a concluir que la radioterapia inguinal es una alternativa segura a la linfadenectomía inguino femoral en casos de cáncer de vulva  $\leq 4$  cm con metástasis en ganglio centinela  $\leq 2$  mm <sup>103</sup>.

Actualmente, está en curso un estudio GROIN-V III que evalúa el papel de la quimio radiación en pacientes con SLN metastásico.

**ALGORITMO 6 TRATAMIENTO ADYUVANTE**



### 4.3 TRATAMIENTO DEL CÁNCER VULVA AVANZADO

El cáncer vulva localmente avanzado se ha definido como aquel que se extiende mas allá de la vulva y /o que tiene ganglios inguinales positivos voluminosos <sup>104</sup>.

La resecabilidad de esta enfermedad muchas veces se ve afectada por la imposibilidad de extirpar el tumor primario con márgenes quirúrgicos adecuados y la presencia de ganglios inguinales fijados a la fascia, músculo o estructuras vasculares convirtiéndola en una enfermedad irresecable <sup>10</sup>.

Sin embargo, el concepto de “resecabilidad” también puede depender tanto de la habilidad del cirujano como de la filosofía y los riesgos que sean aceptables para cada paciente. Por lo tanto, una evaluación adecuada y exhaustiva del sitio primario y de la afectación ganglionar, así como el estado funcional de cada paciente, es crucial para definir mejor el mejor abordaje en un entorno multidisciplinario <sup>4</sup>.

#### 4.3.1 MANEJO DEL TUMOR PRIMARIO

Siempre que sea posible se puede realizar extirpación quirúrgica del tumor primario con márgenes quirúrgicos libres y sin daño esfinteriano. También se puede considerar procedimiento quirúrgicos para paliar síntomas <sup>42</sup>.

La radioterapia (con o sin quimioterapia concomitante) es actualmente el tratamiento preferido en cuando la escisión adecuada del tumor primario solo puede lograrse mediante la exenteración y la formación de un estoma intestinal o urinario, <sup>41</sup>.

En la década de 1970 -1980, en busca de alternativas para manejo del cáncer vulva localmente avanzada se describe por primera vez el uso de radioterapia preoperatoria, reportando una respuesta clínica alta y bajas tasas de recurrencia <sup>106 -107</sup>. Estos resultados motivaron los primeros estudios clínicos prospectivos del uso quimio radiación en el cáncer de vulva : el Gynecologic Oncology Group (GOG) protocolo 101 y GOG 205.

El estudio GOG 101, evaluó el uso de la quimio radiación preoperatoria con cisplatino y 5-fluorouracilo en pacientes con cáncer de células escamosas localmente avanzado irresecable y con ganglios primarios. Se asoció con una respuesta clínica completa del 48 % y una tasa de respuesta patológica completa del 31 %<sup>108-109</sup>. De 46 pacientes con cáncer vulva y afectación de los ganglios N2/N3, se realizó cirugía posterior a 38 pacientes con enfermedad resecable después de la quimio radiación logrando el control local de la enfermedad ganglionar en 36/37 pacientes y del tumor primario en 29/38 pacientes <sup>109</sup>. Posteriormente el

estudio GOG 205, investigó la viabilidad de la cirugía después de la quimio radiación con cisplatino en 58 pacientes con tumores T3/T4 que inicialmente eran irresecables mediante vulvectomía radical. Lo que dio como resultado una tasa de respuesta clínica completa del 64 % y una tasa de respuesta patológica completa del 50 % <sup>110</sup>.

Surge entonces la pregunta si la quimio radiación ofrece mejores resultados oncológicos en comparación con la radioterapia sola y si estas modalidades deben aplicarse como tratamiento definitiva o antes de un tratamiento quirúrgico. No existen ensayos prospectivos que comparen la radioterapia sola con la quimio radiación en el tratamiento del cáncer de vulva

En el 2016 se publica una revisión de Base de Datos Nacional de Cáncer de Estados Unidos, donde 1352 pacientes con carcinoma de células escamosas de la vulva tratados con radioterapia definitiva (n = 353) o quimio radioterapia definitiva (n = 999) entre 2003 y 2014. La quimio radiación se relacionó con una supervivencia global a 5 años significativamente más alta que la radioterapia primaria (49,9 % vs. 27,4 %, P <0,001) y el análisis multivariable reveló un menor riesgo de muerte<sup>111</sup>.

Se ha comparado en varios estudios el uso quimio radioterapia como tratamiento primario contra uso preoperatorio. En un análisis de datos de la Base de Datos Nacional del Cáncer, que incluía a las mujeres con cáncer de vulva diagnosticadas entre 2004 y 2012, se comparó los resultados de 2046 mujeres con cáncer de vulva localmente avanzado que recibieron radiación primaria (radioterapia o quimio radiación) o radiación preoperatoria (radioterapia o quimio radiación) seguida de cirugía. El tratamiento primario no quirúrgico del cáncer de vulva con radioterapia se asoció con una supervivencia comprometida en comparación con la radioterapia preoperatoria con cirugía. Sin embargo, el análisis multivariable reveló un efecto dependiente de la dosis de radiación y la supervivencia no fue significativamente peor si la dosis excedía los 55 Gy. Con una dosis suficiente de radioterapia y quimioterapia concurrente, la cohorte de radioterapia primaria tuvo una supervivencia comparable al grupo que se sometió a una dosis más baja de radioterapia/quimio radioterapia preoperatoria seguida de cirugía<sup>112</sup>.

Basado en esta evidencia indirecta se demuestra que la quimio radiación primaria puede conferir un beneficio de supervivencia sobre la radioterapia primaria en el cáncer de vulva y puede ser equivalente a la cirugía en pacientes con enfermedad irresecable<sup>111-112</sup>.

Por lo tanto se debe considerar la quimio radioterapia sobre la radioterapia en el tratamiento de pacientes con enfermedad localmente avanzada. Si se logra una respuesta clínica, se puede realizar la cirugía, esta decisión de hacerse individualizada y no olvidar el riesgo complicaciones graves. Actualmente la quimio radioterapia definitiva es el estándar de atención en estos pacientes que no se consideran elegibles para

cirugía primaria como ejemplo en paciente frágiles y en los casos con tasas de respuesta clínica completa confirmada patológicamente<sup>113</sup>.

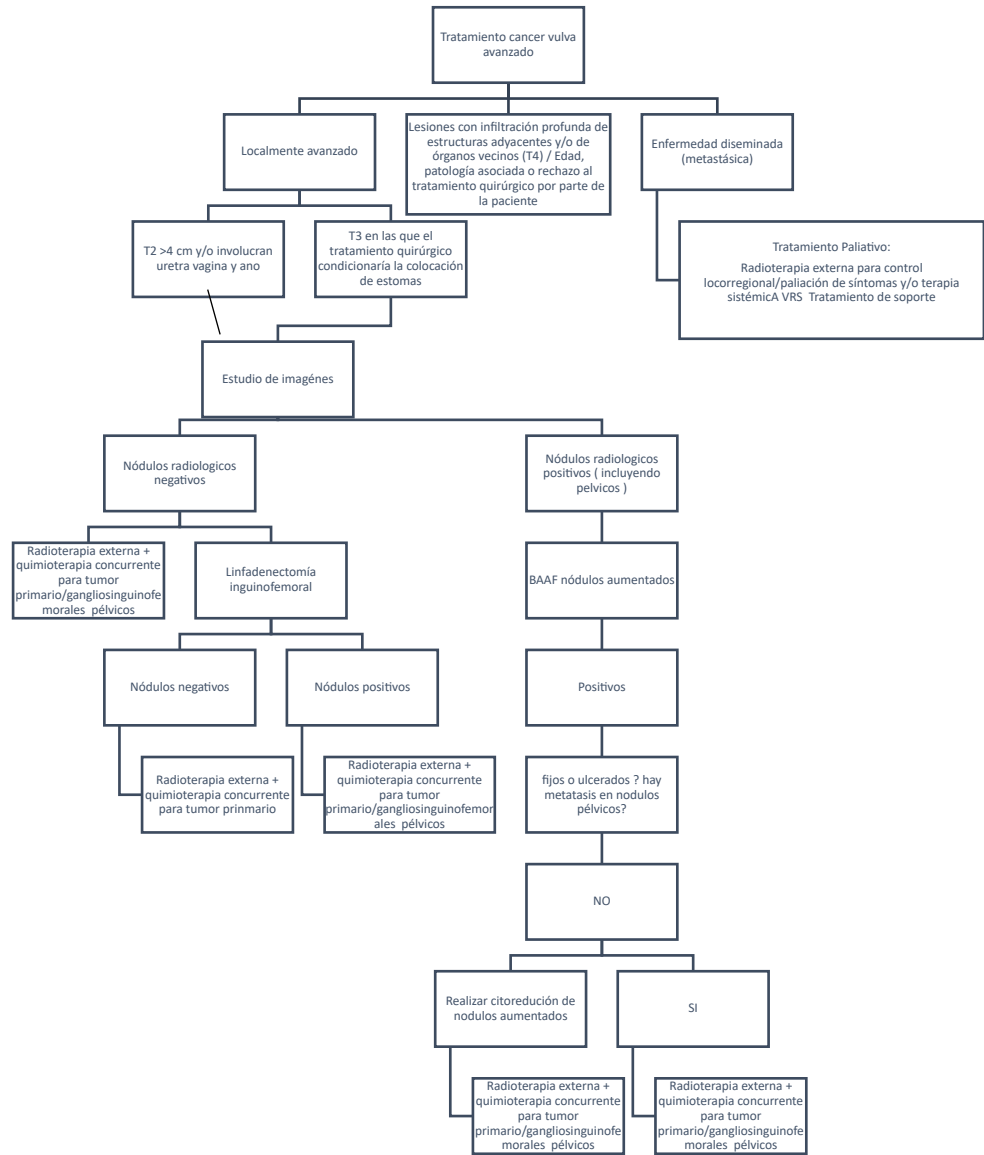
### 4.3.2 MANEJO DE LOS GANGLIOS LINFÁTICOS

Se debe someter a los pacientes a estudios adicionales para evaluar el estado de los ganglios de la ingle antes de planificar el tratamiento. El uso de TAC pélvica, la RM o la PET-TC pueden ser útiles para determinar la extensión de las adenopatías inguinales y pélvicas<sup>47</sup>. Si no hay evidencia clínica ni radiológica de enfermedad ganglionar, se puede realizar una linfadenectomía inguino-femoral bilateral; si los ganglios son negativos, no será necesaria la radioterapia en las ingles y los ganglios pélvicos solo se limitaría al tumor primario<sup>114</sup>. Sin embargo, si hay metástasis de ganglios en la patología, entonces se debe ofrecer radioterapia adyuvante o quimio radioterapia en la ingle y la pelvis como en la enfermedad en etapa temprana. Si se detectan ganglios inguino-femorales o pélvicos agrandados en las imágenes, se puede considerar la aspiración con aguja fina de los ganglios agrandados para confirmar la presencia de enfermedad metastásica, en este contexto, se recomienda nuevamente la radiación<sup>115</sup>.

En pacientes con ganglios clínicamente positivos, se recomienda realizar la cito reducción de ganglios, en la que solo reseca los ganglios inguinales y pélvicos agrandados (mayores de 2 cm) y luego se da radiación adyuvante en la ingle y la pelvis. No se recomienda realiza una linfadenectomía completa porque se asociada a mayor morbilidad como de linfedema grave<sup>116</sup>. La evidencia es limitada pero se sugieren que la extirpación de solo los ganglios clínicamente afectados da como resultado una supervivencia general y libre de enfermedad similar en comparación con una linfadenectomía inguino-femoral completa, siempre que se administre RT adyuvante<sup>118</sup>.

Cuando hay ganglios linfáticos de la ingle ulcerados o fijos deben someterse a una biopsia para confirmar el diagnóstico y luego tratarse con radioterapia primaria, con o sin quimiosensibilización<sup>47</sup>.

**ALGORITMO 7 MANEJO CANCER VULVA AVANZADO**



## 5. MORBIMORTALIDAD DE LA CIRUGÍA DEL CARCINOMA VULVAR Y COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS.

La cirugía vulvar aún se asocia con importantes riesgos de complicaciones posoperatorias, siendo las tasas de morbilidad influenciadas significativamente por el estadio al diagnóstico, la extensión de la cirugía, las comorbilidades preoperatorias asociadas y el mal estado nutricional. El uso de estrategias para mejorar la calidad quirúrgica nos ayudara reducir la incidencia y gravedad de la enfermedad. Actualmente existe una guía colaborativa de Enhanced Recovery After Surgery Society, la cual es una iniciativa a nivel mundial para optimar la atención peri operatoria óptima para cirugías vulvares y vaginales<sup>118</sup>.

Hoy día se ha abandonado el uso de resección en bloque que provocaba hasta un 5 a 20 % de muertes hospitalarias y complicaciones a nivel de la herida de hasta 91%. Con el uso de técnicas más conservadoras, las tasas de complicaciones de la vulvectomía se han reducido al 18 % presentando principalmente dehiscencia e infección de herida <sup>119-120</sup>.

Las complicaciones se dividen en dos grandes grupos: a corto plazo (menos de 30 días) donde las más frecuentes son infección y dehiscencia de la herida quirúrgica y las complicaciones largo plazo (más de 30 días) que son los linfocistitis y linfedema<sup>120</sup>.

Algunos de los factores riesgo asociados a complicaciones son la obesidad, la edad más de 80 años, en particular con sus enfermedades concurrentes vasculares, un tumor voluminoso asociado a una cirugía extensa, el antecedente de irradiación local, tabaco, alcohol y la desnutrición <sup>121</sup>.

Los bajos niveles preoperatorios de albúmina sérica causado por la desnutrición es responsable de una mayor tasa de morbilidad postoperatoria<sup>122</sup>. En el 2019 Bekos et al., realizaron un estudio en 103 pacientes sometidas a cirugía de cáncer de vulva, nueve de las cuales presentaron hipoalbuminemia preoperatoria <sup>123</sup>. Entre estas pacientes, las tasas de complicaciones postoperatorias fueron más altas en comparación con los pacientes con un estado nutricional normal. Además encontraron que los niveles más bajos de albúmina sérica preoperatoria se asociaron con tasas de supervivencia global significativamente más bajas en los análisis univariable y multivariable <sup>123</sup>. En la actualidad se han incorporado prácticas nutricionales perioperatorias tales como la administración de carbohidratos antes de la operación debido a que se asocia con un mejor bienestar preoperatorio y una reducción de la resistencia a la insulina postoperatoria <sup>124</sup>. Las guías de ERAS recomienda comer un refrigerio ligero hasta 6 horas y líquidos (incluidas las bebidas con carbohidratos orales) hasta 2 horas antes del inicio de la anestesia, así como el inicio de una dieta regular dentro de las primeras 24 horas después de la cirugía vulvar<sup>118</sup>.

La estancia hospitalaria prolongada parece aumentar el riesgo de complicaciones postoperatorias, como las pulmonares; por ello, algunos autores recomiendan el alta postoperatoria precoz con el drenaje in situ para evitar el desarrollo de nuevas complicaciones ya que se ha visto que el alta hospitalaria se daba hasta retirar los drenajes<sup>125</sup>. El uso rutinario drenajes posoperatorios después de la disección sistemática de los ganglios linfáticos inguinofemorales se debía a que se disminuían la formación de linfocistitas y se dejan in situ hasta producir <20 a 50 ml por 24 horas <sup>126</sup>.

Varios estudios retrospectivo han investigado el uso de drenajes luego linfadenectomía inguinofemoral, evaluando el tiempo o el volumen para quitarlo sin embargo no hay conclusiones definitivas. En un estudio el uso de drenajes menor a 3 días se asoció con riesgo más alto de dehiscencia de la herida mientras que el uso por más de 7 días se asocio a tasas más altas de linfedema <sup>127</sup>. Otros estudios han demostrado que la extracción una vez que la producción había disminuido a menos de 30 a 50 cc por día resultó en tasas más bajas de formación de linfociste y otras complicaciones y que el uso de drenaje se asocia con una mayor tasas de celulitis<sup>128</sup>. En la ultima actualización del 2019 de las guías de Enhanced Recovery After Surgery Society, da como recomendación mantener el drenaje en la ingle hasta que drene menos de 30 -50 cc por día <sup>118</sup>

Las complicaciones de las heridas siguen estando entre las causas más comunes y graves de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidas a tratamiento quirúrgico por cáncer de vulva, han disminuido con la implementación de incisiones separadas en la ingle y el uso escisión radical local<sup>120</sup>. Entre el 9% y el 58% de las pacientes que se someten a una vulvotomía sufren complicaciones de la herida después de la cirugía<sup>129</sup>. La incidencia de infección de la herida a nivel de ingle es de 21 -39% y riesgo de dehiscencia a nivel herida ingle es 17-39% <sup>129</sup>. Uno de los factores más difíciles en estas pacientes es que la ingle es un zona húmeda, lo que favorece el cultivo bacteriano además que la zona de la ingle esta sujeta a fuerzas de cizallamiento durante el movimiento.

Para la prevención y el tratamiento de la infección y dehiscencia de la herida se han evaluado algunas medidas :

1. La preparación preoperatoria del pacientes como adecuado consentimiento informado, optimizar su estado de base como adecuado control glicémico, una técnica estéril y el uso profilaxis antibiótica. No hay estudios específicos en cirugía de cáncer de vulva que apoyen la profilaxis antibiótica sin embargo la vulvotomía radical tiene una alta tasa de infección de herida quirúrgica por lo que es razonable considera el uso de antibióticos intravenosos dentro de los 60 minutos antes de la cirugía<sup>83</sup>.
2. Uso de colgajos e injertos: Uno de los factores que contribuye a la dehiscencia de la herida es la tensión en el cierre de la herida, que puede reducir el suministro de sangre a los márgenes de piel y afecta la cicatrización,

por eso en casos seleccionados donde la pérdida de tejido es significativa o el caso de escisiones pequeñas repetidas que pueden provocar tensión y cicatrización alrededor del introito vaginal con dispareunia, dolor al orinar o incluso molestias al sentarse y caminar, se puede considerar el uso de colgajo e injerto de piel y así mejorar el resultado cosmético y funcional. Los colgajos deben ser flexibles, móviles y con un suministro de sangre estable<sup>83</sup>.

3. La terapia con oxígeno hiperbárico tiene un papel en la mejora de la angiogénesis en pacientes con heridas problemáticas estimulando la cicatrización y angiogénesis. <sup>130</sup>. El estudio que evaluó su uso en pacientes que se sometieron a una vulvectomía radical mostró significativamente menos ruptura de la herida sin embargo se deben realizar más ensayos para demostrar la eficacia de esta costosa terapia<sup>131</sup>
4. El uso de la biopsia del ganglio linfático centinela se asoció con una reducción de las complicaciones de la herida en comparación con la linfadenectomía inguinofemoral <sup>89</sup>.
5. El uso de apósitos con presión negativa o terapia Vacuum-assisted Closure (VAC), se han utilizado ocasionalmente para el cierre de heridas perineales y vulvares extirpadas radicalmente. Dos revisiones Cochrane sugieren que los apósitos de presión negativa pueden disminuir el tiempo de cicatrización de las heridas por segunda intención y disminuir las infecciones del sitio quirúrgico después del cierre primario pero la evidencia es muy limitada para emitir conclusiones respecto a su uso y además lograr un adecuado sellado no es fácil por la anatomía del la zona<sup>132-133</sup>. En las guías de ERAS, se menciona su uso en dos estudios, encontrando disminución en el tiempo de curación y así como menor hospitalización, linfocole, y linfedema con el uso de VAC<sup>134-135</sup>. Además indican que en caso de usarse se debe evitar la contaminación con heces y orina; las medidas para evitarlo han incluido el uso de sondas de Foley, agentes anti motilidad y apósitos impermeables<sup>118</sup>.

Otras de las complicaciones que se presentan son el linfedema y la formación de linfoquiste. La incidencia del linfedema son 16.7a 49.2%<sup>136</sup>. Se relaciona principalmente con la linfadenectomía inguinofemoral pero no del todo porque hay otros factores de riesgo como infección, obesidad, disección extensa de ganglios linfáticos, la trombosis venosa profunda posoperatoria y radioterapia posoperatoria adyuvante<sup>129</sup>. El uso de la biopsia de ganglio centinela se ha asociado con disminución del riesgo de linfedema. En el estudio GROINSS-V informó una tasa de incidencia de linfedema de la pierna del 1,9 % en el grupo de ganglio centinela solo, en comparación con la tasa de linfedema del 25,2 % en el grupo con disección de la ingle, la supervivencia no se vio afectada y la morbilidad disminuyó <sup>89</sup>. También se ha propuesto la preservación de la vena safena como un medio para disminuir el linfedema en pacientes que se someten a una disección del ganglio inguinal <sup>78</sup>.

Los linfoquistes puede presentarse hasta en el 29% de las pacientes que se les realiza una linfadenectomía inguinofemoral completa, esta incidencia se ha mantenido estable a pesar de los avances en la técnica

quirúrgico. Suelen ser asintomáticos, pero pueden provocar infección, edema, dolor y trombosis venosa profunda<sup>129</sup>.

Las complicaciones psicosociales tienen un enorme impacto en la calidad de vida del paciente. El uso de cirugía menos extensa favorece a mejores resultados estéticos, así como proporcionar información antes y después de la cirugía donde se detalle como puede verse modificada la anatomía de la vulva ha ayudado a disminuir los problemas psicológicos y sexuales ya que se reporta que al menos la mitad de las mujeres que se someten a una vulvotomía reportan disfunción sexual y problemas psicológicos<sup>137</sup>.

#### CUADRO 5 RECOMENDACIONES PERIOPERATORIAS

Consentimiento informado: Advertir de los efectos predecibles a corto y largo plazo del tratamiento. Recibir información por escrito sobre la enfermedad así como presentar un dibujo o incluso imágenes de los resultados de la cirugía anteriores.
Asesoramiento psicológico, deben estar disponibles para todas las paciente con el diagnóstico cáncer vulva.
Optimizar el estado basal del paciente : Adecuado control glicémico , suspensión de fumado.
Profilaxis antibiótica: considerar el uso de antibióticos intravenosos dentro de los 60 minutos antes de la cirugía idealmente en vulvectomy radical.
Recomienda comer un refrigerio ligero hasta 6 horas y líquidos (incluidas las bebidas con carbohidratos orales) hasta 2 horas antes del inicio de la anestesia. Así como el inicio de una dieta regular dentro de las primeras 24 horas después de la cirugía vulvar.
Deben recibir profilaxis mecánica y quimioprofilaxis con heparina de bajo peso molecular o heparina no fraccionada.
Drenaje ingle: es controversial sin embargo mayoría evidencia recomienda mantenerlo hasta que drene menos de 30 -50 cc por día.
El uso de la biopsia de ganglio centinela cuando esta indicado.
Preservación de la vena safena.
Considerar abordaje en conjunto con cirugía plástica para el uso de colgajo e injerto de piel y así mejorar el resultado cosmético y funcional.

## 7. SEGUIMIENTO

No hay datos de estudios clínicos para informar la estrategia de seguimiento. La mayoría de las recurrencias ocurren en los dos primeros años desde el tratamiento inicial pero un 35% de pacientes recurren a los cinco años o más, lo que demuestra la necesidad de un seguimiento a largo plazo<sup>83</sup>. Los pacientes con dVIN asociado o liquen escleroso/plano tienen un mayor riesgo de recurrencia local, puede estar indicado un seguimiento más frecuente y prolongado<sup>48</sup>.

No hay seguimiento óptimo para el cáncer de vulva determinado la mayoría se guía con las recomendaciones actualizadas de la Sociedad de Oncología Ginecológica (SGO) para la vigilancia posterior al tratamiento<sup>138</sup>. Después del tratamiento quirúrgico primario, se sugiere el primer seguimiento de 6 a 8 semanas después de la operación, los primeros 2 años cada 3 a 6 meses, cada 6- 12 meses durante los primeros 3 a 5 años y luego seguimiento a largo plazo anual. El seguimiento después del tratamiento quirúrgico debe incluir un examen clínico de la vulva y las ingles con evaluación de las secuelas físicas y psicológicas del tratamiento<sup>46-48</sup>. Después de la quimio radiación definitiva, se sugiere la primera visita de seguimiento 10 a 12 semanas después de completar el tratamiento y realizar el TAC o la PET/TC para documentar la remisión completa. Durante los primeros 2 años cada 3-6 meses y el tercer y cuarto año cada 6 meses y posterior y luego seguimiento a largo plazo. Los estudios por imágenes y pruebas de laboratorio se solicitarán de acuerdo a los síntomas o hallazgos del examen físico<sup>46</sup>.

## 8. ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO PARA OTRAS HISTOLOGÍAS NO ESCAMOSAS

Las enfermedades malignas que ocurren en la vulva distintas del carcinoma escamoso son más raras, estas incluyen cánceres y sarcomas que se originan en la piel, como la enfermedad de Paget y los carcinomas invasivos asociados, melanomas malignos, cánceres que se originan en las glándulas de Bartholino y carcinomas de células basales.<sup>17</sup> Se mencionará algunos datos importantes en el manejo del melanoma de vulva, que ocupa el segundo lugar en frecuencia, sin embargo el tratamiento estándar para otros tumores en la vulva y la vagina no están establecidos debido a su rareza. En la mayoría de casos se deben tratar de manera individual según las características de cada tumor y el estado de cada paciente.

El melanoma de vulva es raro con una incidencia de 0,1 por 100 000 mujeres por año.<sup>138</sup> El tratamiento de la enfermedad sigue siendo difícil debido a la falta de estudios grandes por su baja incidencia.<sup>138</sup> Solo hay un estudio prospectivo sobre el melanoma vulvar, el protocolo del Grupo de Oncología Ginecológica (GOG)73, siguió a 81 mujeres con melanoma vulvar; durante un período de siete años, evaluó el valor predictivo de los sistemas de estadificación microscópica descritos por Clark, Breslow y Chung, así como la Federación Internacional de Ginecología and Obstetricia (FIGO) y el sistema de estadificación del melanoma del American Joint Committee on Cancer (AJCC) de 1992. Demostró que el sistema de estadificación del melanoma cutáneo AJCC, es el predictor más significativo de supervivencia libre de recurrencia en mujeres con esta enfermedad.<sup>138</sup>

El estudio VULvar CANcer, multicéntrico e internacional (100 centros) incluyendo 1.727 pacientes, de estas 42 padecían melanoma de vulva (2,4%). El seguimiento fue de 44,1 meses para melanoma vulvar, la tasa de recurrencia fue del 50%. La supervivencia global media para los melanomas vulvares fue de 45,9+/-4 meses y la tasa de supervivencia global a 5 años fue del 78,6%. El único factor con importancia pronóstica con respecto a la recurrencia local del melanoma vulvar fue el tamaño del tumor (P = 0,003). La estadificación del American Joint Committee on Cancer fue el único factor pronóstico asociado con la enfermedad metastásica en la recurrencia (P < 0,001).<sup>139</sup>

En lo que corresponde a la biología y análisis de mutaciones se ha encontrado diferencia con el melanoma cutáneo, el melanoma vulvar solo tiene mutación de BRAF en 7 -26% y es más común que expresen PD-L1.

140

La presencia de una lesión pigmentada en vulva debe ser biopsiada, se reporta que solo 16 -25% de las pacientes tienen lesión melanocítica, generalmente se ubica en clítoris y labios menores.<sup>141</sup>

Se recomienda la evaluación con imágenes debido a la alta tasa de enfermedad localmente avanzada y metástasis regional y a distancia. De manera inicial debe realizarse un TAC y/o RM del sitio primario de la enfermedad así como un TAC de tórax, abdomen y pelvis y/o PET- TC para evaluar la presencia de enfermedad a distancia.<sup>142</sup>

La cirugía sigue siendo el pilar del tratamiento del melanoma vulvar sin evidencia de metástasis, igual que el carcinoma escamoso es recomendable realizar cirugía conservadora como la escisión local amplia, que ha mostrado tasas de supervivencia similares en comparación con la vulvectomía radical.<sup>143</sup>

No hay evidencia clara sobre los márgenes quirúrgicos óptimos para melanoma vulvar.<sup>143</sup> En melanoma de cabeza y cuello, existen literatura contradictoria, donde que no encuentran una diferencia significativa en la supervivencia de los pacientes con márgenes positivos o negativos para el tumor.<sup>144</sup> La mayoría de estudios concuerdan en utilizar los mismos márgenes quirúrgicos que en el melanoma cutáneo: 0,5–1 cm para el melanoma in situ, 1 cm para el melanoma invasivo con un grosor de Breslow  $\leq$  1 mm, 1–2 cm para un Breslow 1,01-2 mm y 2 cm para Breslow  $>$  2 mm, sin encontrar beneficio de supervivencia de márgenes más amplios.<sup>30-145</sup>

En el manejo de los ganglios linfáticos en el melanoma vulvar es controversial, no se ha demostrado que la linfadenectomía inguino-femoral mejore la supervivencia. El estudio prospectivo GOG 73, solo 7 de 56 pacientes sometidos a linfadenectomía tenían ganglios positivos por lo que concluyó que no hubo beneficio en la supervivencia para aquellos tratados con linfadenectomía inguinofemoral.<sup>138</sup> Otros dos estudios retrospectivos encontraron afectación ganglionar solo el 12 % y el 33 % de los casos.<sup>146 -147</sup>

La biopsia del ganglio linfático centinela se ha utilizado en el melanoma vulvar y puede influir en las opciones de tratamiento sin embargo la evidencia es escasa. Se ha reportado una tasa de falsos negativos del 15 %<sup>148</sup>; se ha sugerido que el procedimiento puede aumentar el riesgo de recurrencias locoregionales. De Hullu et al, encontraron que 2 de 9 casos tratados con un procedimiento de ganglio centinela recurrieron en la ingle, mientras que 0 de los 24 casos tratados con linfadenectomía inguinofemoral recurrieron ( $p = 0,006$ ), por lo tanto plantean la hipótesis de que las recurrencias podrían estar explicadas por dos factores el uso de biopsia de ganglio centinela y el grosor del tumor en estos casos (ambos de más de 4 mm de grosor). Otro estudio de 11 casos, tuvieron tres recurrencias en menos de 12 meses y dos de estas recurrencias se dieron en los pacientes tratados con biopsia de ganglio centinela.<sup>149</sup> Por lo tanto, actualmente no es parte del estándar de

atención. The Melanoma Focus Guideline no recomienda el uso del ganglio centinela fuera de un ensayo clínico. Tampoco se conoce el valor de la linfadenectomía en caso de ganglio centinela positivo.<sup>4</sup>

Los datos sobre el uso de tratamiento adyuvante en melanoma mucoso de alto riesgo de recurrencia son limitados. El uso de radioterapia adyuvante para melanoma vulvar han demostrado mejorar el control local sin beneficiar la supervivencia global. Esta justificado su uso cuando hay márgenes positivos por enfermedad o estrechos. La radioterapia de la ingle en melanoma vulvar no se ha investigado para uso electivo, pero a veces se usa en caso de enfermedad macroscópica irresecable.

La quimioterapia podría ser usada en enfermedad avanzada sin embargo se necesitan más estudios propiamente para melanoma vulvar. Harting MS et al , en su estudio retrospectivo de 11 pacientes con melanomas vulvares y vaginales avanzados donde se uso cisplatino, vinblastina, dacarbazina, temozolomida, tamoxifeno, interlukina 2 e interferón alfa como terapia para los melanomas vulvovaginales avanzados. El 36% de los casos tuvo una respuesta parcial y la mediana de supervivencia fue de 10 meses, la cual es similar al melanoma cutáneo.<sup>150</sup>

La inmunoterapia y la terapia dirigida han mostrado resultados en el tratamiento de los melanomas cutáneos. La inmunoterapia incluye el uso citokinas y inhibidores de puntos de control. La terapia dirigida en el melanoma se enfoca en atacar las células del melanoma con cambios genéticos específicos en el gen BRAF, KIT o NRAS. El uso de inhibidores de punto control como nivolumab y pembrolizumab han mostrado resultados positivos en estudios que incluyeron melanoma cutáneos y en subgrupo de melanomas mucosos sin embargo se necesitan estudios futuros para definir su uso en el melanoma vulvar.<sup>143</sup>

El carcinoma de la glándula de Bartholino es raro, la mayoría de evidencia son series de casos. Surgen de las glándulas de Bartholino o sus conductos, y para su diagnostico se usan los criterios de Honan <sup>151</sup>:

El tumor debe ser en la posición correcta y en la profundidad en el labios Mayores.

Piel suprayacente normal.

Presencia de alguna glándula normal.

Pueden haber variedad de tipos histológicos debido a que la glándula y sus conductos contienen diferentes tipo de epitelios, por lo tanto hay adenocarcinoma; carcinoma escamoso; y carcinoma de células de transición. Alrededor del 50 % son escamosos.

La cirugía implica una disección extensa y profunda incluso en la fosa isquio-rectal y potencialmente en el esfínter anal. En algunos casos pueden requerir cirugía reconstructiva.<sup>4</sup> Tradicionalmente se hace vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral y pélvica, sin embargo el uso de escisión radical local con linfadenectomía inguinal ipsilateral, es eficaz. No hay evidencia actual sobre el uso de la biopsia de ganglio centinela, por lo tanto, se recomienda la linfadenectomía inguinofemoral para el manejo de la ingle.<sup>152-154</sup>

Por la ubicación de estos tumores lograr márgenes quirúrgicos adecuados pueden ser difícil, por lo que el uso de la radiación posoperatoria puede disminuir la probabilidad de recurrencia local.<sup>155</sup> Sin embargo la mayoría de los carcinoma de la glándula de Bartholino presenta enfermedad metastásica, se ha descrito hasta un 60 % con estadio III/IV.<sup>156</sup>

## 8. CONCLUSIONES

El cáncer es uno de los mayores problemas de salud en el mundo, no en todos los países se diagnostica y trata igual, sin embargo existen pautas y protocolos clínicos para lograr homogenizar el abordaje como se demostró en esta revisión. Uno de los objetivos de crear un protocolo de manejo para el cáncer de vulva es centralizar la atención debido a la baja prevalencia de estos tumores. De esta forma se puede obtener bases estadísticas y variables oncológicas tales como incidencia, mortalidad, tasa de supervivencia y así formar una base de datos oncológica. Además permitirá la adherencia a las recomendaciones y disminuiría la variabilidad de tratamiento y mejoraría el manejo basado en la evidencia.

A pesar de ser una enfermedad rara es agresiva, por lo que los pacientes no necesitan ser atendidos por aquellos médicos que hacen de todo, ya que esto genera peores resultados, se ha demostrado mejoría en la supervivencia global de los pacientes cuando son tratados en instituciones que cuenten con el equipo y el personal médico con el conocimiento y la experiencia adecuada, lo que se explica debido al mayor volumen de pacientes tratados y una atención multidisciplinaria más coordinada en estas unidades especializadas.

Hoy en día, el tratamiento quirúrgico sigue siendo el estándar de atención para el cáncer de vulva especialmente en etapas temprana. El mayor avance en este campo en los últimos años ha sido el uso de procedimientos menos radicales como la escisión local radical principalmente para mantener una imagen corporal satisfactoria e identidad sexual de las pacientes. Uno de los mayores logros ha sido la sustitución de la linfadenectomía inguino-femoral por la biopsia del ganglio centinela. Sin embargo nuestro país aun sigue sin haber implementado el uso de la técnica de biopsia ganglio centinela pudiendo ofrecerles a las pacientes una menor morbilidad y por ende mejorar su calidad de vida, es por eso que existe una necesidad inmediata de formar estos centros especializados donde así al derivarse todos los casos de cáncer de vulva del país se logrará realizar la curva de aprendizaje necesaria para poder validar el uso de la técnica de ganglio centinela.

Otro argumento para promover el manejo de cáncer vulva en una sola unidad especializada es reducirle la carga económica a nuestro sistema de salud de seguridad social. Actualmente la pandemia ha arrastrado una sobrecarga de pacientes que están llegando tarde en diagnóstico y tratamiento lo que aumenta las listas de

espera y por ende la mortalidad por cáncer, los requerimientos de los pacientes del sistema público son más altos que nunca por lo que es necesario una adecuada administración de los recursos que se lograría usando la estrategia de centralizar la atención para proporcionar más calidad y mejores resultados en el manejo de los pacientes y así va disminuir los costos asociados tanto financieros como efectos adversos a los pacientes.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Alkatout I, Schubert M, Garbrecht N, Weigel MT, Jonat W, Mundhenke C, et al. Vulvar cancer: epidemiology, clinical presentation, and management options. *Int J Womens Health* 2015; 7: 305-13.
2. Mitra S, Sharma MK, Kaur I, Khurana R, Modi KB, Narang R, Mandal A, Dutta S. Vulvar carcinoma: dilemma, debates, and decisions. *Cancer Manag Res*. 2018 Jan 9;10:61-68.
3. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Ordi J. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013; 62: 161-75.
4. Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Oct;155 Suppl 1:7-18.
5. Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD002036
6. Woelber L, Trillsch F, Kock L, Grimm D, Petersen C, Choschzick M, Jaenicke F, Mahner S. Management of patients with vulvar cancer: a perspective review according to tumour stage. *Ther Adv Med Oncol*. 2013 May;5(3):183-92.
7. Weinberg D, Gomez-Martinez RA. Vulvar cancer. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2019;46(1):125–35.
8. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Vulvar Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>. Accessed on August 3, 2018.
9. Kang YJ, Smith M, Barlow E, Coffey K, Hacker N, Canfell K. Vulvar cancer in high-income countries: Increasing burden of disease. *Int J Cancer*. 2017 Dec 1;141(11):2174-218
10. Nygård M, Hansen BT, Dillner J, Munk C, Oddsson K, Tryggvadottir L, Hortlund M, Liaw KL, Dasbach EJ, Kjaer SK. Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical, vulvar and vaginal cancer and pre-invasive neoplasia: establishing the baseline for surveillance. *PLoS One*. 2014 Feb 5;9(2):e88323
11. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, Rein D, Bender HG. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008 109(3):340–345
12. Hinten F, Molijn A, Eckhardt L, Massuger LFAG, Quint W, Bult P, Bulten J, Melchers WJG, de Hullu JA. Vulvar cancer: Two pathways with different localization and prognosis. *Gynecol Oncol*. 2018 May;149(2):310-317.
13. Ueda Y, Enomoto T, Kimura T, Yoshino K, Fujita M, Kimura T. Two distinct pathways to development of squamous cell carcinoma of the vulva. *J Skin Cancer*. 2011;2011:95125
14. Williams A, Syed S, Velangi S, Ganesan R. New Directions in Vulvar Cancer Pathology. *Curr Oncol Rep*. 2019 Aug 15;21(10):88.

15. Klumb, E.M.; Pinto, A.C.; Jesus, G.R.; Araujo, M., Jr.; Jascone, L.; Gayer, C.R.; Ribeiro, F.M.; Albuquerque, E.M.; Macedo, J.M. Are women with lupus at higher risk of HPV infection? *Lupus* 2010, 19, 1485–1491.
16. Segal, Y.; Dahan, S.; Calabrò, M.; Kanduc, D.; Shoenfeld, Y. HPV and systemic lupus erythematosus: A mosaic of potential crossreactions. *Immunol. Res.* 2017, 65, 564–571.
17. Bucchi, L.; Pizzato, M.; Rosso, S.; Ferretti, S. New Insights into the Epidemiology of Vulvar Cancer: Systematic Literature Review for an Update of Incidence and Risk Factors. *Cancers* 2022, 14, 389.
18. Adami, J.; Gäbel, H.; Lindelöf, B.; Ekström, K.; Rydh, B.; Glimelius, B.; Ekbo, A.; Adami, H.O.; Granath, F. Cancer risk following organ transplantation: A nationwide cohort study in Sweden. *Br. J. Cancer* 2003, 89, 1221–1227.
19. McCluggage WG. Premalignant lesions of the lower female genital tract: cervix, vagina and vulva. *Pathology.* 2013;45(3):214–28.
20. Fehr MK, Baumann M, Mueller M, Fink D, Heinzl S, Imesch P, Dedes K. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol.* 2013 Jul;24(3):236-41.
21. Bigby SM, Eva LJ, Fong KL, Jones RW. The Natural History of Vulvar Intraepithelial Neoplasia, Differentiated Type: Evidence for Progression and Diagnostic Challenges. *Int J Gynecol Pathol.* 2016 Nov;35(6):574-584
22. Mulvany NJ, Allen DG. Differentiated intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Gynecol Pathol.* 2008 Jan;27(1):125-35
23. Van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, van Kempen LC, de Hullu JA. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer.* 2009 Mar;45(5):851-6.
24. Kokka F, Singh N, Faruqi A, Gibbon K, Rosenthal AN. Is differentiated vulval intraepithelial neoplasia the precursor lesion of human papillomavirus-negative vulval squamous cell carcinoma? *Int J Gynecol Cancer.* 2011;21(7):1297–30.
25. Woelber LL, Prieske K, Eulenburg C, et al. p53 and p16 expression profiles & reveal three prognostically relevant subgroups in vulvar cancer: a TMA based study by the AGO-CaRE-translational study group. *J Clin Oncol* 2019; 37(15\_suppl):5592 – 5602.
26. Weberpals JI, Lo B, Duciaume MM, Spaans JN, Clancy AA, Dimitroulakos J, Goss GD, Sekhon HS. Vulvar Squamous Cell Carcinoma (VSCC) as Two Diseases: HPV Status Identifies Distinct Mutational Profiles Including Oncogenic Fibroblast Growth Factor Receptor 3. *Clin Cancer Res.* 2017 Aug 1;23(15):4501-4510
27. Zięba S, Kowalik A, Zalewski K, et al. Somatic mutation profiling of vulvar & cancer: exploring therapeutic targets. *Gynecol Oncol* 2018; 150:552– 561.

28. Han M-R, Shin S, Park H-C, et al. Mutational signatures and chromosome & alteration profiles of squamous cell carcinomas of the vulva. *Exp Mol Med* 2018; 50:e442–e452.
29. Van der Avoort IAM, Shirango H, Hoevenaars BM et al. Vulvar squamous cell carcinoma is a multifactorial disease following two separate and independent pathways. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25: 22–9.
30. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019 Dec;17(12):1257-1276.
31. Rouzbahman M, Kamel-Reid S, Al Habeeb A et al. Malignant Melanoma of Vulva and Vagina. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19: 350–3.
32. Mert I, Semaan A, Winer I, Morris RT, Ali-Fehmi R. Vulvar/ vaginal melanoma: an updated surveillance epidemiology and end results database review, comparison with cutaneous melanoma and significance of racial disparities. *Int J Gynecol Cancer*. 2013;23(6): 1118–25
33. Pleunis N, Schuurman MS, Van Rossum MM et al. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Gynecol Oncol* 2016; 142: 440–5.
34. Namuduri RP, Lim TY, Yam PK et al. Vulvar basal cell carcinoma: clinical features and treatment outcomes from a tertiary-care centre. *Singapore Med J* 2019; 7: 235
35. Haidopoulos DA, Diakomanolis E, Rodolakis A et al. Coexistence of verrucous and squamous carcinoma of the vulva. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol* 2005; 45: 60–3.
36. Liu G, Li Q, Shang X et al. Verrucous Carcinoma of the Vulva: A 20 Year Retrospective Study and Literature Review. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20: 114–8.
37. Aartsen EJ, Albus-Lutter CE. Vulvar sarcoma: clinical implications. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994; 56: 181–9
38. Tavassoli FA, Norris HJ. Smooth muscle tumors of the vulva. *Obstet Gynecol* 1979; 53: 213–7.
39. Ouldamer L, Chraïbi Z, Arbion F et al. Bartholin's gland carcinoma: Epidemiology and therapeutic management. *Surg Oncol* 2013; 22(2): 117–22.
40. Bhalwal AB, Nick AM, Reis R et al. Carcinoma of the Bartholin's gland : a review of 33 cases. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26(4): 785–9.
41. Parker LP, Parker JR, Bodurka-Bevers D et al. Paget's disease of the vulva: Pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 183–
42. Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: A report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* 2002; 33: 549–54.
43. Feuer GA, Shevchuk M, Calanog A. Vulvar Paget's disease: the need to exclude an invasive lesion. *Gynecol Oncol*. 1990 Jul;38(1):81-9.

44. Dittmer C, Fischer D, Diedrich K, Thill M. Diagnosis and treatment options of vulvar cancer: a review. *Arch Gynecol Obstet*. 2012 Jan;285(1):183-93.
45. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the cervix, vagina and vulva. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *Cancer: principles & practice of oncology*, 9th ed, Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011:1311–44.
46. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Vulvar Cancer Guidelines version 1.2022
47. Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical Management of Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan;15(1):121-128
48. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, Mahner S, Mahantshetty U, Mirza M, Petersen C, Querleu D, Regauer S, Rob L, Rouzier R, Ulrikh E, van der Velden J, Vergote I, Woelber L, van der Zee AGJ. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 May;27(4):832-837
49. Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156:1159–116
50. Hall, T.; Barton, D.; Trott, P.; Nasiri, N.; Shepherd, J.; Thomas, J.; Moskovic, E. The Role of Ultrasound-guided Cytology of Groin Lymph Nodes in the Management of Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: 5-Year Experience in 44 Patients. *Clin. Radiol*. 2003, 58, 367–371
51. Kim, K.W.; Shinagare, A.B.; Krajewski, K.M.; Howard, S.A.; Jagannathan, J.P.; Zukotynski, K.; Ramaiya, N.H. Update on Imaging of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Am. J. Roentgenol*. 2013, 201, W147–W157
52. Virarkar M, Vulasala SS, Daoud T, Javadi S, Lall C, Bhosale P. Vulvar Cancer: 2021 Revised FIGO Staging System and the Role of Imaging. *Cancers (Basel)*. 2022 Apr 30;14(9):2264
53. Crivellaro, C.; Guglielmo, P.; De Ponti, E.; Elisei, F.; Guerra, L.; Magni, S.; La Manna, M.; Di Martino, G.; Landoni, C.; Buda, A. 18F-FDG PET/CT in preoperative staging of vulvar cancer patients: Is it really effective? *Medicine* 2017, 96, e7943
54. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, et al. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 1981;58:574–579.
55. Lin JY, DuBeshter B, Angel C, et al. Morbidity and recurrence with modifications of radical vulvectomy and groin dissection. *Gynecol Oncol* 1992; 47:80 – 86.
56. Helm CW, Hatch K, Austin JM et al (1992) A matched comparison of single and triple incision techniques for the surgical treatment of carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 46:150–156
57. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, et al. Vulvar Carcinoma, The Price of Less Radical Surgery. *Cancer* 2002;95:233-8.

58. DiSaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 1979 Apr 1;133(7):825-32
59. Baiocchi G, Rocha RM. Vulvar cancer surgery. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2014 Feb;26(1):9-17
60. DeSimone CP, Van Ness JS, Cooper AL, Modesitt SC, DePriest PD, Ueland FR, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. The treatment of lateral T1 and T2 squamous cell carcinomas of the vulva confined to the labium majus or minus. *Gynecol Oncol.* 2007 Feb;104(2):390-5.
61. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer.* 2002;95:2331-2338.
62. Kaban A, Kaban I, Afşar S. Surgical management of squamous cell vulvar cancer without clitoris, urethra or anus involvement. *Gynecol Oncol Rep.* 2017 Feb 10;20:41-46ç
63. Saito T, Tabata T, Ikushima H, Yanai H, Tashiro H, Niikura H, Minaguchi T, Muramatsu T, Baba T, Yamagami W, Ariyoshi K, Ushijima K, Mikami M, Nagase S, Kaneuchi M, Yaegashi N, Udagawa Y, Katabuchi H. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of vulvar cancer and vaginal cancer. *Int J Clin Oncol.* 2018 Apr;23(2):201-234.
64. Tock S, Wallet J, Belhadia M, et al. Outcomes of the use of different vulvar flaps for reconstruction during surgery for vulvar cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45:1625-1631
65. Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, et al. Prognostic Value of Pathological Resection Margin Distance in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Ann Surg Oncol.* 2011;18:3811-8.
66. 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.* 2013;5(3):183-
67. Pleunis N, Leermakers MEJ, van der Wurff AA, et al. Surgical margins in squamous cell carcinoma, different for the vulva? *Eur J Surg Oncol.* 2018;44(10):1555-61.
68. 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. *European Journal of Surgical Oncology.* 2019;45(11):2109-14.
69. 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.
70. Woelber L, Griebel L-F, Eulenburg C, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer—a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *European Journal of Cancer.* 2016;69:180-8.
71. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, de Hullu JA, Oonk MHM. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2019 Aug;154(2):266-275
72. Parry-Jones E. Lymphatics of the vulva. *The Journal of obstetrics and gynaecology of the British Empire.* 1960;67:919-28.

73. Piver M.S., Xynos F.P.: Pelvic lymphadenectomy in women with carcinoma of the clitoris. *Obstet Gynecol* 1977; 49: pp. 592-595
74. Nooij LS, Brand FA, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, de Hullu JA, van Poelgeest MI. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016 Oct;106:1-13.
75. 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 Jun;49(3):279-83
76. Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol*. 1987;156(5):1159-64.
77. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol*. 1992 Apr;79(4):490-7.
78. Zhang SH, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preservation of the saphenous vein during inguinal lymphadenectomy decreases morbidity in patients with carcinoma of the vulva. *Cancer*. 2000;89(7):1520-5.
79. Dardarian TS, Gray HJ, Morgan MA, Rubin SC, Randall TC. Saphenous vein sparing during inguinal lymphadenectomy to reduce morbidity in patients with vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006;101(1):140–2.
80. Zhang X, Sheng X, Niu J, Li H, Li D, Tang L, Li Q, Li Q. Sparing of saphenous vein during inguinal lymphadenectomy for vulval malignancies. *Gynecol Oncol*. 2007 Jun;105(3):722-6
81. Tranoulis A, Laios A, Theophilou G, Bramis K, Kehoe S. The Impact of Saphenous Vein Sparing During Inguinal Lymphadenectomy on Postoperative Morbidity in Women With Vulval Cancer: An Updated Per-Groin Meta-analysis of Short-term Outcomes 2018. 1 p.
82. Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Nov;131(2):467-79.
83. Morrison J, Baldwin P, Buckley L, Cogswell L, Edey K, Faruqi A, Ganesan R, Hall M, Hillaby K, Reed N, Rolland P, Fotopoulou C. British Gynaecological Cancer Society (BGCS) vulval cancer guidelines: Recommendations for practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Sep;252:502-525
84. Merlo S. Modern treatment of vulvar cancer. *Radiol Oncol*. 2020 Sep 22;54(4):371-376.
85. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, Maggioni A, Gaarenstroom KN, Baldwin PJ, Van Dorst EB, Van der Velden J, Hermans RH, van der Putten H, Drouin P, Schneider A, Sluiter WJ. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol*. 2008 Feb 20;26(6):884-9.
86. Brincat MR, Muscat Baron Y. Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma: an evidence-based insight. *Int J Gynecol Cancer* 2017; 27: 1769-73.

87. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, et al. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 1994;84(2):163–7.
88. de Hullu JA, Doting E, Piers DA, et al. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med* 1998;39(8):1381–5.
89. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol* 2010;11(7):646–52.
90. Te Grootenhuys NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, Baldwin PJ, Gaarenstroom KN, van Dorst EB, Trum JW, Slangen BF, Runnebaum IB, Tamussino K, Hermans RH, Provencher DM, de Bock GH, de Hullu JA, Oonk MH. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol*. 2016 Jan;140(1):8-14
91. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, Bell MC, De Geest K, Spirtos NM, Potkul RK, Leitao MM Jr, Bakkum-Gamez JN, Rossi EC, Lentz SS, Burke JJ 2nd, Van Le L, Trimble CL. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3786-91
92. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecol Oncol* 2015;137:351-361
93. Slomovitz B, Oonk M, Monk BJ, et al. Validation of sentinel lymph biopsy in patients with early stage vulvar cancer: A prospective trial of 1552 women (GROINSSV2/ GOG270). Submitted to: Society of Gynecologic Oncology (SGO) Annual Meeting on Women’s Cancer. 2020;Abstract 2
94. Rob L, Robova H, Pluta M, et al. Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:147-53.
95. Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, et al. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110:2837-46
96. Lawrie TA, Patel A, Martin-Hirsch PPL et al. Sentinel node assessment for diagnosis of groin lymph node involvement in vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(6):CD010409
97. Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, et al. Sentinel Lymph Node Biopsy in Vulvar Cancer Using Combined Radioactive and Fluorescence Guidance. *Int J Gynecol Cancer*. 2015;25(6):1086-93.

98. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Adjuvant Therapy in Lymph Node-Positive Vulvar Cancer: The AGO-CaRE-1 Study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107:dju426
99. Bézu C, Coutant C, Ballester M, et al. Ultrastaging of lymph node in uterine cancers. *J Exp Clin Cancer Res* 2010;29:5
100. Woelber L, Eulenburg C, Grimm D, et al. The Risk of Contralateral Non-sentinel Metastasis in Patients with Primary Vulvar Cancer and Unilaterally Positive Sentinel Node. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(8):2508-14.
101. van der Velden J, van Lindert AC, Lammes FB, et al. Extracapsular growth of lymph node metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. The impact on recurrence and survival. *Cancer*. 1995;75:2885-2890.
102. Fons G, Groenen S, Oonk M, et al. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intracapsular lymph node metastasis is not beneficial. *Gynecol Oncol*. 2009;114:343-345
103. Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin P, et al. Radiotherapy instead of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients with a metastatic sentinel node: results of GROINSS-V II. *Int J Gynecol Cancer*. 2019;29:A14
104. N.F. Hacker, P.J. Eifel, J. van der Velden. Cancer of the vulva. *Int. J. Gynecol. Obstet.*, 131 (Suppl. 2), pp; S76–S83.
105. Gadducci A, Cionini L, Romanini A, et al. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006;60:227-241.
106. R.C. Boronow, Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvo-vaginal cancer: rationale and results, *Cancer* 49 (1982) 1085–
107. N.F. Hacker, J.S. Berek, G.J. Juillard, L.D. Lagasse, Preoperative radiation therapy for locally advanced vulvar cancer, *Cancer* 54 (1984) 2056–2061,
108. D.H. Moore, G.M. Thomas, G.S. Montana, A. Saxer, D.G. Gallup, G. Olt, Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the gynecologic oncology group, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 42 (1998) 79–85.
109. G.S. Montana, G.M. Thomas, D.H. Moore, A. Saxer, C.E. Mangan, S.S. Lentz, H.E. Averette, Preoperative chemoradiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 48 (2000) 1007–1013.
110. D.H. Moore, S. Ali, W. Koh, H. Michael, M.N. Barnes, C.K. Mccourt, H.D. Homesley, J.L. Walker, A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study, *Gynecol. Oncol.* 124 (2012) 529–533,
111. Rao YJ, Chin RI, Hui C, Mutch DG, Powell MA, Schwarz JK, Grigsby PW, Markovina S. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol*. 2017 Sep;146(3):572-579.
112. Natesan D, Hong JC, Foote J, Sosa JA, Havrilesky L, Chino J. Primary Versus Preoperative Radiation for Locally Advanced Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2017 May;27(4):794-804.

113. Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, et al. The role of chemo- radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2011;34:22-26
114. Gaffney DK, King B, Viswanathan AN, et al. Consensus recommendations for radiation therapy contouring and treatment of vulvar carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016;95:1191-1200.
115. Gadducci A, Aletti GD. Locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A challenging question for gynecologic oncologists. *Gynecol Oncol.* 2020 Jul;158(1):208-217
116. Nooij LS, Ongkiehong PJ, van Zwet EW, Bosse T, Creutzberg CL, Gaarenstroom KN, van Poelgeest MI. Groin surgery and risk of recurrence in lymph node positive patients with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2015 Dec;139(3):458-64
117. Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, Schilthuis MS, Grant PT, van der Velden J. Squamous cell carcinoma of the vulva with bulky positive groin nodes-nodal debulking versus full groin dissection prior to radiation therapy. *Int J Gynecol Cancer.* 2007 Jan-Feb;17(1):154-8
118. Altman AD, Robert M, Armbrust R, Fawcett WJ, Nihira M, Jones CN, Tamussino K, Sehouli J, Dowdy SC, Nelson G. Guidelines for vulvar and vaginal surgery: Enhanced Recovery After Surgery Society recommendations. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Oct;223(4):475-485.
119. Makar AP, Scheistroen M, van den Waeyngaert D, Trope CG. Surgical management of stage I and II vulvar cancer: the role of the sentinel node biopsy. Review of literature. *Int J Gynecol Cancer* 2001;11:255–62.
120. Gaarenstroom KN, Kenter GG, Trimbos JB, Agous I, Amant F, Peters AA, et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguino-femoral lymphadenectomy using separate groin incision. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13:522–7
121. Sullivan SA, Van Le L, Liberty AL, Soper JT, Barber EL. Association between hypoalbuminemia and surgical site infection in vulvar cancers. *Gynecol Oncol* 2016;142:435–
122. Sullivan SA, Van Le L, Liberty AL, Soper JT and Barber EL: Association between hypoalbuminemia and surgical site infection in vulvar cancers. *Gynecol Oncol* 142: 435-439, 2016.
123. Bekos C, Polterauer S, Seebacher V, Bartl T, Joura E, Reinthaller A, Sturdza A, Horvat R, Schwameis R and Grimm C: Pre-operative hypoalbuminemia is associated with complication rate and overall survival in patients with vulvar cancer undergoing surgery. *Arch Gynecol Obstet* 300: 1015-1022, 2019.
124. Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrate therapy. *Curr Opin Anaesthesiol* 2015;28:364–9.
125. Burbos N, Abu-Freij M, Perez-Morales M and Nieto JJ: Early postoperative discharge following radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy for vulvar carcinoma. *Gynecol Surg* 8: 89-91, 2011.
126. Spiess PE, Hernandez MS, Pettaway CA. Contemporary inguinal lymph node dissection: minimizing complications. *World J Urol* 2009;27: 205–12

127. Walker KF, Day H, Abu J, Nunns D, Williamson K, Duncan T. Do surgical techniques used in groin lymphadenectomy for vulvar cancer affect morbidity rates? *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:1495–9.
128. Pontre J, Harding J, Chivers P, et al. Do groin drains reduce postoperative morbidity in women undergoing inguinofemoral lymphadenectomy for vulvar cancer? *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:183–7.
129. Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecol Oncol*. 2013 Nov;131(2):467-79.
130. Thackham JA, McElwain DLS, Long RJ. The use of hyperbaric oxygen therapy to treat chronic wounds: a review. *Wound Repair Regen* 2008;16(3):321–30.
131. Reedy MB, Capen CV, Baker DP, Petersen W, Kuehl T. Hyperbaric oxygen therapy following radical vulvectomy: an adjunctive therapy to improve wound healing. *Gynecol Oncol* 1994;53:13–6.
132. Dumville JC, Owens GL, Crosbie EJ, Peinemann F, Liu Z. Negative pressure wound therapy for treating surgical wounds healing by secondary intention. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015(6).
133. Norman G, Goh EL, Dumville JC, et al. Negative pressure wound therapy for surgical wounds healing by primary closure. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020.
134. Tauber R, Schmid S, Horn T, et al. Inguinal lymph node dissection: epidermal vacuum therapy for prevention of wound complications. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013;66:390–6.
135. Stanirowski PJ, Wnuk A, Cendrowski K, Sawicki W. Growth factors, silver dressings and negative pressure wound therapy in the management of hard-to-heal postoperative wounds in obstetrics and gynecology: a review. *Arch Gynecol Obstet* 2015;292:757–75.
136. Huang J, Yu N, Wang X, Long X. Incidence of lower limb lymphedema after vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(46):e8722.
137. Abbott-Anderson K, Kwekkeboom KL. A systematic review of sexual concerns reported by gynecological cancer survivors. *Gynecol Oncol* 2012;124(3):477–89.
138. Phillips GL, Bundy BN, Okagaki T et al. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy. A prospective study of the gynecologic oncology group. *Cancer* 1994; 73: 2626–32.
139. Iacoponi S, Rubio P, Garcia E, Oehler MK, Diez J, Diaz-De la Noval B, Mora P, Gardella B, Gomez I, Kotsopoulos IC, Zalewski K, Zapardiel I; VULCAN Study collaborative group. Prognostic Factors of Recurrence and Survival in Vulvar Melanoma: Subgroup Analysis of the VULvar CANcer Study. *Int J Gynecol Cancer*. 2016 Sep;26(7):1307-12.
140. Johnson DB, Carlson JA, Elvin JA et al. Landscape of genomic alterations (GA) and tumor mutational burden (TMB) in different metastatic melanoma (MM) subtypes. *J Clin Oncol* 2017; 35: 9536.

141. Leitaó MM, Cheng X, Hamilton AL et al. Gynecologic cancer interGroup (GFIG) consensus review for vulvovaginal melanomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: S117–22.
142. Balch CM, Buzaid AC, Soong SJ, et al. Final version of the American Joint Committee on Cancer staging system for cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2001; 19:3635.
143. Boer FL, Ten Eikelder MLG, Kapiteijn EH, Creutzberg CL, Galaal K, van Poelgeest MIE. Vulvar malignant melanoma: Pathogenesis, clinical behaviour and management: Review of the literature. *Cancer Treat Rev.* 2019 Feb;73:91-103.
144. Lazarev S, Gupta V, Hu K, Harrison LB, Bakst R. Mucosal melanoma of the head and neck: a systematic review of the literature. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2014 Dec 1;90(5):1108-18.
145. Irvin Jr. WP, Legallo RL, Stoler MH, Rice LW, Taylor Jr. PT, Andersen WA. Vulvar melanoma: a retrospective analysis and literature review. *Gynecol Oncol* 2001;83(3):457–65.
146. DeMatos P, Tyler D, Seigler HF. Mucosal melanoma of the female genitalia: a clinicopathologic study of forty-three cases at Duke University Medical Center. *Surgery* 1998;124(1):38–48.
147. De Hullu JA, Hollema H, Hoekstra HJ, Piers DA, Mourits MJ, Aalders JG, et al. Vulvar melanoma: is there a role for sentinel lymph node biopsy? *Cancer* 2002;94(2):486–91.
148. Dhar KK, Das N, Brinkman DA, Beynon JL, Woolas RP. Utility of sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: report of two cases and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:720-723.
149. Baiocchi G, Duprat JP, Neves RI, Fukazawa EM, Landman G, Guimaraes GC, et al. Vulvar melanoma: report on eleven cases and review of the literature. *Sao Paulo Med J = Rev Paul Med* 2010;128(1):38–41.
150. Harting MS, Kim KB. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma. *Melanoma Res.* 2004 Dec;14(6):517-20
151. Kozakiewicz B, Dmoch-Gajzlerska E, Roszkowska-Purska K. Carcinomas and sarcomas of Bartholin gland. A report of nine cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2014; 35:243.
152. Balat O, Edwards CL, Delclos L. Advanced primary carcinoma of the Bartholin gland: report of 18 patients. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001; 22:46.
153. Leuchter RS, Hacker NF, Voet RL, Berek JS, Townsend DE, Lagasse LD. Primary carcinoma of the Bartholin gland: a report of 14 cases and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1982;60(3):361- 8.
154. Copeland LJ, Sneige N, Gershenson DM, McGuffee VB, Abdul-Karim F, Rutledge FN. Bartholin gland carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1986;67(6):794-801
155. Di Donato V, Casorelli A, Bardhi E, et al. Bartholin gland cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;117:1-11

156. Bhalwal AB, Nick AM, Dos Reis R, et al. Carcinoma of the Bartholin Gland: A Review of 33 Cases. *Int J Gynecol Cancer*. 2016;26(4):785-9.

