



UNIVERSIDAD NACIONAL DE ROSARIO
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE GRADUADOS



CARRERA DE POSTGRADO DE ESPECIALIZACIÓN EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

CÁNCER DE VULVA ENFOQUE ACTUAL

AUTORA: JUSTO, CAROLINA ANTONELLA
TUTORA: DI GREGORIO, MARÍA ALEJANDRA

Abril 2022

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Liliana y Daniel, por sus valores transmitidos, por enseñarme la importancia del estudio, por haber hecho de mi hermana y de mi personas tenaces, que seguimos con empeño y sin desistir nuestras metas en la vida. Este logro también es de ustedes.

A mi hermana Melisa por su compañía y sobretodo porque gracias a ella aprendí que la felicidad solo es real si es compartida.

A Gus, por su apoyo y confianza constante.

A mi tutora, María Alejandra Di Gregorio, por su compromiso, dedicación, y entusiasmo a la hora de guiarme en este cometido.

A mi tía Silvina por su vocación de enseñanza y su tiempo invertido junto a mí.

A Ari y Day por caminar todos estos años a mi lado uniendo fuerzas.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
INTRODUCCIÓN.....	8
1- CÁNCER DE VULVA.....	10
1.1 Epidemiología del cáncer de vulva.....	10
1.2 Lesiones precursoras	13
1.3 Factores de riesgo.....	16
1.4 Manifestaciones clínicas.....	19
1.5 Diagnóstico de certeza.....	19
1.6 Estudio de extensión.....	21
1.7 Estado ganglionar como factor pronóstico	23
1.8 Tratamiento en los estadios tempranos	25
1.8.1 Manejo actual del tumor primario	26
1.8.2 Evaluación anatómo-patológica del tumor primario	26
1.9 Manejo inguinal	27
1.9.1 Anatomía de la ingle y triángulo femoral	27
1.9.2 Técnica de la linfadenectomía	29
1.9.3 Evaluación anatómo-patológica ganglionar	32
1.9.4 Indicaciones de la linfadenectomía.....	32
1.9.5 Complicaciones de la linfadenectomía e implicancias en la calidad de vida.....	32
1.10 Estadificación	34
2- GANGLIO CENTINELA.....	37
2.1 Concepto	37
2.2 Técnicas de detección del ganglio centinela	40
2.3 Valoración patológica del ganglio centinela.....	46
2.4 Indicaciones.....	49
2.5 Factores críticos de la técnica del ganglio centinela	50
3- EXPERIENCIA SOBRE LA VALORACIÓN DEL ESTADO GANGLIONAR EN LOS ESTADIOS INICIALES DE CÁNCER DE VULVA EN EL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO DE ROSARIO.....	52
4- CONCLUSIONES	58
5- BIBLIOGRAFÍA	60

ABREVIATURAS

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

AARP: American Association of Retired Persons.

AJCC: American Joint Committee on Cancer.

ASR: Tasa estandarizada por edad.

BSGC: Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela.

ESGO: European Society of Gynaecological Oncology.

FDA: Food and Drug Administration.

FIGO: Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia.

GC: Ganglio Centinela.

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory.

GOG: Gynecologic Oncology Group.

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

H/E: Hematoxilina/Eosina.

HPV: Virus del Papiloma Humano.

HPV VVAP: International Survey on HPV prevalence and type distribution in Vulvar, Vaginal, Anal, Penile neoplasias.

HR: Hazard Ratio.

IC: Intervalo de confianza.

ICG: Indocyanine Green

IHQ: Inmunohistoquímica.

IMC: Índice de Masa Corporal.

IMRT: Radioterapia de Intensidad Modulada.

ISGP: International Society of Gynecological Pathologists.

ISSVD: International Society for the Study of Vulvovaginal Disease.

ITCs: Células tumorales aisladas.

LA: Linfadenectomía.

LE: Liquen Escleroso.

LP: Liquen Plano.

Me-Can: Metabolic Syndrome and Cancer Project.

mm: Milímetro

MM: Micrometástasis.

MWS: Million Women Study.

NCCN: National Comprehensive Cancer Network.

NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical.

NIH: National Institutes of Health.

nm: Nanómetro.

p: Valor de probabilidad.

PAAF: Punción-aspiración con aguja fina.

Pan-CK: Pancitoqueratinas.

PET: Tomografía por Emisión de Positrones.

qRT-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa .

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

RR: Riesgo relativo.

SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

SLE: Sobrevida libre de enfermedad.

SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography.

TC: Tomografía Computarizada.

Tc99: Tecnecio 99

TD: Tasa de detección.

TNM: Tumor, Node, and Metastases.

UICC: International Union Against Cancer.

VIN: Neoplasia Intraepitelial Vulvar.

VINd: VIN diferenciado.

VPN: Valor predictivo negativo.

VPP: Valor predictivo positivo.

μm: Micrómetro.

RESUMEN

El conocimiento acerca de las lesiones precursoras de vulva, así como de la patología neoplásica maligna es menor comparado con el de otras estructuras del aparato genital femenino. Además de la gran variabilidad de presentaciones clínicas, el alto riesgo de invasión oculta en el momento del diagnóstico, la morbilidad relacionada con la enfermedad y el tratamiento sumado a las múltiples opciones terapéuticas disponibles fundamentan la complejidad de esta patología.

En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica sobre el manejo actual del cáncer de vulva, en lo que respecta a epidemiología, factores de riesgo, lesiones precursoras de malignidad, presentaciones clínicas, diagnósticos y nuevos enfoques de tratamiento más conservadores, aunque no menos radicales. La focalización radica en la finalidad de reducir la morbi-mortalidad en mujeres con esta enfermedad, haciendo hincapié en la determinación del estado ganglionar mediante la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC). Esta técnica se presenta como válida, segura y eficaz para la detección de metástasis ganglionares en pacientes seleccionadas en estadios tempranos de cáncer vulvar.

Se dedica un capítulo especial a reportar el manejo de dichas pacientes en el Servicio de Ginecología -sección Oncológica Pelviana- del Hospital Provincial del Centenario a lo largo de 11 años (2009-2011).

Palabras clave: cáncer de vulva - estadio tumoral temprano - linfadenectomía inguino-femoral - biopsia selectiva de ganglio centinela.

INTRODUCCIÓN

La vulva es uno de los símbolos externos más conspicuos de la femeneidad.

El cáncer vulvar es una entidad poco frecuente aunque en incremento en función del Virus del Papiloma Humano (HPV) y la mayor expectativa de vida.

Históricamente los tratamientos radicales tradicionales para el cáncer vulvar han desencadenado una elevada morbi-mortalidad, puesto que las prácticas mutilantes afectan el esquema corporal, disminuyen la autoestima y dificultan el normal desarrollo de la vida sexual y la relación de pareja.

En las últimas décadas, el mejor conocimiento de la patología, sus factores pronósticos, el desarrollo de nuevas tecnologías, el perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas y los cuidados postoperatorios han posibilitado la introducción de tratamientos conservadores en cirugía de la vulva aunque no menos radicales. La aceptación de tratamientos diagramados a la medida de la extensión de la enfermedad es una práctica cada vez más aceptada. Se pueden enumerar dos cambios fundamentales que han permitido, prácticamente, abandonar este tratamiento:

- La extirpación del tumor con un margen de seguridad sin necesidad de extirpar toda la vulva;
- La detección del ganglio centinela (GC).

La clave para poder ofrecer este tipo de intervenciones radica en el diagnóstico oportuno de las lesiones, permitiendo estrategias terapéuticas menos agresivas con resultados funcionales y estéticos satisfactorios.

La vulva como órgano externo del aparato genital femenino, tiene gran accesibilidad tanto para la exploración clínica como para la obtención de muestras con el objeto de la realización de técnicas complementarias. Por estas características debería ser el órgano con patologías más conocidas y, por tanto, de más rápido diagnóstico. Si bien a lo largo del tiempo se incrementó paulatinamente su conocimiento, este es menor comparado con los de otras estructuras genitales femeninas. Además la poca alarma que suscitan los síntomas asociados a esta enfermedad, genera subestimación, motivan un retraso en la consulta por parte de la mujer y, por último, es catalogada, en ocasiones, como somatización de estados de ansiedad y conflicto.

Este trabajo pretende realizar una puesta al día sobre enfoque actual del manejo del cáncer de vulva focalizado en la utilidad de la BSGC como técnica mínimamente invasiva y precisa

para la detección de metástasis a nivel de los ganglios inguino-femorales en las pacientes con cáncer de vulva en estadios iniciales. Se evaluarán sus beneficios, riesgos, impacto de la técnica e implicancias en las estrategias de tratamiento.

1- CÁNCER DE VULVA

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE VULVA

El cáncer de vulva es una entidad poco frecuente tanto en Argentina como en el resto del mundo, aun así es el cuarto cáncer de origen ginecológico más común a nivel global después del cáncer de cérvix, ovario y endometrio, representando el 4-5% de todos ellos.^{1,2} Según reportes del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) en el año 2020 se presentaron 45.240 nuevos casos de esta patología, correspondiendo a una incidencia de 0,85% por 100000 mujeres/año y una mortalidad de 0,30 correlacionándose con 17.427 fallecimientos. La mayoría de los eventos se encuentran en el continente Europeo (36,5%), la tasa de incidencia de cáncer vulvar estandarizada por edad (ASR) más alta del mundo se encuentra en países de altos ingresos, como Alemania (ASR 4 por 100.000 por año), seguido por el continente Asiático (26,9%) y América del Norte (15,6%).

En cuanto a América Latina y países del Caribe se ubican en el quinto lugar con una incidencia del 8,5% correspondiente a 3.824 casos anuales. En Argentina se diagnostican 323 nuevos casos al año (ASR 0,79 por 100.000 mujeres por año) y 146 mujeres mueren a causa de esta patología. La prevalencia estimada a 5 años es de 944 nuevos casos.³

Si bien la edad promedio de diagnóstico es de 69 años⁴, Meltzer-Gunner en su estudio observacional retrospectivo acerca de los cambios en las tendencias de edad en la incidencia de la población con cáncer de vulva en Noruega a lo largo de 50 años, pudo observar que el número de nuevos casos de esta patología ha aumentado desde los años sesenta entre las mujeres menores de 60 años, particularmente en aquellas menores de 39 años,⁵ hallazgos coincidentes con revisiones en países como Inglaterra⁶, Alemania⁷, Dinamarca⁸, los Países Bajos⁹ y Australia¹⁰. Esta situación está vinculada posiblemente a cambios generacionales en el comportamiento sexual, al aumento del HPV de alto riesgo y el hábito tabáquico.

Actualmente se observa que la curva de distribución según la edad es bimodal con dos picos de mayor incidencia: mujeres jóvenes con una media de 40 años, relacionada con una mayor prevalencia de infección por el HPV, y mujeres de edad avanzada con edad media de 60-70 años. Este hecho se explica por la etiología dual de la lesión precursora del cáncer escamoso de vulva^{2, 11}, tanto desde el punto de vista clínico-epidemiológico como etiológico.

GRÁFICO 1: Incidencia y mortalidad por cáncer en mujeres de todas las edades a nivel mundial en 2020. Tasa ajustada por edad cada 100000 habitantes. Fuente: GLOBOCAN.

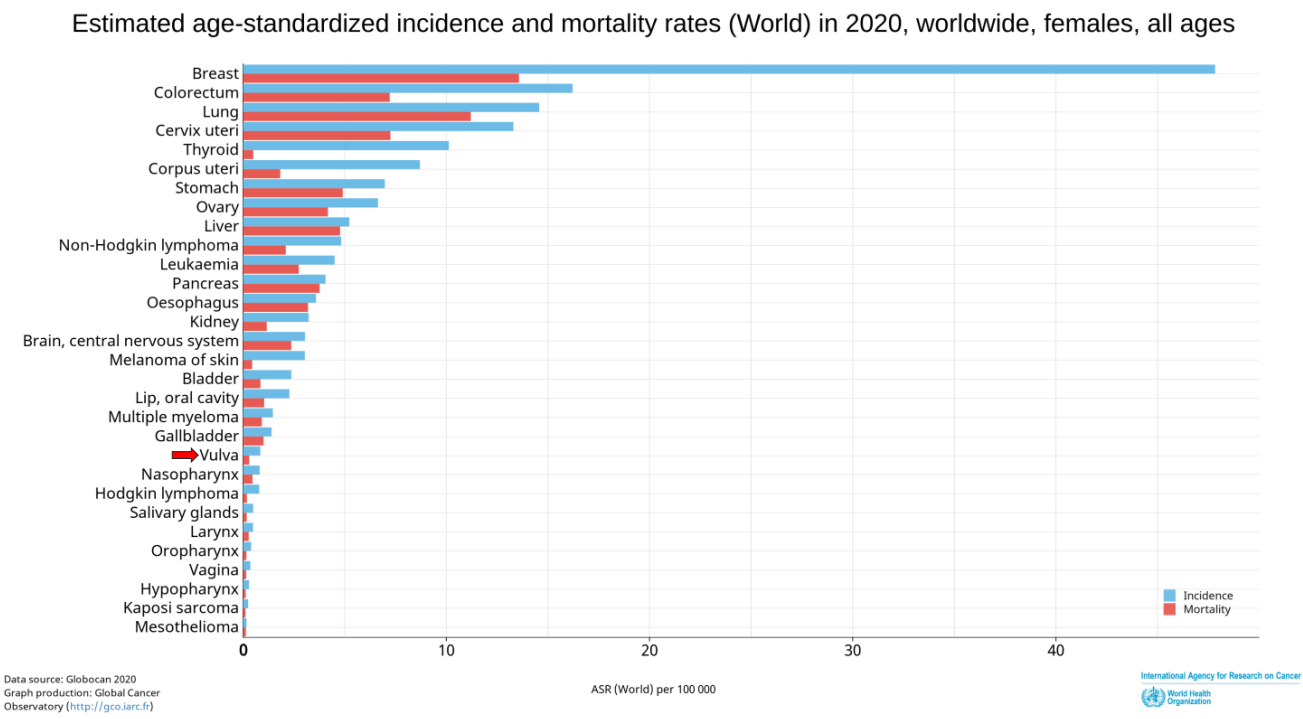


GRÁFICO 2: Incidencia por cáncer de vulva en mujeres de todas las edades a nivel mundial 2020 detallada por continente. Fuente: GLOBOCAN

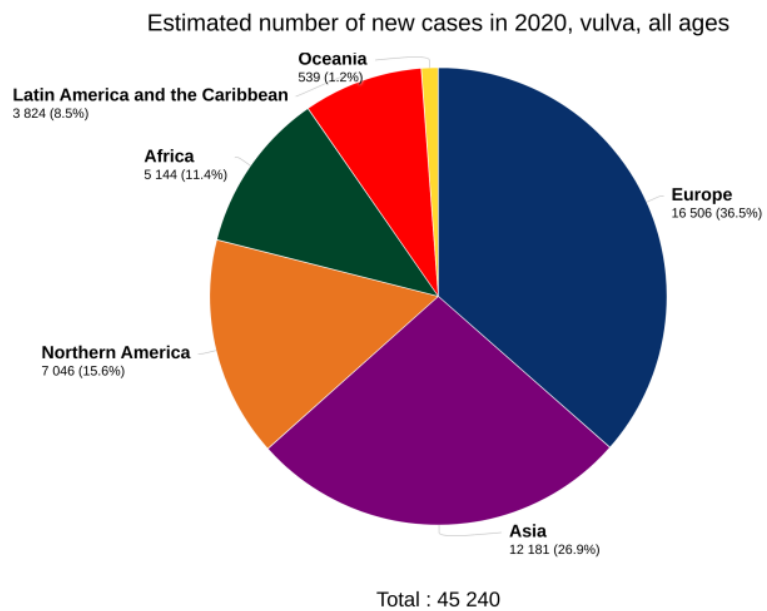


GRÁFICO 3: Mortalidad por cáncer de vulva en mujeres de todas las edades a nivel mundial 2020 detallada por continente. Fuente: GLOBOCAN

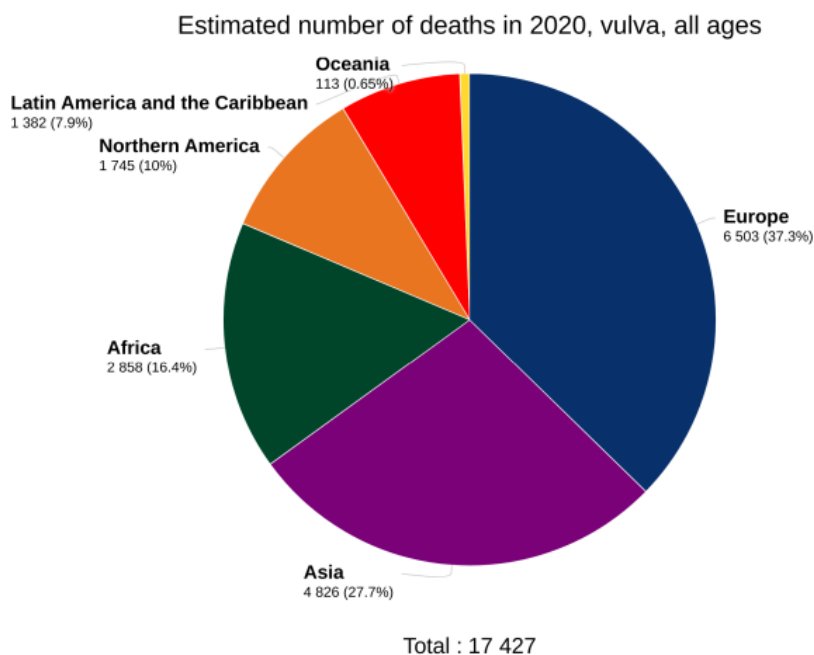


GRÁFICO 4: Incidencia de cáncer de vulva en mujeres de todas las edades en América Latina e Islas del Caribe en 2020. Fuente: GLOBOCAN

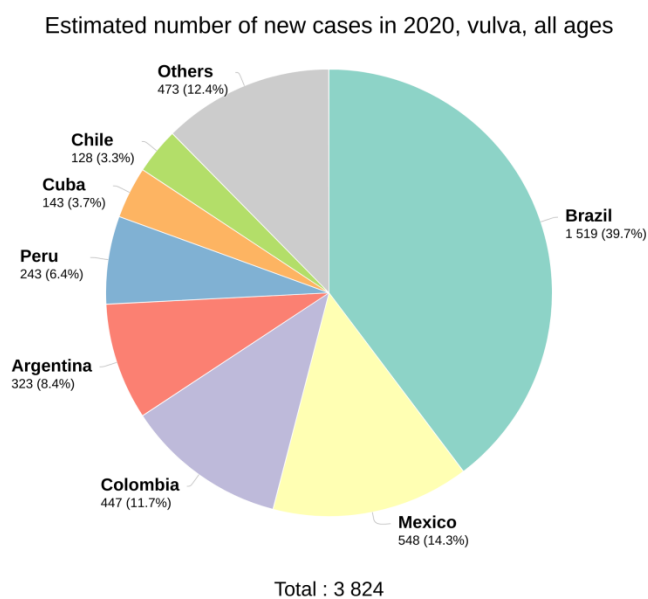
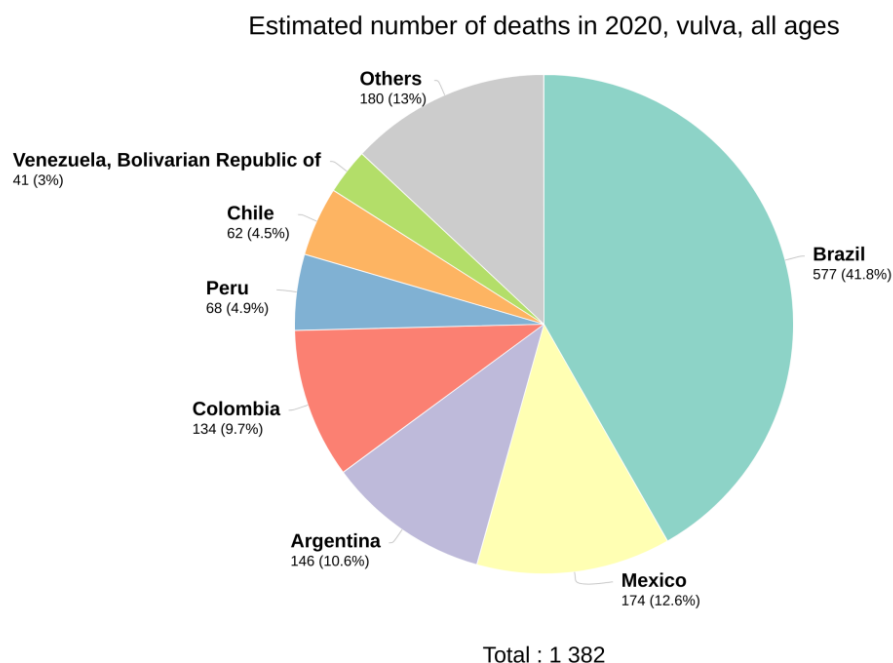


GRÁFICO 5: Mortalidad por cáncer de vulva en mujeres de todas las edades en América Latina e Islas del Caribe en 2020. *Fuente: GLOBOCAN.*



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

1.2 LESIONES PRECURSORAS

La neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) es la entidad precursora del carcinoma escamoso de vulva, entendida como el reemplazo del epitelio escamoso vulvar normal por células neoplásicas que no invaden más allá de la membrana basal.² Su incidencia real es difícil de conocer por presentaciones asintomáticas, pueden pasar desapercibidas al examen ginecológico, ser de difícil identificación por la gran variabilidad de las formas de presentaciones clínicas y la falta de sospecha conduce a la implementación de múltiples tratamientos empíricos locales ocasionando un retraso y/u omisión diagnóstica. Por lo cual se considera una entidad subdiagnosticada y subreportada.¹²

Históricamente, la VIN se clasificó como VIN I (displasia leve), VIN II (displasia moderada) y VIN III (displasia grave / carcinoma in situ). A lo largo de los años estas lesiones han

sufrido modificaciones en cuanto a la denominación y clasificación. La International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) en el año 2015 estableció la clasificación de las lesiones intraepiteliales escamosas de la vulva vigentes, que incluye dos tipos de VIN:

- Lesión intraepitelial escamosa vulvar de alto grado: H-SIL VULVAR (VIN USUAL-antes VIN II/III).
- Neoplasia intraepitelial vulvar tipo diferenciado: VIN tipo diferenciado (VINd).¹²⁻¹⁴

Además la ISSVD excluyó a la VIN I de la antigua clasificación como lesión premaligna de vulva por carecer de potencial oncogénico.

El H-SIL VULVAR y el VINd son dos entidades con características histológicas, clínica, potencial de progresión a cáncer, factores epidemiológicos y etiopatogenia diferentes.



Figura 1 H-SIL VULVAR.



Figura 2 VIN DIFERENCIADO.

Fuente: Marchitelli, C. Enfermedades de la vulva. Un enfoque interdisciplinario. Editorial Journal. Buenos Aires. 2018.

El H-SIL VULVAR está íntimamente relacionado a la infección por subtipos de VPH de alto riesgo 16, 18 y 33, ejemplo de lo mencionado previamente lo demuestran los datos expuestos en un estudio multicéntrico llevado a cabo por el grupo de trabajo HPV VVAP (International Survey on HPV prevalence and type distribution in Vulvar, Vaginal, Anal, Penile neoplasias) que con más de 2000 muestras demostró que el ADN viral se detectó en el 86,7% de las VIN y en el 28,6% de los casos de cáncer vulvar invasor; el VPH 16% fue el subtipo más común (72,5%), seguido por el VPH 33 (6,5%), el VPH 18 (4,6%) HPV 45 (3,3%) y HPV 52 (1,9%).

Este análisis confirma la contribución predominante del VPH 16, el cual representa las tres cuartas partes de todos los casos de cáncer de vulva relacionado a HPV y sugiere que otros tipos virales que son comunes en el cáncer de cuello uterino, podrían tener un rol en la carcinogénesis vulvar, aunque en menor medida.¹⁵

Los aspectos clínicos de las lesiones vulvares se describen utilizando los principios generales de dermatología, definiendo la localización, focalización, tamaño, color, superficie, grosor, y marginalización de la lesión.¹⁶ El H-SIL VULVAR se presenta de forma heterogénea con lesiones claramente definidas aunque pueden exhibir contorno irregular o serpiginoso, hiperpigmentadas (varían entre el blanco al gris y desde el rojo al negro), planas, polimorfas, multifocales y multicéntricas localizadas tanto en áreas pilosas como en la mucosa. La piel y la mucosa circundante a la lesión suele ser normal.¹⁴ La mayor frecuencia de aparición es en mujeres jóvenes, edades en torno a los 40-45 años, con segundo pico a partir de los 55 años¹², solo el 15-17% de los casos en mujeres mayores de 67 años están asociados con la infección por HPV.¹⁵ La progresión a carcinoma vulvar acontece en sólo el 3,5% de las pacientes que reciben tratamiento y en el 10% de las que no lo reciben.^{2, 17}

Por otra parte, el VINd es menos frecuente que el HSIL VULVAR y se encuentra en relación a dermatosis vulvares inflamatorias crónicas como el liquen escleroso (LE) y menos frecuentemente al liquen plano (LP).¹⁸ Puede pasar desapercibida, ya que rápidamente progresa a carcinoma. Presenta clínicamente lesiones poco definidas, unifocales, blanquecinas (hiperqueratósicas) o rojizas sobre una base de LE frecuentemente localizadas en áreas desprovistas de vello, y por lo general distorsionan la anatomía vulvar conocida. Aproximadamente el 60% de los carcinomas escamosos de vulva surgen de este grupo independiente del VPH.¹⁹ Su frecuencia aumenta en pacientes mayores a 60 años¹² las cuales refieren un largo historial de prurito, dolor y ardor vulvar. La tasa de progresión al cáncer es alta, informada en 33% en un tiempo promedio de 22,8 meses.

Es fundamental, dado todo lo expuesto previamente, identificar al VINd del H-SIL VULVAR, dado que tienen diferentes tasas de recurrencia, progresión a cáncer y opciones terapéuticas. Se debe jerarquizar al VINd como el verdadero precursor del cáncer escamoso vulvar.^{20, 21}

En lo que respecta al tratamiento, los principales objetivos son evitar la progresión a carcinoma invasor, paliar la sintomatología, evitar la recidiva local, conservar la anatomía y funcionalidad de la vulva. Existen varias opciones de tratamiento desde escisionales, destructivos hasta médicos pudiendo aplicarse solos o en forma conjunta.^{22, 23}

1.3 FACTORES DE RIESGO

Entre los factores de riesgo epidemiológico relacionados con una mayor incidencia de la enfermedad pueden citarse:

- **Infección por HPV:** menos de la mitad de todos los cánceres vulvares están relacionados con la infección por HPV, especialmente en mujeres jóvenes menores de 45 años. Como se mencionó previamente, una revisión de más de 2000 muestras evidenció que el ADN del VPH se detectó en el 28,6% de los casos de cáncer vulvar invasor, siendo el VPH 16 el subtipo más común (72,5%).¹⁵ Íntimamente relacionado con los factores de riesgo como inicio precoz de actividad sexual y múltiples parejas sexuales.
- **Antecedente de lesiones intraepiteliales de alto grado del tracto genital inferior:** un factor de riesgo establecido para el cáncer de vulva es un diagnóstico anterior de neoplasia intraepitelial cervical (NIC). Las mujeres con antecedente de NIC 3 tenían más del doble de riesgo de cáncer de vulva en comparación con las mujeres que no lo habían padecido (RR 2,68; IC del 95%: 1,71 a 4,18; $p < 0,0001$).²⁴
Una investigación finlandesa encontró un riesgo 4 veces mayor de cáncer de vulva después del tratamiento para cualquier grado de NIC, aunque esto se basó en 6 casos entre 7.564 mujeres.²⁵ De manera similar, en el Million Women Study (MWS) se observó un riesgo 2,7 veces mayor de cáncer de vulva entre las mujeres que informaron NIC de grado 3.²⁶
- **Tabaquismo:** incrementa en 6 veces el riesgo de desarrollar carcinoma in situ, en 3 veces cáncer invasor y son mujeres estadísticamente más propensas a tener neoplasia multicéntrica del tracto genital. Aquellas que continuaron fumando después del tratamiento tenían 30 veces más probabilidades de tener una enfermedad vulvar persistente; esto puede explicarse por el efecto sistémico de la nicotina en el sistema inmunitario, en particular en las células de Langerhans, que afecta la inmunidad local en el epitelio del tracto genital.²⁷

El estudio NIH-AARP Diet and Health²⁸ es una investigación de cohorte prospectivo de factores de exposición y estilo de vida y su relación con el riesgo de cáncer que se llevó a cabo entre 1995-1996. La población estuvo constituida por 201.469 mujeres de las cuales 370 fueron diagnosticadas con neoplasias vulvares, identificándose de estos, 170 casos de cáncer invasor. Se encontró que ser fumadora actual incrementa casi en 4

veces el riesgo de padecer esta neoplasia, particularmente en menores de 70 años. Aún más en asociación HPV 16 y tabaquismo, consumo de 20 o más cigarrillos diarios, que eleva el riesgo en 25 veces de desarrollo neoplásico. Es propicio resaltar que el cáncer vulvar en las mujeres añosas tiende con mayor frecuencia a manifestar tumores diferenciados que están relacionados con menor frecuencia al HPV. De forma similar que en el tabaquismo y la NIC, varios grupos han intentado discernir si la conexión entre el tabaquismo y el cáncer de cuello uterino se debe a la inmunosupresión local y/o a los efectos carcinogénicos directos.²⁹

- **Radioterapia pelviana:** especialmente a partir de los 5 a 8 años posteriores al tratamiento radiante.
- **Pacientes con diagnóstico de Virus de Inmunodeficiencia Humana y trasplantadas de órgano sólido:** la falla del sistema inmunológico de producir una respuesta efectiva contra los virus de HPV de alto riesgo ayuda a su persistencia y permite que las oncoproteínas E6 y E7 interfieran con mecanismos de control celular, por lo cual aumenta el riesgo de transformación maligna. Facilita la tendencia a progresión, recidiva y fallas en los tratamientos. Trabajos reportan hasta 21 veces más riesgo de HSIL VULVAR y en el caso de pacientes trasplantadas siete veces más de posibilidad de desarrollar neoplasia.^{14, 30, 31}
- **Status socioeconómico:** incremento del riesgo asociado con bajo nivel socioeconómico y educacional.
- **Menopausia antes de los 50 años:** se asoció con un aumento del 50% en el riesgo de cáncer de vulva en comparación con la menopausia acontecida después de los 50 años (RR 1,52; IC del 95%: 1,22-1,89; P<0,001).²⁶
- **Dermatosis vulvares:** el LE es una enfermedad inflamatoria crónica, progresiva, caracterizada por inflamación marcada con adelgazamiento del epitelio y prurito vulvar como síntoma principal. Afecta principalmente la piel de la región anogenital (85-98%) de pacientes postmenopáusicas. Su etiología exacta se desconoce, pero factores autoinmunes, genéticos, hormonales e infecciosos se han implicado en su patogénesis. Existe una asociación clara entre LE y el carcinoma vulvar de células escamosas queratinizantes; fundamentada en que la inflamación crónica típica podría provocar alteraciones moleculares que facilitan la proliferación neoplásica y el estrés oxidativo.² El riesgo estimado de desarrollar cáncer vulvar en las áreas afectadas por LE es de 2,4% a 5%, con una duración media de antecedente de LE de 10 años.³²⁻³⁴ La

lesión de liquen con áreas de hiperqueratosis asociadas tiene un 42% de riesgo de desarrollar VINd.

En cuanto al LP es un trastorno autoinmune crónico de etiología desconocida, con una prevalencia de entre el 0.5-2% que afecta la piel genital y extragenital. Habitualmente se presenta en mujeres de 50 a 60 años, aunque puede encontrarse a cualquier edad en la mujer adulta, y los síntomas frecuentes son dolor vulvar, ardor y/o prurito. Se describen tres tipos de LP que afectan la vulva: clásico, hipertrófico y erosivo, siendo este último el más común. Pueden ubicarse en los labios menores y el vestíbulo, y comprometer vagina (70% de los casos), en manifestaciones graves se desarrollan adherencias y sinequias conduciendo a una destrucción arquitectónica marcada. La serie más grande de cáncer de vulva escamoso invasor asociado con LP hasta la fecha proviene de un estudio austriaco de un solo centro en el que participaron 38 mujeres publicado en 2014. Aproximadamente un tercio de los carcinomas asociados con LP surgieron de un LP erosivo. Las pacientes tenían una alta tasa de metástasis inguinales (42%), recurrencia (40% ocurrían entre 5-12 meses) y muerte relacionada con la enfermedad (30%).³⁵ La asociación de carcinoma con LP vulvar está pobremente documentada sobre la base de informes de casos que han postulado un ligero aumento del riesgo de malignidad y si acontece es con características agresivas. Se necesitan estudios prospectivos a gran escala y seguimiento extenso para determinar con certeza su asociación.^{36, 37}

- **Obesidad:** La relación entre el riesgo de cáncer invasor y la obesidad afecta a mujeres de todas las edades. El aumento en las concentraciones plasmáticas de glucosa y triglicéridos se asocian con un mayor riesgo de neoplasia, conjugándose con que las mujeres obesas tienen tasas más altas de trastornos cutáneos inflamatorios crónicos, como el LE sumando otro factor de riesgo relevante.

El MWS demostró una tendencia significativa en el riesgo de cáncer invasor según el Índice de masa corporal (IMC). Las mujeres que tenían un $IMC \geq 30$ presentaban un riesgo 62% mayor en comparación con aquellas con un $IMC < 25$ en mujeres de todas las edades²⁶, mientras que el Metabolic Syndrome and Cancer Project (Me-Can) encontró que el aumento de una desviación estándar en el IMC se asoció con un 36% más de riesgo de cáncer de vulva.³⁸

1.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síntoma más frecuente es el prurito de larga evolución presente en el 80% de los casos. Se encuentra asociado a la existencia de una masa o ulceración descrita entre el 45-75% de las mujeres. El dolor, disuria y sangrado son menos frecuentes y acompañan sobre todo a lesiones próximas al clítoris y/o uretra.

La disquecia, la proctorragia, el hallazgo de adenopatías inguinales y el edema de las extremidades inferiores son síntomas que sugieren una enfermedad clínica avanzada.^{1,39}

Su localización puede afectar a cualquier parte de la vulva, aunque aproximadamente el 80% se desarrolla en los labios, siendo los labios mayores los que se ven afectados con mayor frecuencia (60%), seguido por el clítoris (5-15%) y la región vulvoperineal o uretral en un 6%. Un 10% de las pacientes presentan carcinoma escamoso de vulva multifocal.³⁹

Un estudio de Hampl y cols. analizó retrospectivamente historias clínicas de 224 mujeres con diagnóstico de cáncer invasor de vulva entre 1980- 2007 y encontraron en las últimas décadas un cambio en la localización tumoral de los labios hacia la zona entre clítoris y uretra. Esto podría explicarse por la mayor susceptibilidad del epitelio no queratinizado a pequeños desgarros que facilitan la infección por VPH y el inicio más temprano del contacto sexual no penetrante en adolescentes.⁴⁰

1.5 DIAGNÓSTICO DE CERTEZA

El prurito como síntoma inicial asociado a lesiones vulvares crónicas en muchas ocasiones conduce a diagnósticos erróneos y la instauración de tratamientos empíricos. Jones y Joura evaluaron entre 1966 y 1989 a 102 mujeres con diagnóstico de carcinoma escamoso, y observaron que los síntomas vulvares estuvieron presentes durante más de 6 meses en el 88% y durante más de 5 años en el 28% de las mujeres. Registraron que el 30% tuvieron 3 o más consultas médicas por síntomas vulvares antes del diagnóstico de cáncer, el 25% habían tenido una biopsia vulvar diagnóstica previa y el 27% tenía antecedentes de haber aplicado estrógenos tópicos o corticoesteroides en la vulva.⁴²

Es fundamental advertir que el diagnóstico de certeza del cáncer de vulva es siempre anatomo-patológico, bajo este concepto toda lesión de la vulva que amerite un grado de sospecha debe ser biopsiada. Un examen apropiado consiste en su exposición completa y bajo una iluminación natural adecuada, con una luz inclinada u horizontal, a "ojo desnudo". En el

campo de la ginecología históricamente el elemento de magnificación por excelencia es el colposcopio sin que esto implique el requerimiento de su uso a gran aumento. El uso liberal de ácido acético no se encuentra recomendado debido a que puede producir errores diagnósticos al provocar reacciones inespecíficas.¹⁶

La biopsia puede ser incisional o excisional. La elección de zona a biopsiar es muy importante, se deben realizar múltiples muestras de las áreas más sospechosas, sobre todo si hay más de una zona dudosa, evitar áreas con hiperqueratosis y/o sobreelevadas por la imposibilidad de alcanzar la membrana basal. En cuanto a la profundidad, muy relevante para determinar el grado de infiltración, se debe alcanzar el tejido graso subcutáneo, para ello, resulta muy útil el sacabocados dermatológico de Keyes, tipo punch.³⁹ La ISSVD y NCCN recomiendan medir la profundidad de la invasión estromal desde la unión epitelio-estromal de la papila dérmica más superficial adyacente hasta el punto más profundo de invasión.⁴³

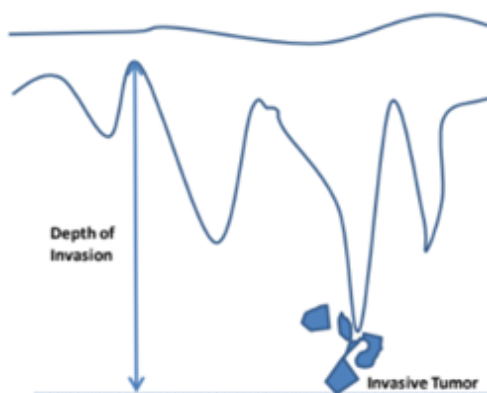


Figura 3 Medición de la profundidad de invasión. Fuente: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology). Vulvar Cancer. (Squamous Cell Carcinoma). Octubre 7, 2021.

Dada la elevada frecuencia de lesiones sincrónicas en vagina y cérvix es de gran importancia realizar un estudio colposcópico de las mismas.

La presencia de adenopatías inguinales, de gran trascendencia para el pronóstico, debe ser evaluada mediante exhaustiva palpación; en caso de duda o hallazgos anormales está indicada la biopsia mediante punción-aspiración de aguja fina (PAAF) o biopsia central cuando esto pueda modificar el tratamiento primario.⁴⁴

El tipo histológico más frecuente es el carcinoma de células escamosas, en más de 80% de los casos, en segundo lugar el melanoma con un 5%; en tercer lugar se ubica el sarcoma con el 2%. Los tipos histológicos más raros incluyen los adenocarcinomas desarrollados en

estructuras glandulares anexas a la vulva que afectan fundamentalmente a la glándula de Bartholino, carcinoma de células basales, enfermedad de Paget de la vulva y el carcinoma verrugoso.¹

La Organización Mundial de la Salud en el año 2020 clasifica los tumores escamosos de la vulva en:

- Carcinoma de células escamosas HPV- asociado
- Carcinoma de células escamosas HPV- independiente⁴⁵

El carcinoma asociado al HPV exhibe con frecuencia patrones de crecimiento invasivo que remedan una neoplasia intraepitelial, estos pueden ser bien diferenciados, siendo el caso de los bowenoides o tipo Warty, o mal diferenciados como los basaloides. Se encuentran células atípicas en todo el grosor del epitelio, sobre todo en la región basal y parabasal, y el epitelio superficial generalmente contiene coilocitos atípicos con paraqueratosis, hiperqueratosis o ambos. Ambos pueden coexistir en la misma paciente, sin implicancias en el manejo terapéutico. En la inmunohistoquímica (IHQ), la positividad de la proteína p16 marca la integración viral al genoma celular.

En cambio si se originan de un LE exhiben típicamente un patrón invasivo con queratinización prominente, células escamosas bien diferenciadas con atipía limitada a la capa basal con leve distorsión de la maduración. En la superficie, se encuentra hiperqueratosis o paraqueratosis, pero sólo leves núcleos atípicos en las células de la capa granulosa. Las células de la capa basal presentan núcleos grandes hiper cromáticos y nucléolos prominentes. La IHQ demuestra la sobreexpresión de la proteína p53.

Lo previamente mencionado tiene correlación en términos de etiología, patogenia y presentación clínica, dado que los tumores de las mujeres añosas son bien diferenciados y queratinizados y en mujeres más jóvenes son de tipo basaloide o bowenoide en asociación con el VPH.⁴⁶

1.6 ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Los aspectos más relevantes del estudio de extensión son el tamaño, la localización del tumor, afectación de estructuras vecinas y la presencia o no de metástasis ganglionares y a distancia.³⁹ El examen ginecológico puede aportar información valiosa acerca del tamaño y localización tumoral, no así de la afectación ganglionar, siendo considerado insuficiente por la alta tasa de falsos positivos y negativos que presenta. Según menciona Oonk y cols., ganglios

clínicamente sospechosos son negativos en 24-42% mientras que los ganglios clínicamente normales son positivos en un 25-30%.⁴⁷ Esta información es muy importante de recabar con certeza dado que aproximadamente el 30% de las pacientes con enfermedad operable presentan diseminación ganglionar.³⁹

En los casos de afectación de estructuras como uretra, vejiga o recto se valora en un primer momento por exploración física. En los casos en que se crea conveniente, por no ser concluyente la exploración y/o porque existan signos clínicos que hagan sospechar cierta extensión de la enfermedad, se puede complementar con cistoscopia y/o rectoscopia respectivamente.

Los estudios por imágenes como la Tomografía Computarizada (TC) abdomino-pelviana debe solicitarse a partir del Estadio FIGO IB.¹ La TC se ha utilizado principalmente para determinar la distancia piel-complejo ganglionar durante la planeación de la radioterapia inguinal. No se documentan estudios importantes donde solo se haya valorado la TC para determinación exclusiva de compromiso ganglionar.

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) por su parte, permite mejor visualización de las estructuras adyacentes y su posible infiltración. La precisión de la RMN con contraste para determinar el tamaño de la lesión vulvar en un estudio multicéntrico fue del 83%.^{39, 48} En la detección de metástasis ganglionares, presenta una sensibilidad oscilante entre 52-89%, una especificidad del 85- 91%, un valor predictivo positivo (VPP) del 46- 89% y un valor predictivo negativo (VPN) del 87-91%.⁴⁹

El uso de la tomografía por emisión de positrones (PET/TC) en neoplasias ginecológicas ha ido en aumento. Sin embargo, los datos prospectivos sobre su utilidad para identificar metástasis en la ingle son limitados, oscilando una baja sensibilidad entre 60- 67% y una moderada especificidad del 89-95%.⁵⁰

Actualmente no se dispone de ningún procedimiento no invasivo, ya sea clínico o imagenológico, con suficiente capacidad diagnóstica para predecir o excluir las metástasis ganglionares con un valor predictivo negativo que sea lo suficientemente alto como para sustituir el abordaje quirúrgico. El porcentaje de error en la estadificación clínica versus la quirúrgica es de 18% para Estadio I y hasta 44% para Estadio IV. Es debido a esto que la estadificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) cambió en 1988 hacia un sistema quirúrgico incluyendo la evaluación histológica de los ganglios linfáticos regionales.⁵¹

Esta nueva perspectiva dio el puntapié inicial para el desarrollo y aplicación de nuevas técnicas mínimamente invasivas como la BSGC con el objetivo de disminuir la morbilidad asociada a la linfadenectomía y conseguir una alta precisión diagnóstica.³⁹

1.7 ESTADO GANGLIONAR COMO FACTOR PRONÓSTICO

Los factores pronósticos son aquellos que influyen en la sobrevida y en el intervalo libre de enfermedad. En el carcinoma vulvar, los factores de riesgo descritos son la afectación ganglionar, el tamaño tumoral, la profundidad de invasión, la localización de las lesiones, la distancia al margen quirúrgico y la invasión del espacio linfovascular. Indudablemente, el factor pronóstico más importante es la afectación de los ganglios regionales.⁵² En pacientes sin compromiso nodal la sobrevida libre de enfermedad (SLE) es de 70-93% a 5 años mientras que para pacientes con ganglios inguinales positivos la misma desciende hasta 25-41%. También existe una relación directa entre el número de ganglios con metástasis y el pronóstico oncológico: la SLE a 2 años es de un 88% para ingles negativas pero de un 60% en caso de un ganglio con metástasis, 43% para dos ganglios y 29% para más de dos. Esta condición está directamente relacionada con la tasa de recurrencia ganglionar que en caso de ausencia de compromiso nodal es del 2,8% pero asciende a 9,5% en caso de un ganglio positivo y hasta 15% si más de uno está afectado. En la última clasificación de la FIGO se jerarquiza la importancia del compromiso ganglionar, quedando esto explícito en la incorporación de las características ganglionares en el Estadio III. Por lo tanto, es esencial el conocimiento del número de ganglios afectados, la morfología, el diámetro y el compromiso intra o extraganglionar tumoral.

En las últimas décadas numerosos estudios se focalizaron en este tópico. Hoffman y Figge en 1985 y Homesley en 1991 en el estudio del Gynecologic Oncology Group (GOG) ya mencionaban que existía un grupo de pacientes de alto riesgo, que eran aquellas que presentaban afectación ganglionar con compromiso extraganglionar y/o eran pacientes con dos o más ganglios linfáticos positivos, independientemente del tamaño del tumor y de la profundidad de la invasión estromal.⁵³⁻⁵⁵ En el estudio GOG el 65,5% de las pacientes presentaron nódulos inguinales negativos y 34,5% positivos. En estos grupos la tasa de sobrevida fue del 90,9% para las primeras y 57,7% para aquellas con metástasis ganglionares. Homesley enfatizaba que el número de ganglios positivos era un poderoso predictor del resultado y debía incluirse en un sistema de estadificación. Según el estudio de Figge aplicado

en 153 pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas de vulva, un 20% presentó metástasis en los ganglios regionales, la diseminación linfática resultó ser el factor pronóstico más significativo en esta enfermedad y la recurrencia se desarrolló en el 47% de las pacientes.

Raspagliesi, por su parte, en 2005 analizó retrospectivamente 389 casos de pacientes con diagnóstico de cáncer vulvar. Evaluó el número de ganglios positivos, la lateralidad y la presencia de diseminación extracapsular. Concluyó que la tasa de supervivencia a 10 años fue del 76% para las pacientes con ganglios negativos y del 39,5% con ganglios positivos ($p < 0,05$). Las mujeres sin diseminación extracapsular presentaron una supervivencia a 10 años del 71%, mientras que aquellas con diseminación extracapsular presentaron el 29,8% ($p < 0,01$). Esta investigación demostró que el estado ganglionar y el compromiso del espacio linfovascular eran los factores pronósticos independientes más significativos.⁵⁷

En 2009, Woelber en su estudio de seguimiento concluyó que la SLE años en pacientes con metástasis en ganglios linfáticos fue del 37%, con una supervivencia global correspondiente al 52%, mientras que para las pacientes sin compromiso inguinal fueron del 84,1% y 91,4% respectivamente. A su vez el riesgo de recurrencia de la enfermedad fue 5,1 veces mayor para las mujeres con afectación de los ganglios linfáticos unilaterales y 16,9 veces mayor para las que tenían afectación de los ganglios linfáticos bilaterales en comparación con las que presentaban ganglios negativos.⁵⁸

Un estudio más actual realizado por Aragona en 2014, arribó a la conclusión que presentando 2, 3-5 y más de 5 ganglios positivos experimentaban 5,8; 8,8 y 11,8 veces mayor riesgo de muerte en comparación con pacientes con ganglios negativos; mientras que la mera presencia de compromiso extracapsular en metástasis ganglionares aumentaba el riesgo de muerte 5,2 veces.⁵⁹

De acuerdo a lo expuesto se deduce que los investigadores citados anteriormente coinciden en afirmar que la supervivencia para las pacientes con dos o más ganglios linfáticos positivos disminuye en comparación con aquellas con ganglios linfáticos negativos o positivos únicos, pero sin diferencia entre dos o más ganglios linfáticos positivos. Además, los resultados concuerdan con autores previos en que la diseminación extracapsular es un poderoso factor independiente, y debe tenerse en cuenta al referirse al pronóstico.⁶⁰

1.8 TRATAMIENTO EN LOS ESTADIOS TEMPRANOS

A partir de los trabajos de Taussig en Estados Unidos y Way en Inglaterra, desarrollados entre los años 40 y 60, la vulvectomía radical en bloque con disección bilateral de los ganglios inguino-femorales (cirugía en alas de mariposa) se convirtió en el tratamiento estándar para las pacientes con cáncer de vulva operable.^{61,62} En coincidencia, Green Ulfelder y Meigs en 1958, predicaban que el cáncer vulvar no era como cualquier cáncer, sino que se trataba de una enfermedad difundida a toda la vulva, por este motivo era necesaria su extirpación completa.⁶³ Si bien las tasas de curación mejoraron radicalmente, la morbilidad de este tratamiento era muy alta. La complicación inmediata más común era la dehiscencia de la sutura, reportada en más del 85% de los casos. Entre el 30 y el 70% desarrollaban algún grado de linfedema crónico de los miembros inferiores. La hospitalización prolongada, provocada por las complicaciones post-operatorias, era otra de las características negativas. En relación con las consecuencias psicosexuales de esta cirugía se realizaron varios estudios coincidiendo en que alrededor del 76% de las pacientes operadas experimentaron empeoramiento de su vida sexual. Muchas de ellas no pudieron reiniciar sus relaciones sexuales después de la cirugía, sumado a los problemas de incontinencia urinaria y fecal. Debido a estas secuelas, décadas posteriores se logró un gran paso hacia la individualización del tratamiento.

En 1989 se produjo una modificación importante en el sistema de estadificación, reemplazando la valoración clínica (1979) de los ganglios inguinales por el estudio histopatológico, es decir, se pasó de una estadificación clínica a una quirúrgica. Dean (1974)⁶⁴, Iversen (1981)⁶⁵ y Hacker (1984)⁶⁶ fueron pioneros en el enfoque de dos elementos primordiales: el tumor primario y los ganglios inguinales, quebrando el estándar terapéutico de la cirugía radical, proponiendo efectuar una resección radical local con márgenes quirúrgicos libres. Las pacientes tratadas de forma conservadora presentaban la misma incidencia de recurrencia local que aquellas sometidas a tratamiento radical. En 1965 Byron introdujo al tratamiento clásico la realización de incisiones separadas para la linfadenectomía y la vulvectomía.⁶⁷ Múltiples estudios retrospectivos demostraron que la vulvectomía y/o hemi-vulvectomía y la linfadenectomía realizadas con triple incisión tienen resultados similares a las efectuadas con una única incisión, reportando una recurrencia a nivel del puente cutáneo del solo 1- 2,4%. Este cambio conllevó una gran reducción en la incidencia de las dehiscencias de las suturas y con ello de la morbilidad. Todos los autores coincidían en que

se debía individualizar el tratamiento de la lesión primaria y de los ganglios linfáticos inguinales, siendo esta la clave de estrategias futuras.

1.8.1 MANEJO ACTUAL DEL TUMOR PRIMARIO

En la actualidad se acepta que el manejo quirúrgico del cáncer de vulva debe ser individualizado y lo más conservador posible. El tipo de cirugía a realizar depende de varios factores: tamaño de la lesión, ubicación, profundidad y compromiso de estructuras adyacentes. En los estadios tempranos, entendiéndose como tal a pacientes en estadio FIGO I y II con T menor o igual a 4 cm, el estándar de oro del tratamiento es la escisión local amplia y radical del tumor.^{1, 44, 68, 69} Esta técnica es tan efectiva como una vulvectomía radical para prevenir la recurrencia local, pero disminuye sustancialmente la morbilidad del tratamiento. El cirujano debe apuntar a márgenes quirúrgicos de 1-2 cm para lograr márgenes patológicos de al menos 8 mm (es importante tener en cuenta que existe un 25% de retracción del tejido a la hora de la fijación con formalina), ya que un margen más pequeño se asocia con un mayor riesgo de recurrencia local.^{1, 39, 43, 44, 70-73} El margen profundo de la escisión debe ser la fascia inferior del diafragma urogenital o membrana perineal. En la enfermedad multifocal, podría considerarse la escisión local radical de cada lesión por separado.⁴⁴

Si los márgenes resecaados son negativos la indicación es conducta expectante. Si son positivos y son resecables, se debe plantear una re-escisión. Si los mismos son irresecables o cuando el examen clínico pre-quirúrgico revela una extensión del tumor a menos de 1 cm de estructuras que no se extirparán quirúrgicamente para preservar su integridad y función, ya sea uretra, clítoris y/o ano, se debe prever la posibilidad de un margen quirúrgico inadecuado. Estas pacientes se beneficiarán de la radioterapia post-operatoria.^{1, 39} Estos enfoques deben ser individualizados, considerando otros factores como el estado ganglionar en la decisión de realizar una cirugía posterior, dado que pacientes con márgenes positivos y compromiso de los ganglios inguinales van a requerir tratamiento adyuvante.⁴⁴

1.8.2 EVALUACIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA DEL TUMOR PRIMARIO

A la hora de realizar la evaluación anatómo-patológica, el informe debe registrar los siguientes elementos de datos básicos:

- Tipo de procedimiento quirúrgico
- Sitio tumoral
- Tipo de tumor según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud.
- Diferenciación tumoral.
- Tamaño tumoral, en al menos dos dimensiones.
- Profundidad de la invasión: la ISSVD recomienda medir la profundidad de la invasión estromal desde la unión epitelio-estromal de la papila dérmica más superficial adyacente hasta el punto más profundo de invasión.
- Presencia o ausencia de invasión vascular.
- Presencia o ausencia de enfermedad epitelial no neoplásica.
- Evaluación de márgenes:
 - Distancia al margen de resección epitelial
 - Si correspondiera detallar la distancia al margen de resección uretral, vaginal y/o anal.
 - Distancia al margen de resección de tejido blando (profundo).
- Presencia de VIN asociado o enfermedad de Paget: si presenta, detallar el estado de los márgenes de resección y distancia mínima a los márgenes.
- Tumor, Node and Metastases (TNM) / FIGO⁷⁴

En cuanto a la IHQ, a pesar de tener un papel limitado en el diagnóstico del carcinoma de células escamosas, es posible utilizar la determinación de ciertas proteínas como la proteína p53 que se expresa en los carcinomas escamosos queratinizantes y la proteína p16, positiva en los de tipo basaloides; este último en íntima asociación a HPV.

1.9 MANEJO INGUINAL

1.9.1 ANATOMÍA DE LA INGLE Y TRIÁNGULO FEMORAL

El triángulo de Scarpa o triángulo femoral es el espacio subaponeurótico del tercio superior del muslo limitado hacia arriba por el ligamento inguinal, afuera por el músculo sartorio, adentro aductor largo, su vértice es el punto de unión de los músculos anteriormente mencionados. Su piso está conformado por el psoas ilíaco y el pectíneo, su techo cubierto por la fascia femoral. Contiene la vena, arteria y nervio femoral, en ese orden desde medial a lateral.

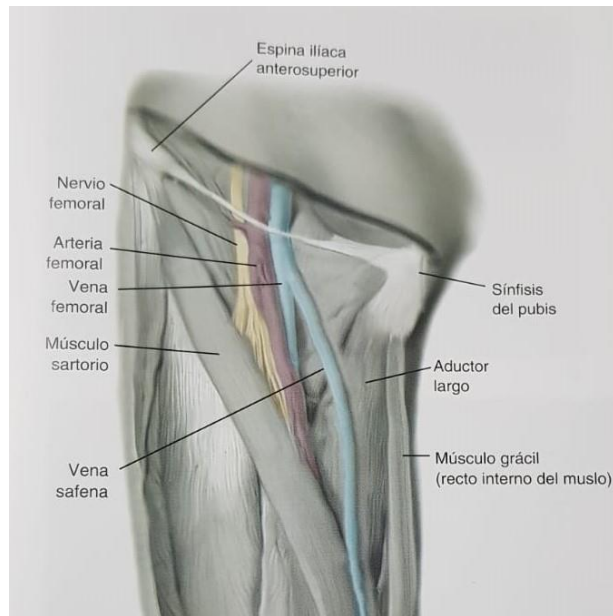


Figura 4. Anatomía Triángulo de Scarpa. Fuente: Jones H., & Rock, J. A. (2015). 11ª Edición. *Textbook of Gynecological Surgery*.

Anatómicamente desde el plano superficial al profundo, luego de incidir sobre la piel de la ingle, se encuentra tejido graso que está dividido por la fascia superficial o de Camper en una porción superficial (subcutánea), que incluye vasos pero no ganglios linfáticos, y en una porción profunda. Entre la fascia superficial y la fascia femoral se incluyen: tejido graso, vasos ilíacos circunflejos superficiales, vasos epigástricos superficiales, vasos pudendos externos, venas safenas y los ganglios linfáticos inguino-femorales superficiales.

El drenaje linfático de la vulva se realiza hacia los ganglios linfáticos inguinales. La fascia femoral y la lámina cribosa los dividen en dos compartimentos: superficial y profundo.

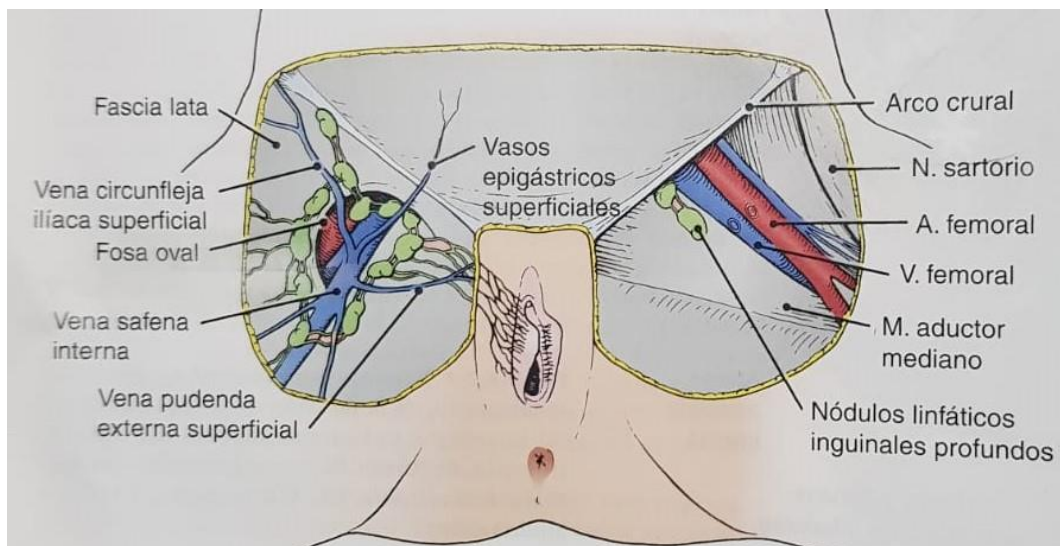


Figura 5. Drenaje linfático de la vulva y Triángulo de Scarpa. Fuente: *Atlas de Anatomía de la pelvis y cirugía ginecológica*. Baggish M., Karram M. 2ª Edición. (2015) Editorial Panamericana.

Hay 12-20 ganglios superficiales y tienen una forma de distribución en T, paralela y 1 cm debajo del ligamento inguinal, extendiéndose a lo largo de la vena safena interna, antes de que ingrese a la vena femoral, en la fosa oval, superficialmente a la fascia femoral. El más lateral de estos ganglios linfáticos está situado medialmente a los vasos ilíacos circunflejos superficiales. Este conocimiento anatómico-topográfico es importante ya que modifica el límite quirúrgico clásico de la extensión lateral de la linfadenectomía representada por la espina iliaca antero-superior. Por lo tanto, los vasos ilíacos circunflejos superficiales representan el mejor y más fácil punto de referencia en el que debe detenerse la disección quirúrgica lateral a lo largo del ligamento inguinal.^{75, 76} Los datos del estudio GOG han mostrado que el drenaje linfático se realiza principalmente hacia los ganglios inguinales del cuadrante superior interno. A su vez el flujo linfático de la vulva es principalmente homolateral para las lesiones que están más lateralizadas (más de 2 cm de la línea media), mientras que las lesiones contiguas a la línea media lo hacen bilateralmente.⁷⁷⁻⁷⁹

Los ganglios linfáticos inguino-femorales profundos, que varían de uno a tres, siempre están situados dentro de la fosa oval, recubierta por la fascia cribiforme, medial a la vena femoral. No hay ganglios linfáticos distales al borde inferior de la fosa oval, lateralmente a la arteria femoral o debajo de la fascia femoral. En cuanto al ganglio de Cloquet o Rosenmuller, es el último relevo ganglionar inguinal y se puede utilizar como GC para valoración del riesgo de metástasis en ganglios pélvicos. Se debe conocer que su presencia es inconstante, estando ausente en aproximadamente el 50% de los casos. Si está presente, se ubica en canal femoral, medial a la vena femoral y por debajo del ligamento inguinal en el triángulo de Scarpa.

1.9.2 TÉCNICA DE LA LINFADENECTOMÍA

La técnica del vaciamiento está bien definida y corresponde a los estándares validados actualmente para el tratamiento de los tumores vulvares según la FIGO. Se trata de la linfadenectomía inguinal superficial y femoral medial con preservación de la fascia femoral.

La paciente se coloca en decúbito dorsal, las piernas en abducción moderada de unos 45° y en discreta rotación externa para exponer mejor el músculo aductor largo. Se realiza una incisión con inicio cerca de 2-4 cm por dentro y 2 cm en dirección caudal respecto de la espina iliaca antero-superior. Se dirige en forma curva descendente por arriba del borde superior del arco crural y 2 cm por dentro de la espina del pubis. Cabe recordar que la vascularización del revestimiento cutáneo está asegurada por los vasos pudendos externos, circunflejos superficiales y las ramas superficiales de la epigástrica inferior. La disección y la coagulación

excesivas privan a la piel de su vascularización y exponen a riesgo de dehiscencia y de infección, complicaciones no despreciables en este tipo de cirugía. Por encima de la fascia de Camper existe un sistema de anastomosis en el que los vasos transcurren de forma tangencial. Se debe conservar un grosor del tejido subcutáneo de al menos 1 cm para preservar estas anastomosis. Esto no altera la radicalidad oncológica, ya que como se mencionó, no se localizan ganglios linfáticos entre la piel y la fascia superficial.

La disección del triángulo de Scarpa sigue un procedimiento de tres pasos: desarrollo del lados del triángulo, desarrollo de los ángulos y disección de la fosa oval. El procedimiento quirúrgico comienza desde el ligamento inguinal para desarrollar los lados y avanza desde el ápice para desarrollar los ángulos. El paso final es la disección del área central del triángulo de Scarpa, representado por la fosa oval.^{76,82-84}

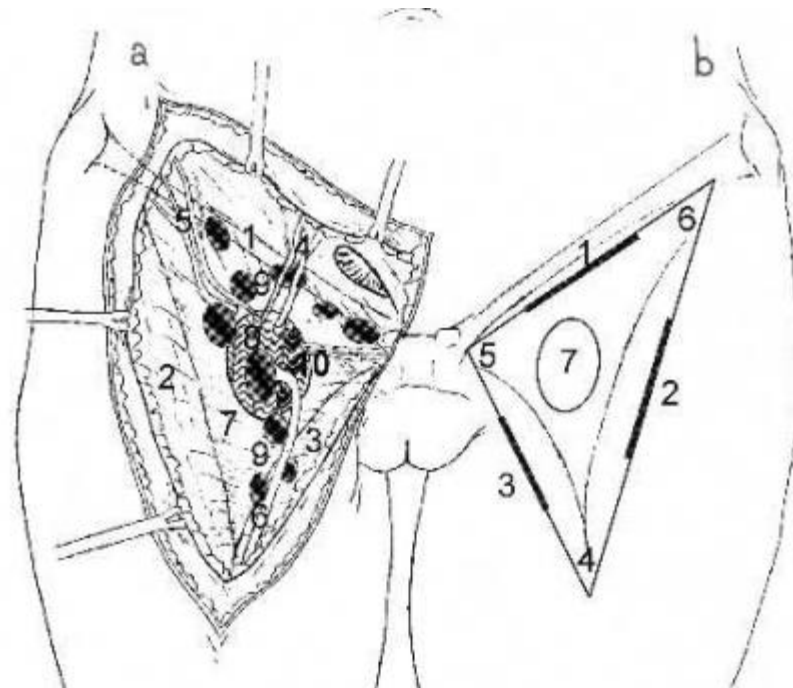


Figura 6 a) Estructuras anatómicas del Triángulo de Scarpa involucradas en la disección. 1: ligamento inguinal; 2: músculo sartorio; 3: músculo aductor largo; 4: vasos epigástricos superficiales; 5: vasos ilíacos circunflejos superficiales; 6: venas safenas; 7: fascia femoral; 8: lámina cribosa que cubre la fosa oval; 9: ganglios inguino-femorales superficiales; 10: ganglios femorales profundos debajo de la lámina cribosa. **b)** Límites de la disección, se sigue el procedimiento en tres pasos; 1-3: disección de los laterales, 4-6: disección de los ángulos, 7: disección de la fosa oval.

Fuente: Micheletti L, Bogliatto F, Massobrio M. Groin lymphadenectomy with preservation of femoral fascia: total inguinofemoral node dissection for treatment of vulvar carcinoma. World J Surg 2005; 29: 1268–76.

Dissección del territorio ganglionar superficial: La incisión de los planos cutáneo y subcutáneo debe ser vertical, hasta franquear la fascia de Camper, penetrando en el tejido celular-linfático del triángulo de Scarpa. Mediante palpación, se localiza el borde lateral del músculo aductor largo, el borde medial del músculo sartorio y la arteria femoral. Se debe localizar y preservar la vena safena interna, así como la vena safena accesoria (si existe), para minimizar el riesgo de celulitis, dehiscencia y linfedema.^{80,81}

En los ganglios superficiales, se distingue el grupo medial próximo al pubis y el grupo lateral centrado por el cayado de la vena safena. El grupo medial es el primer relevo ganglionar y contiene varios ganglios centinela. El ganglio superficial más lateral se encuentra por dentro del borde medial del músculo sartorio y por dentro del pedículo circunflejo, constituyendo el límite lateral de la disección. Estos elementos anatómicos se deben localizar y conservar para guiar la disección quirúrgica en vistas a reducir la morbilidad. El borde lateral de la fascia del músculo aductor largo, debe conservarse y marca el límite medial de la disección. Los límites superior e inferior son los del triángulo de Scarpa. Se realiza la extirpación de los ganglios inguinales superficiales alrededor del cayado de la vena safena interna y en los territorios medios inferiores y superiores.

Dissección del territorio inguinal profundo: Se utiliza como referencia el borde medial de la vena safena con su cayado que atraviesa la fascia cribiforme y permite mediante palpación localizar la fosa oval. Su límite superior, lateral e inferior es el ligamento falciforme y medial el aductor largo con su fascia. Se realiza su apertura, se separa la vena femoral para evitar una lesión vascular. Esta incisión continúa hasta el ligamento inguinal, por debajo del cual puede encontrarse el ganglio de Cloquet. Una vez se ha realizado esta maniobra, se procederá a la extirpación del grupo ganglionar profundo, es decir, la linfadenectomía femoral medial. Se disecan inicialmente los ganglios en la parte inferior del ligamento falciforme. A continuación todo el tejido celulo-linfático hasta el plano de la fascia del músculo pectíneo en profundidad. Al final del procedimiento, se incide la fascia cribiforme en el sentido craneocaudal a lo largo del músculo aductor largo. Se respeta la fascia femoral que recubre el triángulo de Scarpa, el ligamento falciforme por abajo y el ligamento inguinal por arriba. No se disecan el borde externo de la vena femoral ni la arteria homóloga.

Se aconseja el cierre en dos planos de la herida quirúrgica, realizando 3 a 5 puntos de colchonero vertical aproximando primero el espacio muerto con puntos separados y después la piel con puntos verticales de colchonero o sutura subcuticular. Se colocan drenajes aspirativos.

1.9.3 EVALUACIÓN ANATOMO-PATÓLOGICA GANGLIONAR.

La afectación del espacio linfovascular es el principal marcador de mal pronóstico y mayor tasa de recurrencia local.^{55, 85} En los casos de intervenciones quirúrgicas con linfadenectomía, cada ganglio linfático debe examinarse histológicamente. El informe debe registrar el número total de ganglios metastásicos, la presencia o ausencia de extensión extraganglionar, si está involucrado más del 50% de cualquier ganglio y tamaño de metástasis (< 5 mm o ≥ 5 mm, células tumorales aisladas ($\leq 0,2$ mm)^{2,43,85} La European Society of Gynaecological Oncology (ESGO) en su última guía recomienda utilizar la clasificación TNM porque refleja con mayor precisión el estado ganglionar.

1.9.4 INDICACIONES DE LA LINFADENECTOMÍA

La evaluación ganglionar no está recomendada en estadios FIGO IA ya que las probabilidades de que haya compromiso ganglionar metastásico se reducen a menos del 1%.

La evaluación y tratamiento inguinal debe realizarse para tumores FIGO IB o superiores, en los cuales la infiltración tumoral es > 1 mm. En este grupo, el riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos inguino-femorales es $\geq 8\%$.⁸⁶

Se debe tener en cuenta la localización del tumor en relación a la línea media, clasificándose respecto a la anterior en laterales o centrales. Aquellos ubicados a > 2 cm se consideran laterales y ≤ 2 cm centrales. Los primeros tienen indicación de evaluación ganglionar ipsilateral, ya sea con linfadenectomía inguino-femoral o BSGC, -se desarrollará sobre esta técnica en otro apartado- y en los casos de lesiones centrales la evaluación debe ser bilateral.

Actualmente la linfadenectomía inguino-femoral sigue siendo el procedimiento quirúrgico recomendado en la enfermedad localmente avanzada (T2 > 4 cm y T3 irreseccable por imposibilidad de conservación visceral), alta sospecha clínica de afectación ganglionar, positividad ganglionar histológica demostrada, fallo en la detección del GC o ante la ausencia de disponibilidad y experiencia para la realización de la técnica de BSGC.

1.9.5 COMPLICACIONES DE LA LINFADENECTOMÍA E IMPLICANCIAS EN LA CALIDAD DE VIDA

Las complicaciones de la linfadenectomía inguinal son frecuentes, suceden en más del 70% de los casos. Están representadas esencialmente por las dehiscencias cicatrizales (17-30%), los linfedemas precoces (30-40%), las sobreinfecciones locales con celulitis (25-40%) y

linfoceles (60%). En el Cuadro 1 se presenta un resumen de las complicaciones registradas por diferentes autores.⁸³

	DEHISCENCIA	LINFEDEMA	CELULITIS	LINFOCELE	COMENTARIOS
ZHANG (2000)	38%	70%	39%	-	Sin preservación de vena safena
GOULD (2001)	19%	4%	35%	13%	Precozes (menos de 30 días)
	3%	29%	22%	5%	Tardías (más de 30 días)
	24%	34%	57%	8%	Total
ROUZIER (2003)	29%	37%	25%	-	-
MICHELETTI (2005)	14%	14%	6%	9%	-
DARDARIAN (2006)	0%	11%	0%	0%	Safena conservada
	25%	38,7%	45%	0%	Safena ligada
CARLSON (2008)	13-40%	63,5%	35%	-	-

Cuadro 1. Técnica del vaciamiento ganglionar inguinal para los cánceres de vulva. *Fuente: Gertych, W., & Mathevet, P. (2013). EMC-Ginecología-Obstetricia, 49(2), 1-8.*

El linfedema tardío es la complicación más temible. Es una fuente potencial de incapacidad motora y funcional. Conlleva complicaciones infecciosas del miembro inferior como linfangitis, celulitis y, con menos frecuencia, erisipelas.

Los linfoceles, por su parte, constituyen una de las complicaciones tardías más frecuentes, con una incidencia que puede alcanzar el 60%.⁸⁷ La sintomatología es variada y puede ir desde una simple prominencia hasta una colección dolorosa y compresiva. Todas estas situaciones provocan una morbilidad significativa de la paciente, requiriendo largas estancias hospitalarias y elevando los costos médicos. El dolor crónico, las dificultades en las actividades de la vida diaria y los impedimentos para la deambulaci3n son algunas de las consecuencias de esta entidad. Adem3s produce un contundente impacto en la auto-imagen, con distorsi3n de la misma, dificultades psicol3gicas, depresi3n, miedo, baja autoestima y p3rdida de confianza.

En el transcurso de los últimos 10 años se han propuesto cambios en las técnicas quirúrgicas con el fin de minimizar la agresividad y morbilidad relacionada con la linfadenectomía inguinal procurando lograr la identificación del GC.

1.10 ESTADIFICACIÓN

El fin de la estadificación es poder unificar un lenguaje común y estandarizado para determinar el pronóstico teniendo un conocimiento preciso de la extensión de la enfermedad y así poder orientar la actitud terapéutica de las pacientes de manera uniforme.

El sistema de estadificación más utilizado para el cáncer de vulva es el definido por la FIGO, también puede rotularse según la clasificación TNM, que es utilizado tanto por la American Joint Committee on Cancer (AJCC) como por la International Union Against Cancer (UICC) basándose sobre la extensión tumoral (T), propagación a ganglios linfáticos (N) y presencia de metástasis a distancia (M).

El primer sistema de estadificación FIGO para el cáncer de vulva se introdujo en 1969 focalizado en una evaluación clínica del tumor primario, los ganglios linfáticos regionales y una búsqueda limitada de metástasis a distancia. Décadas después, se demostró que el verdadero estado de los ganglios linfáticos solo se puede determinar histológicamente⁸⁹, introduciendo un sistema de estadificación quirúrgica. La estadificación FIGO fue revisada y modificada por última vez en 2009 asentando su sistema de estadificación en quirúrgico/patológico.

Cuadro 2. Estadificación FIGO 2009

Estadio FIGO	Descripción de los hallazgos
FIGO I	Tumor limitado a vulva o periné sin metástasis ganglionares
IA	Lesiones menores o iguales a 2 cm con invasión estromal menor o igual a 1,0 mm*
IB	Lesiones mayores a 2 cm o con invasión estromal mayor a 1,0 mm*
FIGO II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios negativos

FIGO III	Tumor de cualquier tamaño con o sin extensión a las estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, ano) con ganglios inguino-femorales positivos
IIIA	<ul style="list-style-type: none"> • Con 1 ganglio linfático metastásico (mayor o igual a 5 mm) o • Con 1-2 ganglios linfáticos metastásicos (menores a 5 mm)
IIIB	<ul style="list-style-type: none"> • Con 2 o más ganglios linfáticos metastásicos (mayores a 5 mm) o • Con 3 o más ganglios linfáticos metastásicos (menores a 5 mm)
IIIC	Con ganglios positivos con extensión extracapsular
FIGO IV	Tumor que invade otras estructuras regionales (2/3 superiores uretra, 2/3 superiores vagina), o a distancia
IVA	<p>Tumor invade cualquiera de las siguientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mucosa de uretra superior, mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o está fijo a hueso pélvico o • Ganglios inguino-femorales fijos o ulcerados
IVB	Cualquier metástasis a distancia incluyendo ganglios linfáticos pélvicos

*Carcinoma superficial o tempranamente invasor (ISSVD y ISGP), se ajusta a TNM T1a y FIGO IA.

Cuadro 3. Estadificación TNM de la Union for International Cancer Control (UICC) 8th edition 2016

TUMOR PRIMARIO (T)	
Tx	No se puede evaluar el tumor primario
T0	No evidencia de tumor primario
T1	<p>Tumor limitado a la vulva y/o periné*</p> <ul style="list-style-type: none"> • T1a: lesiones menores o iguales a 2 cm de diámetro localizada en vulva y/o periné y con invasión estromal menor o igual a 1,0 mm. • T1b: lesiones > 2 cm de diámetro o de cualquier tamaño con invasión estromal mayor a 1,0 mm localizadas en vulva y/o periné.
T2	Lesiones de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (1/3 distal de uretra, 1/3 distal de vagina, afectación anal).
T3	Tumores de cualquier tamaño que infiltran alguna de estas estructuras: 2/3 proximales de uretra, 2/3 proximales de vagina, mucosa vesical, mucosa rectal o fijado al hueso pélvico.

GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales
N1	<ul style="list-style-type: none"> • N1a: Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos menores de 5 mm*¹ • N1b: Metástasis en un ganglio linfático mayores o iguales de 5 mm
N2	<ul style="list-style-type: none"> • N2a: Metástasis en 3 o más ganglios linfáticos mayor de 5 mm*¹ • N2b: Metástasis en 2 o más ganglios linfáticos mayor o igual de 5 mm • N2c: Metástasis en ganglio/s linfático/s con extensión extracapsular
N3	Ganglios linfáticos inguino-femorales fijos o ulcerados
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)	
M0	No hay metástasis
M1	Metástasis a distancia (incluyendo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos)* ²

Las lesiones multifocales deben designarse como tales. La lesión más grande o la lesión con mayor profundidad de invasión será la lesión identificada para abordar el estadio pT.

*¹ Incluye micrometástasis, N1mi y N2mi. Se debe registrar el sitio, el tamaño y la lateralidad de las metástasis en los ganglios linfáticos.

*² Los ganglios linfáticos ilíacos internos, ilíacos externos e ilíacos comunes se consideran metástasis a distancia.

Cuadro 4. Estadificación FIGO y sus correspondencias en el TNM (UICC)

FIGO	T	N	M
Estadio I	T1-T2	N0	M0
Estadio IA	T1	N0	M0
Estadio IB	T2	N0	M0
Estadio II	T3	N0	M0
Estadio IIIA	T1-T3	N1	M0
Estadio IIIB	T1-T3	N2	M0
Estadio IIIC	T1-T3	N3	M0
Estadio IVA	Cualquier T	N4	M0
Estadio IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1

2- GANGLIO CENTINELA

2.1 CONCEPTO

El GC es definido como el primer ganglio que recibe el drenaje linfático desde el tumor. En el cáncer de vulva sólo entre el 10 y el 15% de las pacientes con lesiones T1 o T2 desarrollan metástasis inguinales, por lo que entre el 85 y el 90% de las pacientes sometidas a linfadenectomía sistemática están expuestas a corto y largo plazo a las comorbilidades asociadas con este procedimiento, sin recibir ningún beneficio clínico.⁸⁹

El concepto de GC tiene su origen en el año 1977. Cabanas realizó linfangiogramas en pacientes con diagnóstico de cáncer de pene y demostró la existencia de un centro ganglionar específico, describió que este parecía ser el sitio principal de metástasis.⁹⁰ Continuando sus estudios, en 1992, Morton propone el concepto de BSGC como alternativa a la linfadenectomía regional electiva en mujeres con melanoma cutáneo temprano.⁹¹ Esta técnica se ha desarrollado y estudiado ampliamente en el campo de la oncología, demostrando su capacidad de detectar metástasis ganglionares, estadificar el estado ganglionar correctamente, reducir la morbilidad y aportar un estudio intraoperatorio para la estrategia terapéutica del tumor.

El tratamiento del cáncer vulvar y su abordaje quirúrgico ha padecido una evolución lenta. Desde la linfadenectomía en bloque descrita por Way en 1960 hasta la aparición del concepto de GC aplicado a la vulva han pasado casi cinco décadas. Los primeros reportes del uso de la biopsia del GC datan del 1994 y 1995, por Levenback que mediante la tinción con azul de isosulfán en un pequeño grupo de pacientes^{92,93} estimuló la ejecución de un estudio multicéntrico europeo encabezado por Ansink en 1999. Este consiguió reunir 51 casos, pero su porcentaje de detección del centinela del 56% y un VPN del 95%, arrojó resultados poco alentadores.⁹⁴ Sin embargo, en años posteriores nuevamente Levenback (2001) en una serie de 52 pacientes correspondientes a 6 años de estudio, mostró resultados más prometedores con una efectividad de identificación del 88% y un VPN 97% (2 falsos negativos).⁷⁷ Tres factores se asociaron con la imposibilidad de reconocer los ganglios linfáticos centinela: el tipo de biopsia previa (prefiriendo la biopsia tipo punch a la escisión con bisturí), la ubicación del tumor primario y el grado de experiencia clínica con el procedimiento. Se hizo hincapié en que durante los primeros 2 años del estudio, el GC no se identificó con éxito en 4 de 25 (16%)

pacientes, lo que sugiere la existencia de una curva de aprendizaje. Contemporáneos de Levenback, De Cesare (1996)⁹⁵, De Cicco (2000), Hullu (2000) y Sideri (2000) incorporaron la marcación con tecnecio 99 (Tc99) preoperatoria y el rastreo intraoperatorio para la identificación del GC. De Cicco alcanzó el 100% de detección en 37 pacientes utilizando solo Tc99 disecando 55 ingles sin falsos negativos.⁹⁶ Sideri, utilizando solamente el radiomarcador obtuvo una tasa de detección del 100%, con un VPN del 100% en 44 pacientes.⁹⁷

Hullu junto a Terada (2000), Moore (2003) y Puig-Tintore (2003) innovaron aplicando la ultraestadificación ganglionar, que implica la realización de cortes seriados del ganglio junto a la aplicación de técnicas de IHQ con pancitoqueratinas (pan-CK): AE1/AE3 en el análisis anatómo-patológico del GC cuyo examen de rutina con tinción hematoxilina/eosina (H/E) es negativo.⁹⁸⁻¹⁰¹ Esta nueva técnica incrementa la capacidad de detectar depósitos tumorales de bajo volumen que pasan inadvertidos con las técnicas rutinarias. Rob unos años más tarde, en 2007, con el uso combinado de radiocoloide Tc99 y colorante azul detectó más GC que el colorante azul solo. Con el primer grupo la detección específica por paciente y la tasa de falsos negativos fue del 100% y del 0% respectivamente, en comparación con el 69% (11/16 casos) y el 6% (1/16) del grupo que utilizó el colorante solo.¹⁰² En 2008 Hamps realizó un estudio más ambicioso con 127 pacientes encontrando una tasa de identificación de casi el 100% (125 de 127 pacientes) y tres GC falsos negativos (7,7%). Una explicación a esta tasa tan elevada, podría ser la inclusión de pacientes con carcinoma vulvar T3 (40 y 56 mm) y multifocales.¹⁰³ Lo que indicaba que tumores con estas características podrían ser menos adecuados para la BSGC.

Hasta ese entonces, este procedimiento se perfilaba como una técnica muy prometedora en el cáncer de vulva estadio temprano con altas tasas de identificación y bajas tasas de falsos negativos, especialmente con la técnica combinada y la introducción de la ultraestadificación. Para demostrar fehacientemente la seguridad y utilidad clínica se llevó a cabo un ensayo clínico en el que las pacientes con GC negativo fueron aleatorizadas entre observación y linfadenectomía inguino-femoral. Con este objetivo, dentro de las experiencias internacionales de indicación del método del GC para dictar conducta, surge el estudio multicéntrico observacional GROINSS-V (Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer) publicado por Van der Zee y col. en 2008. El mismo, enroló entre los años 2000 y 2006, 403 pacientes con diagnóstico de carcinoma de células escamosas (T1 y T2 hasta 4 cm) sin ganglios clínicamente positivos. Las metas de este estudio fueron investigar la seguridad de omitir la linfadenectomía inguino-femoral en pacientes con un GC negativo y

comparar la morbilidad a corto y largo plazo entre la BSGC y la linfadenectomía inguino-femoral realizada en pacientes con un GC positivo. El procedimiento se realizó con la técnica combinada (trazador radiactivo y colorante azul). En el estudio anatómico-patológico se utilizó tinción H/E, si esta resultaba negativa se realizaba ultraestadificación con técnicas de IHQ. Cuando el GC resultó negativo, no se siguió ningún tratamiento adicional y las pacientes fueron citadas para seguimiento cada 2 meses durante los primeros 2 años después del tratamiento. En caso contrario, si se identificó enfermedad metastásica, se realizó una linfadenectomía inguino-femoral. En 127 (31,5%) de 403 pacientes, la patología mostró un GC metastásico y, por tanto, un total de 276 (68,5%) pacientes fueron elegibles para el estudio observacional. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 35 meses. En 8 de 276 pacientes, se observaron recurrencias en la ingle después de un procedimiento de GC negativo (dos paciente presentaban enfermedad multifocal). La tasa de recurrencia inguinal después de 2 años fue del 3% (IC del 95%, 1% al 6%) para todas las pacientes y del 2,3% (IC del 95%, del 1,0% al 5,0%) para las pacientes con enfermedad unifocal. La mediana del tiempo hasta la recurrencia inguinal fue de 12 meses (rango 5 a 16 meses). La mediana de la estancia hospitalaria para las pacientes después de la BSGC fue de 8,4 días en comparación con 13,7 días para las mujeres que se sometieron a una linfadenectomía inguino-femoral ($p < 0,0001$). Tanto la morbilidad a corto como a largo plazo fueron menos frecuentes en las pacientes que se sometieron a la BSGC. Se observó linfedema en el 1,9% después del BSGC y en el 25,2% después de una linfadenectomía ($p < 0,001$). Para la erisipela recurrente, los porcentajes fueron 0,4 y 16,2%, respectivamente ($p < 0,001$).

La baja tasa de recurrencia inguinal del 2,3 %, es comparable con la descrita en la literatura de las pacientes sometidas a la cirugía tradicional que varía entre 1 y 10%.¹⁰⁴ La excelente tasa de supervivencia específica de la enfermedad del 97% a los 3 años en pacientes con GC negativo sugiere que el procedimiento realizado por un equipo multidisciplinario de calidad controlada es una alternativa segura a la electiva linfadenectomía inguino-femoral para pacientes seleccionadas con cáncer de vulva. Por lo tanto este procedimiento debe formar parte del tratamiento estándar. En este mismo sentido, un panel de expertos de la International Sentinel Node Society en 2009 coincidió con los hallazgos del GROINSS-V considerando válida la técnica.¹⁰⁵

Años más tarde, en 2012 GOG publicó los resultados de un importante estudio multicéntrico cuyo principal objetivo fue demostrar la seguridad de la BSGC como reemplazo de la linfadenectomía inguino-femoral. Este estudio conocido como GOG-173 fue un análisis

prospectivo observacional que incluyó 452 mujeres con carcinoma de células escamosas de la vulva con un tamaño del tumor ≥ 2 cm y ≤ 6 cm y una profundidad de invasión de al menos 1 mm. La sensibilidad de detección fue del 92% (418 de 452 pacientes). La incidencia de metástasis en los ganglios linfáticos fue del 31,6% (132 de 418 pacientes) con un VPN del 96,3%. De las 132 mujeres con ganglios positivos, 11 tuvieron resultados falsos negativos en la BSGC (8,3%), 7 de estos corresponden a tumores mayores de 4 cm. Para los tumores menores de este tamaño la tasa de falsos negativos fue del 2%. Cabe destacar que no fue criterio de inclusión solo la participación de cirujanos avezados en la técnica, de haber sido una tarea exclusiva de expertos, quizás la tasa de falsos negativos podría haber sido menor.¹⁰⁶

Años más tarde, en 2016, se publicó el estudio prospectivo internacional observacional más grande sobre el seguimiento de las pacientes participantes del GROINSS-V con el fin de evaluar las tasas de recurrencia y supervivencia. La mediana de seguimiento fue de 105 meses. La tasa de recurrencia local total fue de 27,2% a los 5 años y 39,5% a los 10 años. Para las pacientes con GC negativo 24,6% y 36,4% respectivamente y aquellas con GC positivos, 33,2% y 46,4% respectivamente. La tasa de recurrencia aislada de la ingle fue del 2,5% para pacientes con GC negativos y del 8% para positivos a los 5 años. La supervivencia específica de la enfermedad a 10 años fue del 91% para pacientes con GC negativos en comparación con el 65% para pacientes positivos. El estudio prospectivo reveló que, a largo plazo, una proporción significativa de pacientes presentó una recidiva local, independientemente del estado del GC y que estas pueden ocurrir incluso mucho tiempo después del tratamiento primario. Además demostró muy buenas tasas de supervivencia y baja tasa de recurrencia inguinal en las pacientes con GC negativos en las que se había omitido la linfadenectomía.¹⁰⁷⁻

¹¹⁰ Los resultados de estos estudios le otorgaron gran validez a la técnica y proporcionaron evidencia adecuada para afirmar que la BSGC es una alternativa razonable a la linfadenectomía inguinal femoral con un riesgo de recaída del 3% comparable con la descrita en la linfadenectomía clásica en pacientes seleccionadas con cáncer de vulva en estadio temprano realizado por un equipo multidisciplinario de calidad.

2.2 TÉCNICAS DE DETECCIÓN DEL GANGLIO CENTINELA

El concepto de la BSGC es aplicable al cáncer vulvar, ya que la localización del tumor es fácilmente accesible para la implementación de las distintas técnicas de detección, las cuales

han sufrido variaciones a través de la historia. Para identificar el GC es necesario inyectar una sustancia que posea la capacidad de migración por los canalículos linfáticos, marcando el primer ganglio de drenaje linfático del tumor. Clásicamente, se han utilizado dos tipos de marcadores: los colorantes vitales, los radiotrazadores y recientemente se han incorporado los colorantes fluorescentes. Los primeros colorantes utilizados fueron los colorantes vitales como el azul de isosulfán, también llamado azul patente, o el azul de metileno. El azul de metileno resulta ser el menos adecuado por presentar una baja retención en los vasos y ganglios linfáticos.⁹¹ El colorante más utilizado es el azul patente al 1%, se inyecta aproximadamente 4 cc de colorante peritumoral utilizando la técnica de inyección intradérmica en cuatro puntos a las 2, 5, 7 y 10 horas (1 cc en cada uno).⁴³



Figura 7 Inyección peritumoral del colorante.

Figura 8 Detección de canalículo linfático azul.

Fuente: De Hullu, J. A., & Van der Zee, A. G. J. (2006). *Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. Critical reviews in oncology/hematology.*

Luego de ser inyectado migra por los canalículos linfáticos hasta el primer ganglio de drenaje, coloreándolo en 10-15 minutos y con una duración transitoria de 30-60 minutos en el primer grupo ganglionar. Se recomienda que el procedimiento se realice antes de la escisión tumoral, para no interrumpir la red linfática. En órganos centrales, como la vulva, con drenajes linfáticos bilaterales, la técnica de identificación de ganglios centinela con colorantes vitales tiene un uso limitado, pudiendo tener bajas tasas de detección. Ansink y cols. en su estudio tuvieron una tasa de detección sólo del 56% (52/93 ingles) y observaron dos casos de falsos negativos.⁹⁴ En el mismo sentido, Levenback no logró aislar dos ganglios centinela considerándose una falla de detección. Ambos grupos utilizaron exclusivamente colorante.⁷⁷ Es importante tener en cuenta que se han descrito reacciones anafilácticas al azul patente. Se estima que existe una sensibilización a este producto en el 1,8% de la población. La mayoría

de las reacciones alérgicas son leves, se describen como de grado I (69 a 87%) y se presentan con urticaria, prurito, o exantema generalizado, hasta las formas más severas y más raras (1,1%) como edema pulmonar, hipotensión y shock.¹¹¹

Ante estos inconvenientes Decesare y cols. en 1997 publicaron la primera aplicación clínica de los radiotrazadores en cáncer vulvar, y desde entonces fueron validados en varios estudios.^{112,113} Los marcadores radiocoloides son proteínas marcadas con radiotrazadores. Estas tienen la capacidad de migrar al GC y pueden ser identificadas pre o intraoperatoriamente mediante linfogammagrafía dinámica y gamma-sonda respectivamente. El Tc99 es el radiotrazador más utilizado hasta el momento⁴³ se usa para marcar diferentes sustancias con capacidad de migración, utilizándose habitualmente: albúmina, coloide de sulfuro, antimonio trisulfide o fitato. Estas sustancias se diferencian básicamente en el tamaño de la partícula, que a la vez determina la velocidad de migración y el tiempo de permanencia de la misma en el ganglio. Partículas muy pequeñas, menos de 50 nm, migran rápidamente pero permanecen poco tiempo, por lo que pueden marcar ganglios secundarios, llevando a detectar falsos negativos o un número elevado de ganglios centinela. Partículas más grandes, de 200-1000 nm, tardan más en migrar permaneciendo más tiempo en el GC, identificando un menor número de ganglios, pero necesitando más tiempo de espera entre la inyección y la búsqueda del mismo.¹¹⁴ Al igual que los colorantes vitales, se recomiendan inyecciones intradérmicas de cuatro cuadrantes en tejido normal en los márgenes del tumor. El tiempo de inyección previo a la cirugía depende del tamaño del radiocoloide, pudiendo ser desde 30 minutos a 24 hs.

El uso de radiotrazadores permite la realización de técnicas de imagen prequirúrgica como la linfogammagrafía que identifica la región linfática donde drena el tumor, así como el número, orden de aparición y localización de los GC.⁸⁶ Cinco minutos después de la administración se debe realizar una linfogammagrafía dinámica donde se adquieren imágenes pélvicas planares de 15-30 minutos en proyecciones anteriores y posteriores. Luego, se toman imágenes estáticas anteriores y laterales que se obtienen a los 20-30 minutos (imágenes iniciales) y a los 60-120 minutos (imágenes tardías). Aunque la mayoría de los GC se identifican en los primeros minutos, se recomienda efectuar las imágenes tardías y realizar marcas cutáneas de la ubicación de los GC, en una o ambas ingles, que facilitan al cirujano su identificación al día siguiente. En caso de no objetivar excepcionalmente la migración en este periodo deben obtenerse imágenes más diferidas e incluso se recomienda la reinyección del trazador.

Como la interpretación de la linfogammagrafía plana se ve obstaculizada por la ausencia de

puntos de referencia anatómicos en la imagen gammagráfica se comenzó a utilizar imágenes híbridas que combinan la tomografía por emisión de fotón único (SPECT, por las siglas en inglés de Single Photon Emission Computed Tomography) con la TC.¹¹⁵ Complementa imágenes funcionales y anatómicas permitiendo observar con mayor definición el tejido que capta el radiofármaco, al excluir la presencia inespecífica del compuesto marcado en estructuras fisiológicas, como los vasos, el sistema urinario y el tracto gastrointestinal, lo cual incide en un aumento de la especificidad en el diagnóstico. Estas capturas proporcionan al médico reconstrucciones tridimensionales de la anatomía de la paciente con una elevada resolución espacial, ofreciendo una localización exacta del GC y logrando así, una considerable reducción del tiempo quirúrgico con menores tasas de falsos negativos.¹¹⁶⁻¹¹⁹ Diversos estudios han reportado una sensibilidad del método del 80-90%.¹²⁰



Figura 9. Mapeo preoperatorio del GC. A) linfogammagrafía que muestra el punto de inyección y un GC en la ingle izquierda. B-E) imágenes de SPECT/TC fusionadas que muestran la posición del GC en relación con la anatomía de la paciente. *Fuente: Verbeek, F. P., Tummers, Q. R., Rietbergen, D. D., Peters, A. A., Schaafsma, B. E., van de Velde, C. J., & Vahrmeijer, A. L. (2015). Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer using combined radioactive and fluorescence guidance. International Journal of Gynecologic Cancer, 25(6).*

La detección intraoperatoria se realiza mediante una sonda gamma que permite detectar la radiactividad, reconociéndose al GC como aquel que presenta una radiactividad cinco veces superior a la normal. Aunque no es imprescindible para la realización de la técnica, es muy recomendable la asistencia en el quirófano de un médico nuclear con experiencia y, de ser posible, específicamente aquel que se haya encargado de la inyección del radiotrazador.



Figura 10. Imagen de detección de ganglio centinela con sonda gamma. Fuente: De Hullu, J. A., & Van der Zee, A. G. J. (2006). *Surgery and radiotherapy in vulvar cancer. Critical reviews in oncology/hematology*.

Diferentes estudios han evaluado las tasas de detección del GC en el cáncer de vulva utilizando colorantes vitales, radiotrazadores, o una combinación de ambos. A partir de la apreciación de los mismos, se puede observar que las tasas de detección (TD) del GC no son muy altas en el caso del colorante solo TD 68.7% (IC 95% 63,1-74), caso contrario si lo fue con la utilización individual del Tc99, TD 94% (IC 95% 90,5-96,4). No obstante, se obtuvieron mejores resultados con la aplicación de una modalidad combinada (Tc99 y colorante azul), cuya tasa de detección es de 97,7 (IC 95% 96,6-98,5).^{113, 121}

Cuadro 5. Tasas de detección del GC en cáncer vulvar utilizando las diferentes técnicas.

ESTUDIO	TC99	COLORANTE AZUL	AMBOS
<i>Achimas-Cadariu (2009)</i>	-	-	43/46 (94%)
<i>Basta (2005)</i>	38/39 (95%)	32/39 (82%)	38/39 (97%)
<i>de Cicco (2000)</i>	37/37 (100%)	-	-
<i>de Hullu (2000)</i>	-	35/59 (60%)	59/59 (100%)
<i>HAMPL (2008)</i>	119/127 (94%)	80/127 (63%)	125/127 (98%)
<i>Hauspy (2007)</i>	-	-	39/41 (95%)
<i>Levenback (2001)</i>	-	46/52 (88%)	-
<i>Martinez-Palones (2006)</i>	-	-	27/28 (96%)

<i>Merisio (2005)</i>	20/20 (100%)	-	-
<i>Moore (2008)</i>	-	-	35/36 (98%)
<i>Radziszewski (2010)</i>	-	-	56/62 (90%)
<i>Terada (2006)</i>	-	-	21/21 (100%)
<i>Van der Zee (2008)</i>	-	-	403/403 (100%)
<i>Vidal-Sicart (2007)</i>	-	-	49/50 (98%)
TASAS COMBINADAS	94%	68,7%	97,7%
IC 95%	90,5-96	63,1-74	96,6-98,5

Fuente: Meads, C., Sutton, A. J., Rosenthal, A. N., Malysiak, S., Kowalska, M., Zapalska, A., & Sundar, S. (2014). Sentinel lymph node biopsy in vulval cancer: systematic review and meta-analysis. British journal of cancer, 110(12), 2837-2846.

En los últimos años, con la incorporación de los colorantes fluorescentes en el campo de la oncología surgió el verde indocianina (ICG-indocyanine green) como un interesante agente óptico utilizado para el mapeo linfático intraoperatorio en cáncer de vulva. Se trata de un tinte de tricarbocianina altamente soluble en agua que presenta fluorescencia en el espectro del infrarrojo cercano. Hasta el momento, es el único colorante fluorescente aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) pudiéndose administrar por vía intravenosa o local según la patología y la indicación. Este colorante tras ser inyectado peritumoralmente, de forma similar que los anteriores, muestra fluorescencia al aplicar una luz con una longitud de onda de 700-900 nm cercana al espectro infrarrojo, por lo tanto no visible al ojo humano, y consecuentemente no altera el campo quirúrgico. Para visualizar la fluorescencia es necesario un sistema de imagen capaz de detectarlo y hacerlo visible al ojo humano. Tras la inyección del colorante, se visualizan fluorescentes tanto los canalículos como los GC.



Figura 11. Detección del GC con ICG. Se muestra la imagen de color (izquierda), la imagen de fluorescencia (medio) y una superposición de pseudocolor de la señal (derecha). Fuente: Crane, L. M. A., Themelis, G., Arts, H. J. G., Buddingh, K. T., Brouwers, A. H., Ntziachristos, V., & Van Der Zee, A. G. J. (2011). *Intraoperative near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer: first clinical results. Gynecologic oncology*, 120(2), 291-295.

Como ventajas se menciona que el procedimiento de BSGC podría constar de un solo paso, evitando la inyección preoperatoria de un radiocoloide y la linfogramagrafía. Además tiene capacidad para evitar la radiactividad y provoca casi nulas reacciones alérgicas. Como principal limitación presenta baja profundidad de penetración de los rayos infrarrojos cercanos, no superando los 5 mm en el tejido adiposo, lo que dificulta la detección por fluorescencia transcutánea en pacientes con un IMC mayor de 25kg/m^2 y la necesidad de una cámara de fluorescencia intraoperatoria, muy difícil de adquirir dadas las restricciones económicas de los países en desarrollo.^{122,123}

Hoy en día existe una tendencia al uso de un trazador híbrido, ICG-Tc99-nanocoloide, que combina guía radiactiva y fluorescente en una sola inyección. Las tasas de detección de GC basadas en fluorescencia intraoperatoria sola oscilan en diferentes estudios entre 75-100%, y combinada con el radiotrazador son del 100%.^{124,125} Los estudios que han obtenido como hallazgo menores tasas, se justifican en la limitación antes mencionada del ICG ante el IMC alto, recomendando el uso concomitante de Tc-99 como la guía radiactiva por tener una profundidad de penetración mucho mayor. De esta manera, el ICG-Tc99-nanocoloide se perfila como un radiotrazador prometedor para la identificación del GC.¹²⁶

2.3 VALORACIÓN PATOLÓGICA DEL GANGLIO CENTINELA

El estudio anatómo-patológico del GC se puede realizar de forma intraoperatoria y diferida. Las técnicas convencionales para el análisis intraoperatorio son el estudio de cortes por congelación para examen microscópico y la realización de extensiones citológicas mediante

improntas con tinción tradicional de H/E que se complementan con técnica de IHQ, técnica óptima pero no disponible en todos los centros médicos. El examen intraoperatorio ofrece la posibilidad de modificar el tratamiento evitando un segundo tiempo quirúrgico en caso de positividad ganglionar. Consiste en realizar una seriación macroscópica mediante cortes de la muestra en bloques de 3 mm³⁹, se deben tomar al menos dos secciones separadas por 40 µm de cada bloque y examinarlas con tinción H/E, para determinar si contienen células tumorales. Los reportes acerca de la sensibilidad de la técnica son variables entre 50-88,5% lo cual es considerado insuficiente dada la alta mortalidad por recurrencia inguinal en caso de un falso negativo.^{98, 127, 128} En un sub-análisis del GOG-173 se determinó que 23% de los ganglios centinelas positivos no fueron detectados con H/E y en GROINSS-V 41% de los centinelas positivos por micrometástasis no fueron detectados por H/E.¹²⁹ En este contexto surge el concepto de enfermedad tumoral de bajo volumen que incluye tanto a las micrometástasis (MM) como a las células tumorales aisladas (ITCs). Ambas definiciones fueron adoptadas de los criterios de la AJCC para el cáncer de mama, dado que no existe una definición de micrometástasis en el cáncer vulvar.¹³⁰⁻¹³² Por ende se denomina la macrometástasis como depósitos tumorales ganglionares de más de 2 mm, la micrometástasis como depósitos tumorales menores de 2 mm pero mayores de 0,2 mm y las células tumorales aisladas como depósitos tumorales menores de 0,2 mm. La importancia de detección de la enfermedad de pequeño volumen radica en el impacto en sobrevida en caso de no tratamiento; se han reportado recurrencias ganglionares inguinales de casi 20 veces más (HR: 19,6 (IC del 95%: 2,3–171) en pacientes con micrometástasis en los centinelas en comparación con aquellas que no las tenían.^{99,104,133-136} A su vez existe una clara relación entre el tamaño de la metástasis del centinela y la posibilidad de compromiso del resto de ganglios inguinales: 4,2% de riesgo de compromiso para aquellos centinelas con ITCS y hasta 62,5% en metástasis de hasta 10 mm. La SLE también tiene una relación directa con el tamaño de la metástasis ganglionar siendo de 69,5% para mayor de 2 mm y de 94,4% para menor de ese tamaño. Lo que sugiere que no hay un umbral de enfermedad por debajo del cual se podría omitir de manera segura el tratamiento adicional de una ingle positiva para el GC.¹³⁷

En consecuencia, fue sugerido entonces el rol de la ultraestadificación ganglionar diferida para la disminución de las tasas de falsos negativos mediante la detección de la enfermedad de pequeño volumen. Según reporte de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) 2017, este método facilita la identificación de células tumorales en un 5-15% de pacientes en las que las técnicas convencionales informaron ganglios negativos. Dicha técnica

implica la evaluación de más secciones de las que se examinan en una patología de rutina. No existe un protocolo estándar para el mismo, la ESGO determina que se deben utilizar secciones de al menos 200 μm , la mayoría de los estudios utilizan intervalos de 400 a 500 μm .

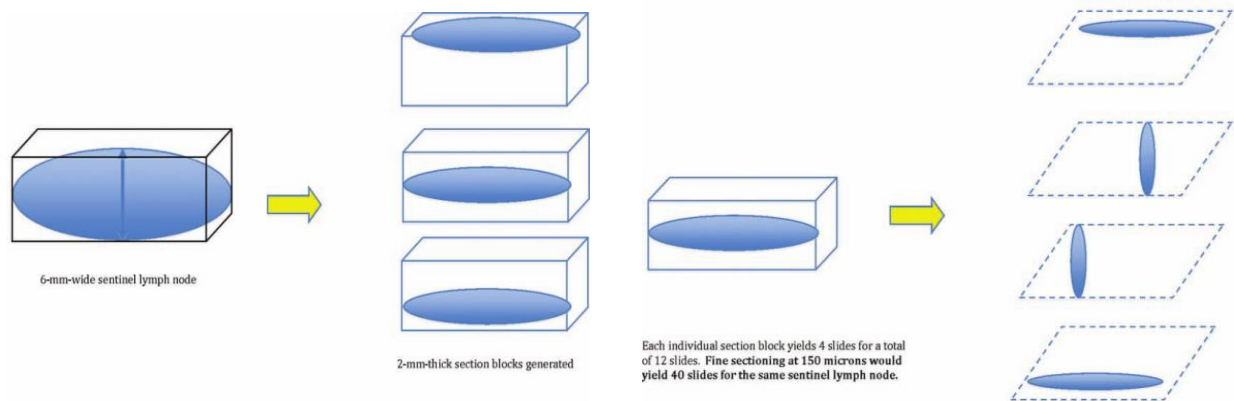


Figura 12. Representación esquemática de ultraestadificación ganglionar. Fuente: Jefferson, G. D., Sollaccio, D., Gomez Fernandez, C. R., & Civantos Jr, F. (2011). *Evaluation of immunohistochemical fine sectioning for sentinel lymph node biopsy in oral squamous cell carcinoma. Otolaryngology--Head and Neck Surgery, 144(2), 216-219.*

Se pueden distinguir tres niveles de ultraestadificación: histológica (impronta citológica, seriación macroscópica con H/E), IHQ pan-CK: AE1/AE3, PCR citoqueratinas específicas) y molecular (amplificación mRNA, one-step nucleic acid amplification: OSNA).^{138, 139} La técnica de análisis IHQ más utilizada en cáncer de vulva es la tinción con anticuerpos pan-CK AE1/AE3. Las citoqueratinas son proteínas filamentosas que forman el citoesqueleto de las células eucariotas. La pan-CK AE1/AE3 es un cóctel de citoqueratinas muy útil en la identificación de neoplasias de estirpe epitelial con alta sensibilidad diagnóstica.¹⁴⁰ Las células ganglionares en condiciones normales no expresan estas proteínas. Por ello la infiltración tumoral ganglionar puede ser diagnosticada por su expresión. Estas técnicas son caras, y por tanto no son costo-efectivas si se aplican en todos los ganglios resecados en una linfadenectomía completa. Pero en el caso del análisis de un número limitado de ganglios, como son los GC, resulta una técnica óptima, debido a la importancia pronóstica de la información obtenida. Una revisión sistemática reciente encontró que la BSGC con el examen patológico mediante ultraestadificación con IHQ logró una sensibilidad del 95% (IC 95% 92-98).¹¹³

Un enfoque aún más refinado es el uso de la biología molecular para detectar micrometástasis mediante el uso de la reacción en cadena de la polimerasa con transcripción inversa cuantitativa (qRT-PCR).¹⁴¹ Múltiples estudios destacan su elevada sensibilidad y especificidad diagnósticas, rapidez, automatización, coste/efectividad (todo en un mismo procedimiento con cuantificación de la carga tumoral en un tiempo aproximado de 30 minutos). Esta técnica ha sido validada y si se cuenta con los medios para llevar a cabo sirve como complemento útil para la evaluación precisa del estado de los ganglios linfáticos regionales.

2.4 INDICACIONES

Sobre la base de los ensayos GROINSS-V y GOG-173, la BSGC es actualmente el estándar de atención para pacientes en estadio temprano con tumor primario unifocal menor de 4 cm de diámetro, con más de 1 mm de profundidad de invasión del estroma, clínicamente en estadio N0 y sin antecedente de cirugía vulvar previa.

Los tumores laterales se diseminan principalmente a los ganglios linfáticos ipsilaterales, por lo que se realiza la BSGC homolateral. En el caso de positividad se debe completar la linfadenectomía homo y contralateral. En casos seleccionados de un GC único positivo de pequeño volumen, unilateral, cuyo diámetro tumoral es menor o igual a 2 cm, bien lateralizado y con profundidad menor o igual a 5 mm con examen inguinal contralateral clínicamente negativo puede omitirse la linfadenectomía contralateral y/o la radioterapia adyuvante.⁴³

Por el contrario, los tumores de la línea media deben tratarse con precaución y la evaluación ganglionar debe ser bilateral aunque la linfogammagrafía muestre GC unilaterales. Esto se justifica en la probabilidad creciente de flujo contralateral cuando las lesiones se acercan a los linfáticos dérmicos que pueden cruzar la línea media.^{86, 126} En un análisis del GOG-173, la BSGC mostró que había una frecuencia más alta de drenaje ganglionar bilateral a medida que la lesión se movía desde la posición lateral, lateralmente ambigua y hacia línea media (22, 58 y 70% respectivamente). En estos casos, del lado que se detecte el GC positivo se realiza la linfadenectomía. Si el GC se detecta sólo de forma unilateral, se recomienda linfadenectomía contralateral. En las pacientes que no se identifica un GC, se debe proceder a la linfadenectomía.

En casos de GC positivos con micrometástasis única (menor de 2 mm) está indicada la omisión de la linfadenectomía y debe realizarse radioterapia con quimioterapia concurrente.¹⁴²

Actualmente se encuentra en fase II el estudio GROINSS-V III a cargo de Oonk y cols. que evaluará a pacientes con macrometástasis y comparará la linfadenectomía versus la quimiorradioterapia con cisplatino semanal y una dosis elevada de radioterapia inguinal. Será un desafío científico discernir si la radioterapia de intensidad modulada (IMRT) con imágenes más precisas y un aumento de la dosis junto con la quimioterapia mejorarán el control regional local reemplazando a la tradicional linfadenectomía inguino-femoral.

2.5 FACTORES CRÍTICOS DE LA TÉCNICA DEL GANGLIO CENTINELA

Existen una serie de factores que se consideran críticos a la hora de implementar exitosamente la técnica de detección del GC⁸⁹:

Equipo de trabajo: al ser una técnica multidisciplinar requiere la colaboración de cirujanos, anatómo-patólogos y especialistas en medicina nuclear. Para prevenir la aparición de falsos negativos es necesario diseñar un correcto protocolo de trabajo y conseguir una estricta adherencia al mismo por todo el equipo. Se requiere, además, un control de calidad de cada etapa del procedimiento, incluyendo la administración del trazador radiactivo por el especialista en medicina nuclear, una cuidadosa interpretación de la linfogammagrafía, un cirujano con experiencia y un servicio de anatomía patológica experticia en la ultraestadificación de GC.

Selección de las pacientes: uno de los principales inconvenientes de la técnica del GC en el cáncer de vulva es la imposibilidad de utilización de la misma en pacientes con tamaños tumorales mayores a 4 cm y/o ganglios clínicamente positivos. El diámetro tumoral se relaciona con el porcentaje de metástasis ganglionares. Se han reportado ganglios positivos en el 5% de las pacientes con tumores menores a 1 cm y 15% para lesiones menores de 2 cm mientras que aquellas con tumores mayores a 3 cm tienen más de un 50% de posibilidad de presentar compromiso nodal. La técnica en estas pacientes muestra menores tasas de detección, sensibilidad y bajo valor predictivo negativo.

Curva de aprendizaje: el rendimiento de la técnica del GC está fuertemente asociado con la experiencia del cirujano y debe ser realizado por ginecólogos oncólogos. Levenback y cols. evaluaron el impacto de la curva de aprendizaje en las tasas de detección de BSGC y

encontraron una tasa de falla del 36% en los primeros dos años que disminuyó al 15% en los años siguientes. De Hullu consideró que en el cáncer de vulva la curva de aprendizaje debe ser de al menos 10 pacientes (con detección del GC en 15-20 ingles). Igualmente, Van der Zee determinó que son necesarios al menos 10 pacientes seguidos de linfadenectomía inguino-femoral sin falsos negativos y entre cinco y diez procedimientos al año para mantener la competencia, optimizar los resultados y la seguridad de la paciente. Esto sigue los criterios de inclusión del estudio GROINSS-V, que tuvo una baja tasa de recurrencia después de una BSGC negativa (2%), y en el que los centros debían haber completado al menos diez procedimientos exitosos antes de la inclusión al estudio.¹²¹ Para lograr las recomendaciones anteriores, dada la baja frecuencia de los cánceres vulvares, se requiere centralizar el tratamiento quirúrgico. Tradicionalmente ha sido precisa una validación individual de cada uno de los especialistas implicados en la técnica. Sin embargo, dado su carácter multidisciplinar, esta validación podría ser sustituida progresivamente por un proceso de aprendizaje supervisado en el contexto de un grupo con experiencia.

3- EXPERIENCIA SOBRE LA VALORACIÓN DEL ESTADO GANGLIONAR EN LOS ESTADIOS INICIALES DE CÁNCER DE VULVA EN EL HOSPITAL PROVINCIAL DEL CENTENARIO DE ROSARIO

Luego de haber desarrollado el manejo a lo largo de la historia hasta la actualidad del cáncer de vulva en sus estadios tempranos, haciendo principal hincapié en la valoración del estado ganglionar resulta de gran relevancia poder demostrar la experiencia en el Servicio de Ginecología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario.

DISEÑO: Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y de corte transversal.

OBJETIVO: Describir las características poblacionales, presentaciones clínicas, técnicas empleadas para la valoración del estado ganglionar, terapéuticas instauradas y seguimiento en pacientes con estadio iniciales de cáncer de vulva de la sección de Oncología Pelviana del Servicio de Ginecología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario.

MATERIALES Y MÉTODOS: El estudio realizado se basa en la revisión de historias clínicas de 4 pacientes con cáncer vulvar en estadio temprano archivadas en el Servicio de Ginecología (sección Oncológica Pelviana) del Hospital Provincial del Centenario de la ciudad de Rosario, Santa Fe, desde el año 2009 al 2021. En la tabla 1 se describen las principales características de la población en estudio.

Las variables analizadas fueron: edad, estadio tumoral según la clasificación de FIGO, tamaño tumoral, tipo histológico tumoral, antecedentes de patología del tracto genital inferior, tratamiento quirúrgico del tumor primario instaurado, abordaje ganglionar, días de internación, requerimiento de cuidados intensivos, transfusión sanguínea y recurrencia de la enfermedad.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes portadoras de cáncer de vulva en estadio temprano (FIGO I y II con tamaño tumoral menor o igual a 4 cm), sometidas a tratamiento quirúrgico.

TABLA 1 Características de la población en estudio.

CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE ESTUDIO		
EDAD (MEDIANA) 59 (RANGO 46-75)		
	TOTAL	%
GRUPO DE ESTUDIO	4	100
PRESENTACIÓN CLÍNICA		
PRURITO	4	100
TRATAMIENTO LOCAL PREVIO	2	50
FACTORES DE RIESGO		
ANTECEDENTE DE LESIONES INTRAEPITELIALES DE ALTO GRADO DEL TRACTO GENITAL INFERIOR	1	25
OBESIDAD (IMC MAYOR 30)	1	25
TABAQUISMO	1	25

RESULTADOS: Durante el periodo de tiempo analizado de 11 años (2009-2021) recibieron atención médica 11 pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva. De las cuales, 6 presentaron enfermedad localmente avanzada, 1 paciente enfermedad a distancia y solo 4 pacientes fueron estadio temprano y se incluyeron en este estudio.

La edad media de las pacientes fue de 59 años (46-75). Todas referían una historia de prurito vulvar de entre 6 meses y 1 año, la mitad de ellas refería tratamiento local previo con corticoides. El 75% de las pacientes presentaron factores de riesgo para la enfermedad. Una paciente presentaba una conización cervical previa hacía 9 años por H-SIL concomitante con tabaquismo de jerarquía (20 cigarrillos/día) y la paciente más añosa presentaba un IMC de 40.

Los estadios tumorales según la clasificación de la FIGO correspondieron en un 100% a IB. Histológicamente el 100% correspondieron a carcinomas escamosos. En cuanto a la localización del tumor fue en labios mayores en la totalidad de las pacientes, 3 de ellos de localización medial y 1 lateral.

La técnica quirúrgica más frecuentemente empleada fue la vulvectomía o hemivulvectomía

radical en el 75% de las pacientes y solo el 25% se abordó con escisión local radical. Ver tabla 2.

TABLA 2 Características clínicas, histológicas y tratamiento de las pacientes del estudio

ESTADIO FIGO		
I (IB) PROMEDIO TAMAÑO TUMORAL: 2.3 CM (RANGO 2-3)	4	100
LOCALIZACIÓN TUMORAL		
MEDIAL	3	75
LATERAL	1	25
HISTOLOGÍA		
CARCINOMA ESCAMOSO	4	100
TRATAMIENTO QUIRÚRGICO DEL TUMOR		
VULVECTOMIA RADICAL	2	50
HEMIVULVECTOMIA ANTERIOR RADICAL	1	25
ESCISIÓN LOCAL RADICAL	1	25
TRATAMIENTO DE LA INGLE		
LINFADENECTOMÍA INGUINOFEMORAL	2	50
BSGC	2	50

En cuanto la valoración del estado ganglionar, solo 2 de las 4 pacientes tenían indicación de BSGC. Las dos pacientes que se sometieron a linfadenectomía (LA) inguino-femoral fue a causa de una adenopatía inguinal de 1 cm por hallazgo clínico. En estas pacientes se disecaron 12 y 20 ganglios de ambas ingles - dado que se trataba de tumores con afección de la línea media- se realizó el estudio anatómo-patológico por diferido, a través de la técnica convencional de H/E en cortes de parafina, resultando todos ellos negativos-.

Aquellas 2 que tuvieron indicación de BSGC eran tumores unifocales, menores de 4cm, imagenológica y clínicamente ganglios inguinales negativos. En ambas pacientes se utilizó marcación con Tc99 y colorante azul. El radiomarcador se inyectó el día previo a la cirugía. La búsqueda intraquirófano se realizó con sonda gamma.

En una paciente se identificó 1 GC que no se le realizó el estudio histológico por congelación, se evaluó por diferido. Se procedió a completar el estudio inguinal con linfadenectomía inguino-femoral bilateral. El estudio anatómo-patológico con técnica convencional de H/E en cortes de parafina, informó todos los ganglios negativos.

En la otra paciente se identificaron 2 ganglios centinelas que se sometieron a estudio de congelación intraquirófano, ambos negativos por técnicas convencionales. Se realizó solo la BSGC en la ingle homolateral al tumor, dado que se trataba de una localización lateral.

En promedio, las pacientes cursaron 10 días de internación. Aquellas sometidas a linfadenectomía, en promedio 11 días (rango entre 7-20) y la única paciente con BSGC permaneció internada durante 5 días. Ninguna tuvo requerimiento de cuidados intensivos ni transfusiones sanguíneas.

En cuanto a complicaciones postquirúrgicas, una sola paciente sufrió infección de la zona de la incisión inguinal con requerimiento de antibioticoterapia endovenosa al mes post-linfadenectomía. Las tasas de complicaciones a largo plazo fueron mayores, el 75% (2/3) de las pacientes con linfadenectomía inguino-femoral presentaron linfedema en ambos miembros inferiores con la consecuente infección de partes blandas (una paciente a los 6 meses y otra los 8 meses post-quirúrgico). Ver tabla 3.

El seguimiento en promedio fue de 34 meses (rango de 6- 84 meses). Si bien una paciente solo tuvo controles 6 meses postquirúrgico, las restantes fueron adherentes y ninguna presentó recurrencia. Tres pacientes se encuentran actualmente libres de enfermedad.

TABLA 3 Tratamiento de pacientes con estadio temprano de cáncer de vulva en Hospital Provincial del Centenario (Rosario). Resultados y complicaciones.

ESTADIO FIGO	TRATAMIENTO TUMOR 1°	TRATAMIENTO INGUINAL	AP	SEGUIMIENTO (MESES)	COMPLICACIONES	ESTADO ONCOLÓGICO
IB	Vulvectomía radical	LA bilateral	12 ganglios negativos	84	Linfedema miembros inferiores Erisipela a repetición	Sin enfermedad
IB	Vulvectomía radical	LA bilateral	20 ganglios negativos	6	No registradas	Abandonó seguimiento (Óbito)

IB	Hemivulvectomía anterior radical	BSGC bilateral por diferido LA bilateral	2 GC negativos 12 ganglios negativos	12	Infección herida quirúrgica Linfedema miembro inferior derecho	Sin enfermedad
IB	Escisión local radical	BSGC homolateral	1 GC negativo	36	No presentó	Sin enfermedad

DISCUSIÓN: En el presente estudio, se puede apreciar lo poco frecuente que es esta entidad, con una incidencia en el hospital de 1 caso por año. Solo el 35% (4/11) de las pacientes presentaron enfermedad en estadio temprano. La edad de mismas fue menor a la establecida en la bibliografía la cual ronda los 68 años. Este hallazgo es más acorde a lo reportado por Meltzer-Gunner en 2017 en su estudio observacional acerca del cambio en las tendencias de edad donde menciona un pico de aumento de casos en pacientes menores de 60 años. Este hallazgo está vinculado posiblemente a cambios generacionales en el comportamiento sexual, al aumento del HPV de alto riesgo y el hábito tabáquico. Coincidentemente una paciente del estudio de 48 años de edad presentaba como antecedente de una conización cervical previa por H-SIL hace 9 años y un hábito tabáquico de jerarquía. En el informe anatómico-patológico además del carcinoma escamoso se registró la presencia de H-SIL VULVAR asociado.

Los tipos histológicos tumorales según su frecuencia de presentación también se adecuan a los datos recabados, al igual que la localización tumoral con totalidad en labios mayores.

Las largas estadías hospitalarias estuvieron en relación a técnicas quirúrgicas más radicales y al mayor tiempo quirúrgico que las mismas conllevan, siendo el caso de aquellas sometidas a linfadenectomía y vulvectomías radicales. De similar manera las complicaciones fueron en mayor porcentaje en dichas pacientes, tanto en el postquirúrgico inmediato como a largo plazo, con las importantes repercusiones físicas-psicológicas que ello conlleva. En cuanto al impacto de la cirugía vulvar sobre la esfera de la sexualidad no se cuenta con registros en las historias clínicas.

En relación al estado ganglionar, ninguna paciente en estadio temprano presentó metástasis ganglionares. En aquella cuyo GC se estudió por diferido y resultó negativo, el resto de los ganglios no centinelas analizados también resultaron negativos. Estos hallazgos avalan el procedimiento de la BSGC, dado que sólo entre el 10 y el 15% de las pacientes en estadio temprano desarrollarán compromiso nodal, por lo que entre el 85 y el 90% de las pacientes

sometidas a linfadenectomía estarán expuestas a las comorbilidades asociadas con este procedimiento, sin recibir ningún beneficio clínico.

Para la marcación ganglionar se utilizó técnica dual, que es la recomendada actualmente.

El servicio de anatomía patológica del hospital cuenta con técnicas de estudios convencionales para la evaluación de los ganglios linfáticos. Resulta dificultoso contar con técnicas de ultraestadificación de los GC debido a los costos económicos que conlleva.

A partir de los datos recabados de esta pequeña población estudiada, considerando el bajo compromiso metastásico de los ganglios inguinales en los estadios tempranos del cáncer de vulva y las importantes complicaciones de las intervenciones, tanto vulvares como inguinales, se puede inferir que las pacientes tratadas en el Hospital Provincial Centenario se verían beneficiadas por intervenciones más conservadoras, aunque no menos radicales, en el tratamiento del tumor primario y la implementación de la BSGC para la valoración del estado ganglionar.

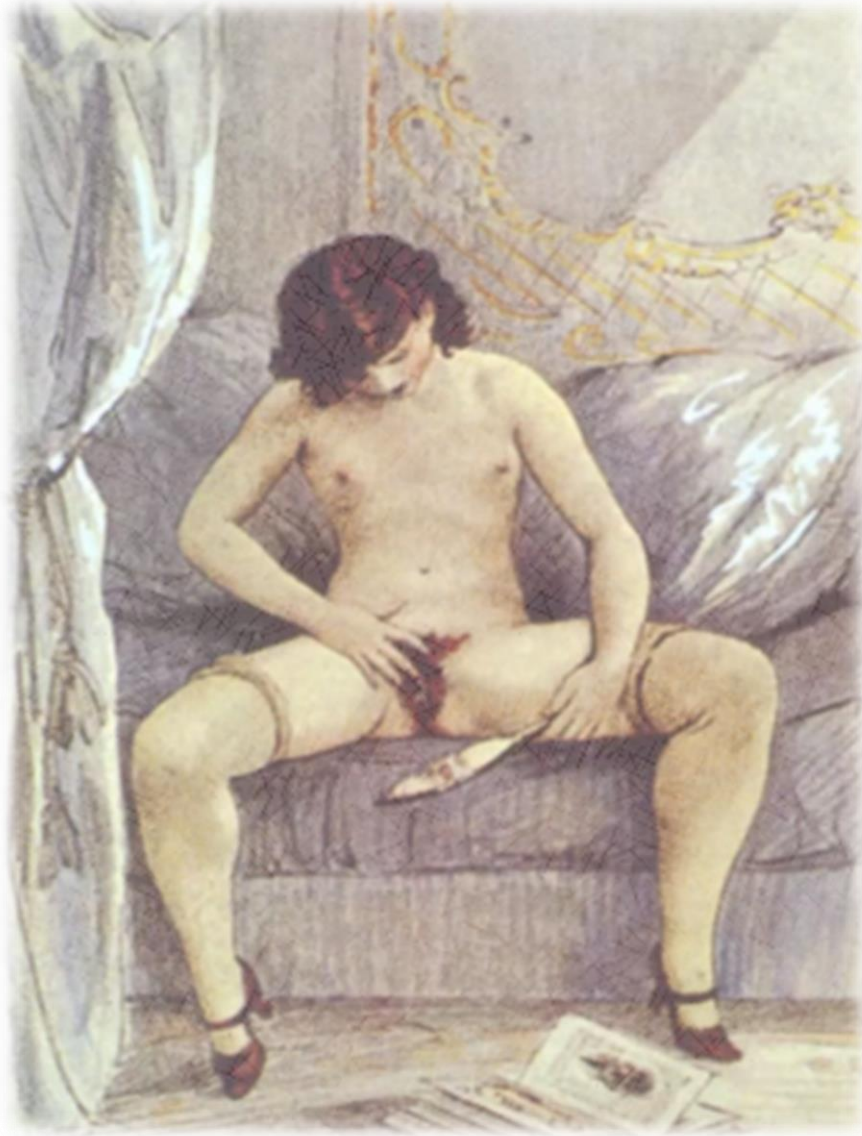
4- CONCLUSIONES

Históricamente, las pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva eran tratadas con procedimientos que implicaban altas tasas de morbi-mortalidad, con afectación de las esferas física, psicológica y sexual. Es en la década del 90 cuando la biopsia selectiva del ganglio linfático centinela surge como una alternativa innovadora y desconocida a la linfadenectomía inguinal femoral - hasta ese momento técnica usual - en mujeres con cáncer de vulva. Luego de muchos años de estudio el método ha demostrado ser válido, seguro y eficaz para la determinación del estado ganglionar en pacientes con estadios tempranos sin comprometer el resultado oncológico de las mismas y eliminando las complicaciones propias de la linfadenectomía.

La implementación de esta técnica requiere un control de calidad en cada paso, dado que se trata de un procedimiento multidisciplinario. Desde la selección correcta de pacientes, hasta la inyección de un marcador radiactivo por parte de un profesional de medicina nuclear familiarizado con la anatomía vulvar, un ginecólogo oncólogo con experiencia exitosa en al menos 10 pacientes, y un servicio de patología avezado.

Una de las principales limitantes para la adopción de la técnica es sin duda el volumen de pacientes, ya que al ser una entidad de baja frecuencia cuesta alcanzar el número de casos para la validación de la técnica por profesional. Ha sido recomendada entonces la centralización de los casos de cáncer de vulva con el objetivo de que los ginecólogos oncólogos puedan adquirir la experiencia necesaria. El Hospital Provincial del Centenario tiene muy pocos casos por año, lo que genera una curva de aprendizaje larga.

Es crucial para poder ofrecer este tipo de intervenciones un diagnóstico oportuno de las lesiones. Se debe procurar empoderar a la paciente acerca del conocimiento de su cuerpo y al profesional de la salud en la pesquisa precoz de lesiones que ameriten alta sospecha. Permitiendo, de esta manera, un manejo individualizado, utilizando estrategias terapéuticas menos agresivas con resultados funcionales y estéticos satisfactorios.



5- BIBLIOGRAFÍA

1. Roger, L., Cuello M. *Cancer of the vulva*. International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Cancer Report. Int. J Gynecol Obstet 2018; 143 (Supl. 2): 4–13
2. Marchitelli, C. *Enfermedades de la vulva. Un enfoque interdisciplinario*. Editorial Journal. Buenos Aires. 2018.
3. Global Cancer Observatory. *Cancer Today*. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2020.
4. *Reports of cancer. Vulvar Cancer*. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). National Cancer Institute. 2018
5. Meltzer-Gunnes, C. J., Småstuen, M. C., Kristensen, G. B., Tropé, C. G., Lie, A. K., & Vistad, I. (2017). *Vulvar carcinoma in Norway: a 50-year perspective on trends in incidence, treatment and survival*. Gynecologic Oncology, 145(3), 543-548.
6. Lai, J., Elleray, R., Nordin, A., Hirschowitz, L., Rous, B., Gildea, C., & Poole, J. (2014). *Vulval cancer incidence, mortality and survival in England: age-related trends*. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 121(6), 728-738.
7. Hampl, M., Deckers-Figiel, S., Hampl, J. A., Rein, D., & Bender, H. G. (2008). *New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset*. Gynecologic oncology, 109(3), 340-345.
8. Baandrup, L., Varbo, A., Munk, C., Johansen, C., Frisch, M., & Kjaer, S. K. (2011). *In situ and invasive squamous cell carcinoma of the vulva in Denmark 1978–2007—a nationwide population-based study*. Gynecologic oncology, 122(1), 45-49.

9. Schuurman, M. S., Van Den Einden, L. C. G., Massuger, L. F., Kiemeneij, L. A., van der Aa, M. A., & de Hullu, J. A. (2013). *Trends in incidence and survival of Dutch women with vulvar squamous cell carcinoma. European journal of cancer*, 49(18), 3872-3880.
10. Barlow, E. L., Kang, Y. J., Hacker, N. F., & Canfell, K. (2015). *Changing trends in vulvar cancer incidence and mortality rates in Australia since 1982. International Journal of Gynecologic Cancer*, 25(9).
11. *Vulvar Cancer*. International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD). 2013.
12. AEPCC-Guia: *Neoplasia vulvar intraepitelial (VIN)*. Publicaciones Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia. Noviembre 2015.
13. Bornstein, J., Bogliatto, F., Haefner, H. K., Stockdale, C. K., Preti, M., Bohl, T. G. ISSVD Terminology Committee. (2016). *The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. Obstetrics & Gynecology*, 127(2), 264-268.
14. Preti, M., Scurry, J., Marchitelli, C. E., & Micheletti, L. (2014). *Vulvar intraepithelial neoplasia. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*, 28(7), 1051-1062.
15. De Sanjosé, S., Alemany, L., Ordi, J., Tous, S., Alejo, M., Bigby, S. M. HPV VVAP study group. (2013). *Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. European journal of cancer*, 49(16), 3450-3461.

16. Lynch, P. J., Moyal-Barracco, M., Scurry, J., & Stockdale, C. (2012). *2011 ISSVD terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis*. *Journal of lower genital tract disease*, 16(4), 339-344.
17. Lebreton, M., Carton, I., Brousse, S., Lavoué, V., Body, G., Levêque, J., & Nyangoh-Timoh, K. (2020). *Vulvar intraepithelial neoplasia: Classification, epidemiology, diagnosis, and management*. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 49(9),101801.
18. Lewis, F. M. (1998). *Vulvar lichen planus*. *The British journal of dermatology*, 138(4), 569-575.
19. Bigby, S. M., Eva, L. J., Fong, K. L., & Jones, R. W. (2016). *The natural history of vulvar intraepithelial neoplasia, differentiated type: evidence for progression and diagnostic challenges*. *International Journal of Gynecological Pathology*, 35(6), 574-584.
20. Del Pino, M., Rodriguez-Carunchio, L., & Ordi, J. (2013). *Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma*. *Histopathology*, 62(1), 161-175.
21. Jin, C., & Liang, S. (2019). *Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: a brief review of clinicopathologic features*. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 143(6), 768-771.
22. American College of Obstetricians and Gynecologists. (2016). *Management of vulvar intraepithelial neoplasia. Committee Opinion No. 675*. *Obstet Gynecol*, 128, e178-182.
23. Pepas L, Kaushik S, Nordin A, Bryant A, Lawrie TA. *Medical interventions for high-grade vulval intraepithelial neoplasia*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015

24. Coffey, K., Gaitskell, K., Beral, V., Canfell, K., Green, J., Reeves, G., & Barnes, I. (2016). *Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulval cancer in postmenopausal women*. *British journal of cancer*, 115(5), 599-606.
25. Crawford, R., Grignon, A. L., Kitson, S., Winder, D. M., Ball, S. L., Vaughan, K. Goon, P. K. (2011). *High prevalence of HPV in non-cervical sites of women with abnormal cervical cytology*. *BMC cancer*, 11(1), 1-6.
26. Coffey, K., Gaitskell, K., Beral, V., Canfell, K., Green, J., Reeves, G., & Barnes, I. (2016). *Past cervical intraepithelial neoplasia grade 3, obesity, and earlier menopause are associated with an increased risk of vulval cancer in postmenopausal women*. *British journal of cancer*, 115(5), 599-606.
27. Khan, A. M., Freeman-Wang, T., Pisal, N., & Singer, A. (2009). *Smoking and multicentric vulval intraepithelial neoplasia*. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 29(2), 123-125.
28. Brinton, L. A., Thistle, J. E., Liao, L. M., & Trabert, B. (2017). *Epidemiology of vulvar neoplasia in the NIH-AARP Study*. *Gynecologic oncology*, 145(2), 298-304.
29. Moore, T. O., Moore, A. Y., Carrasco, D., Vander Straten, M., Arany, I., Au, W., & Tyring, S. K. (2001). *Human papillomavirus, smoking, and cancer*. *Journal of cutaneous medicine and surgery*, 5(4), 323-328.
30. Liao, J. B., Fisher, C. E., & Madeleine, M. M. (2019). *Gynecologic cancers and solid organ transplantation*. *American Journal of Transplantation*, 19(5), 1266-1277.

31. *Infección por HPV y lesión escamosa intraepitelial de la vulva en pacientes infectadas y no infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana*. Mediavilla M.C. Tesis doctoral. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Barcelona. 2016.
32. *Lichen sclerosus and risk of cancer*. Pia Halonen. International Journal of Cancer 2017.
33. Watkins, J. C. (2019). *Human papillomavirus-independent squamous lesions of the vulva*. Surgical Pathology Clinics, 12(2), 249-261.
34. Van De Nieuwenhof, H. P., Bulten, J., Hollema, H., Dommerholt, R. G., Massuger, L. F., Van Der Zee, A. G., & Van Kempen, L. C. (2011). *Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma*. Modern pathology, 24(2), 297-305.
35. Regauer, S., Reich, O., & Eberz, B. (2014). *Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study*. Journal of the American Academy of Dermatology, 71(4), 698-707.
36. Kennedy, C. M., Peterson, L. B., & Galask, R. P. (2008). *Erosive vulvar lichen planus: a cohort at risk for cancer?*. The Journal of Reproductive Medicine, 53(10), 781-784.
37. Simpson, R. C., & Murphy, R. (2012). *Is vulval erosive lichen planus a premalignant condition?*. Archives of dermatology, 148(11), 1314-1316.
38. Nagel, G., Concin, H., Bjørge, T., Rapp, K., Manjer, J., Hallmans, G., & Lukanova, A. (2011). *Metabolic syndrome and rare gynecological cancers in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can)*. Annals of oncology, 22(6), 1339-1345.

39. Obstetricia, S. E. D. G. (2017). *Oncoguía SEGO: Cáncer escamoso invasor de vulva 2016*. Prog. obstet. ginecol.(Ed. impr.), 176-196.
40. Hampl, M., Deckers-Figiel, S., Hampl, J. A., Rein, D., & Bender, H. G. (2008). *New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset*. Gynecologic oncology, 109(3), 340-345.
41. Jones, R. W., & Joura, E. A. (1999). *Analyzing prior clinical events at presentation in 102 women with vulvar carcinoma. Evidence of diagnostic delays*. The Journal of reproductive medicine, 44(9), 766-768.
42. Farage, M. A., & Maibach, H. I. (Eds.). (2017). *The vulva: Physiology and clinical management*. CRC Press.
43. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Vulvar Cancer. (Squamous Cell Carcinoma)*. Version 1.2022 — October 7, 2021.
44. Oonk, M. H., Planchamp, F., Baldwin, P., Bidzinski, M., Brannstrom, M., Landoni, F.& Van Der Zee, A. G. (2017). *European Society of Gynaecological Oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer*. International Journal of Gynecological Cancer, 27(4), 832-837.
45. M.D., Ph. D. Jaume Ordi. Gynecological Pathology. Hospital Clinic Professor of Pathology. (2020) *Vulvar squamous cell carcinoma and precursor lesions: Practical Updates from the New WHO Classification System*. University of Barcelona.
46. Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 7ma Edic. Kumar- Abbas-Fausto. ELSEVIER. 2011.

47. Oonk, M. H., Hollema, H., de Hullu, J. A., & Van Der ZEE, A. G. (2006). *Prediction of lymph node metastases in vulvar cancer: a review*. International Journal of Gynecological Cancer, 16(3), 963-971.
48. Kataoka, M. Y., Sala, E., Baldwin, P., Reinhold, C., Farhadi, A., Hudolin, T., & Hricak, H. (2010). *The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study*. Gynecologic oncology, 117(1), 82-87.
49. Lin, G., Chen, C. Y., Liu, F. Y., Yang, L. Y., Huang, H. J., Huang, Y. T., ... & Ng, K. K. (2015). *Computed tomography, magnetic resonance imaging and FDG positron emission tomography in the management of vulvar malignancies*. European Radiology, 25(5), 1267-1278.
50. Cohn, D. E., Dehdashti, F., Gibb, R. K., Mutch, D. G., Rader, J. S., Siegel, B. A., & Herzog, T. J. (2002). *Prospective evaluation of positron emission tomography for the detection of groin node metastases from vulvar cancer*. Gynecologic oncology, 85(1), 179-184.
51. Makar, A. P. H., Scheistroen, M., Van Den Weyngaert, D., & Trope, C. G. (2001). *Surgical management of stage I and II vulvar cancer: the role of the sentinel node biopsy. Review of literature*. International Journal of Gynecologic Cancer, 11(4).
52. Homesley, H. D., Bundy, B. N., Sedlis, A., Yordan, E., Berek, J. S., Jahshan, A., & Mortel, R. (1993). *Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study)*. Gynecologic oncology, 49(3), 279-283.
53. Hoffman, J. S., Kumar, N. B., & Morley, G. W. (1985). *Prognostic significance of groin lymph node metastases in squamous carcinoma of the vulva*. Obstetrics and gynecology, 66(3), 402-405.

54. Figge, D. C., Tamimi, H. K., & Greer, B. E. (1985). *Lymphatic spread in carcinoma of the vulva*. American journal of obstetrics and gynecology, 152(4), 387-394.
55. Homesley, H. D., Bundy, B. N., Sedlis, A., Yordan, E., Berek, J. S., Jahshan, A., & Mortel, R. (1991). *Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study)*. American journal of obstetrics and gynecology, 164(4), 997-1004.
57. Raspagliesi, F., Hanozet, F., Ditto, A., Solima, E., Zanaboni, F., Vecchione, F., & Kusamura, S. (2006). *Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva*. Gynecologic oncology, 102(2), 333-337.
58. Woelber, L., Mahner, S., Voelker, K., Zu Eulenburg, C., Giesecking, F., Choschzick, M., ... & Schwarz, J. (2009). *Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer*. Anticancer research, 29(2), 545-552.
59. Aragona, A. M., Cuneo, N. A., Soderini, A. H., & Alcoba, E. B. (2014). *An analysis of reported independent prognostic factors for survival in squamous cell carcinoma of the vulva: is tumor size significance being underrated?*. Gynecologic Oncology, 132(3), 643-648.
60. Origoni, M., Sideri, M., Garsia, S., Carinelli, S. G., & Ferrari, A. G. (1992). *Prognostic value of pathological patterns of lymph node positivity in squamous cell carcinoma of the vulva stage III and IVA FIGO*. Gynecologic oncology, 45(3), 313-316.
61. Taussig, F. J. (1940). *Cancer of the vulva: an analysis of 155 cases (1911-1940)*. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 40(5), 764-779.

62. Way, S. (1948). *The anatomy of the lymphatic drainage of the vulva and its influence on the radical operation for carcinoma*. *Ann R Coll Surg Engl*, 3(4), 187-209.
63. Green Jr, T. H., Ulfelder, H., & Meigs, J. V. (1958). *Epidermoid carcinoma of the vulva: an analysis of 238 cases. Part II. Therapy and end results*. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 13(5), 695-699.
64. Dean, R. E., Taylor, E. S., Weisbrod, D. M., & Martin, J. W. (1974). *The treatment of premalignant and malignant lesions of the vulva*. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 119(1), 59-68.
65. Iversen, T., Abeler, V., & Aalders, J. (1981). *Individualized treatment of stage I carcinoma of the vulva*. *Obstetrics and Gynecology*, 57(1), 85-89.
66. Hacker, N. F., Berek, J. S., Lagasse, L. D., Nieberg, R. K., & Leuchter, R. S. (1984). *Individualization of treatment for stage I squamous cell vulvar carcinoma*. *Obstetrics and Gynecology*, 63(2), 155-162.
67. Byron, R. L. (1962). *Radical inguinal node dissection in the treatment of cancer*. *Surg. Gyn. Obst.*, 114, 401-408.
68. Dellinger, T. H., Hakim, A. A., Lee, S. J., Wakabayashi, M. T., Morgan, R. J., & Han, E. S. (2017). *Surgical management of vulvar cancer*. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 15(1), 121-128.
69. De Hullu, J. A., Van der Avoort, I. A. M., Oonk, M. H. M., & Van der Zee, A. G. J. (2006). *Management of vulvar cancers*. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 32(8), 825-831.

70. De Hullu, J. A., Hollema, H., Lolkema, S., Boezen, M., Boonstra, H., Burger, M. P. & Van Der Zee, A. G. (2002). *Vulvar carcinoma: the price of less radical surgery*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 95(11), 2331-2338.
71. Heaps, J. M., Fu, Y. S., Montz, F. J., Hacker, N. F., & Berek, J. S. (1990). *Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva*. *Gynecologic oncology*, 38(3), 309-314.
72. Chan, J. K., Sugiyama, V., Pham, H., Gu, M., Rutgers, J., Osann, K. & DiSaia, P. J. (2007). *Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis*. *Gynecologic oncology*, 104(3), 636-641.
73. DeSimone, C. P., Van Ness, J. S., Cooper, A. L., Modesitt, S. C., DePriest, P. D., Ueland, F. R., ... & van Nagell Jr, J. R. (2007). *The treatment of lateral T1 and T2 squamous cell carcinomas of the vulva confined to the labium majus or minus*. *Gynecologic oncology*, 104(2), 390-395.
74. *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Vulva*. (2018) College of American Pathologists (CAP).
75. Micheletti, L., & Preti, M. (2014). *Surgery of the vulva in vulvar cancer*. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 28(7), 1074-1087.
76. Atlas de Anatomía de la pelvis y cirugía ginecológica. Baggish M., Karram M. 2º Edición. (2015) Editorial Panamericana.
77. Levenback, C., Coleman, R. L., Burke, T. W., Bodurka-Bervers, D., Wolf, J. K., & Gershenson, D. M. (2001). *Intraoperative lymphatic mapping and sentinel node identification with blue dye in patients with vulvar cancer*. *Gynecologic oncology*, 83(2), 276-281.

78. Hauspy, J., Beiner, M., Harley, I., Ehrlich, L., Rasty, G., & Covens, A. (2007). *Sentinel lymph node in vulvar cancer*. *Cancer*, 110(5), 1015-1023.
79. Iversen, T., & Aas, M. (1983). *Lymph drainage from the vulva*. *Gynecologic oncology*, 16(2), 179-189.
80. Zhang, X., Sheng, X., Niu, J., Li, H., Li, D., Tang, L., ... & Li, Q. (2007). *Sparing of saphenous vein during inguinal lymphadenectomy for vulval malignancies*. *Gynecologic oncology*, 105(3), 722-726.
81. Dardarian, T. S., Gray, H. J., Morgan, M. A., Rubin, S. C., & Randall, T. C. (2006). *Saphenous vein sparing during inguinal lymphadenectomy to reduce morbidity in patients with vulvar carcinoma*. *Gynecologic oncology*, 101(1), 140-142.
82. Fuh, K. C., & Berek, J. S. (2012). *Current management of vulvar cancer*. *Hematology/Oncology Clinics*, 26(1), 45-62.
83. Gertych, W., & Mathevet, P. (2013). *Técnica del vaciamiento ganglionar inguinal para los cánceres de vulva*. *EMC-Ginecología-Obstetricia*, 49(2), 1-8.
84. Micheletti L, Bogliatto F, Massobrio M. Groin lymphadenectomy with preservation of femoral fascia: total inguinofemoral node dissection for treatment of vulvar carcinoma. *World J Surg* 2005;29: 1268–76
85. Crowley, T. (2014). *Guidelines for the diagnosis and management of vulval carcinoma*. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, 1-35.
86. Coleman, R. L., Ali, S., Levenback, C. F., Gold, M. A., Fowler, J. M., Judson, P. L., & Trimble, C. L. (2013). *Is bilateral lymphadenectomy for midline squamous*

carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecologic Oncology Group (GOG) 173. Gynecologic oncology, 128(2), 155-159.

87. De Hullu, J. A., & Van der Zee, A. G. J. (2006). *Surgery and radiotherapy in vulvar cancer.* Critical reviews in oncology/hematology, 60(1), 38-58.

88. Hacker, N. F., & Barlow, E. L. (2015). *Staging for vulvar cancer.* Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology, 29(6), 802-811.

89. Merino, G. A. (2010). *Aplicabilidad de la técnica de identificación y biopsia del ganglio centinela en el cáncer de vulva.* Progresos de Obstetricia y Ginecología, 53(10), 403-411.

90. Cabanas, R. M. (1977). *An approach for the treatment of penile carcinoma.* Cancer, 39(2), 456-466.

91. Morton, D. L., Wen, D. R., Wong, J. H., Economou, J. S., Cagle, L. A., Storm, F. K., & Cochran, A. J. (1992). *Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma.* Archives of surgery, 127(4), 392-399.

92. Levenback, C., Burke, T. W., Gershenson, D. M., Morris, M., Malpica, A., & Ross, M. I. (1994). *Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer.* Obstetrics and gynecology, 84(2), 163-167.

93. Levenback, C., Burke, T. W., Morris, M., Malpica, A., Lucas, K. R., & Gershenson, D. M. (1995). *Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer.* Gynecologic oncology, 59(2), 216-220.

94. Ansink, A. C., Sie-Go, D. M., van der Velden, J., Sijmons, E. A., de Barros Lopes, A., Monaghan, J. M., & Heintz, A. P. M. (1999). *Identification of sentinel lymph*

nodes in vulvar carcinoma patients with the aid of a patent blue V injection: a multicenter study. Cancer, 86(4), 652-656.

95. Decesare, S. L., Fiorica, J. V., Roberts, W. S., Reintgen, D., Arango, H., Hoffman, M. S., & Cavanagh, D. (1997). *A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer.* Gynecologic oncology, 66(3), 425-428.

96. De Cicco, C., Sideri, M., Bartolomei, M., Grana, C., Cremonesi, M., Fiorenza, M. & Paganelli, G. (2000). *Sentinel node biopsy in early vulvar cancer.* British journal of cancer, 82(2), 295-299.

97. Sideri, M., De Cicco, C., Maggioni, A., Colombo, N., Boccione, L., Trifirò, G., ... & Paganelli, G. (2000). *Detection of sentinel nodes by lymphoscintigraphy and gamma probe guided surgery in vulvar neoplasia.* Tumori Journal, 86(4), 359-363.

98. De Hullu, J. A., Hollema, H., Piers, D. A., Verheijen, R. H. M., Van Diest, P. J., Mourits, M. J. E., & Van der Zee, A. G. J. (2000). *Sentinel lymph node procedure is highly accurate in squamous cell carcinoma of the vulva.* Journal of Clinical Oncology, 18(15), 2811-2816.

99. Terada, K. Y., Shimizu, D. M., & Wong, J. H. (2000). *Sentinel node dissection and ultrastaging in squamous cell cancer of the vulva.* Gynecologic oncology, 76(1), 40-44.

100. Moore, R. G., Granai, C. O., Gajewski, W., Gordinier, M., & Steinhoff, M. M. (2003). *Pathologic evaluation of inguinal sentinel lymph nodes in vulvar cancer patients: a comparison of immunohistochemical staining versus ultrastaging with hematoxylin and eosin staining.* Gynecologic oncology, 91(2), 378-382.

101. Puig-Tintoré, L. M., Ordi, J., Vidal-Sicart, S., Lejárcegui, J. A., Torné, A., Pahisa, J., & Iglesias, X. (2003). *Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma*. *Gynecologic oncology*, 88(1), 29-34.
102. Rob, L., Robova, H., Pluta, M., Strnad, P., Kacirek, J., Skapa, P., & Taborska, K. (2007). *Further data on sentinel lymph node mapping in vulvar cancer by blue dye and radiocolloid Tc99*. *International Journal of Gynecological Cancer*, 17(1), 147-153.
103. Hampl, M., Hantschmann, P., Michels, W., Hillemanns, P., & German Multicenter Study Group. (2008). *Validation of the accuracy of the sentinel lymph node procedure in patients with vulvar cancer: results of a multicenter study in Germany*. *Gynecologic oncology*, 111(2), 282-288.
104. Van der Zee, A. G., Oonk, M. H., De Hullu, J. A., Ansink, A. C., Vergote, I., Verheijen, R. H., & Sluiter, W. J. (2008). *Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer*.
105. Levenback, C. F., Van der Zee, A. G., Rob, L., Plante, M., Covens, A., Schneider, A., ... & Roy, M. (2009). *Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008*. *Gynecologic oncology*, 114(2), 151-156.
106. Levenback, C. F., Ali, S., Coleman, R. L., Gold, M. A., Fowler, J. M., Judson, P. L., & Burke, J. J. (2012). *Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study*. *Journal of Clinical Oncology*, 30(31), 3786.

107. Te Grootenhuis, N. C., Van Der Zee, A. G. J., Van Doorn, H. C., van der Velden, J., Vergote, I., Zanagnolo, V., & Oonk, M. H. M. (2016). *Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen INternational Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) I*. *Gynecologic oncology*, 140(1), 8-14.
108. Broach, V., Abu-Rustum, N. R., Sonoda, Y., Brown, C. L., Jewell, E., Gardner, G., & Leitao Jr, M. M. (2020). *Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer*. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 30(3).
109. Klapdor, R., Hertel, H., Soergel, P., & Hillemanns, P. (2017). *Groin recurrences in node negative vulvar cancer patients after sole sentinel lymph node dissection*. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 27(1).
110. Robison, K., Roque, D., McCourt, C., Stuckey, A., DiSilvestro, P. A., Sung, C. J. & Moore, R. G. (2014). *Long-term follow-up of vulvar cancer patients evaluated with sentinel lymph node biopsy alone*. *Gynecologic oncology*, 133(3), 416-420.
111. Lanitis, S., Filippakis, G., Sidhu, V., Mufti, R. A., Lee, T. H., & Hadjiminias, D. J. (2008). *Atypical anaphylactic reaction to patent blue during sentinel lymph node biopsy for breast cancer*. *The Annals of The Royal College of Surgeons of England*, 90(4), 338-339.
112. Decesare, S. L., Fiorica, J. V., Roberts, W. S., Reintgen, D., Arango, H., Hoffman, M. S., & Cavanagh, D. (1997). *A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer*. *Gynecologic oncology*, 66(3), 425-428.
113. Meads, C., Sutton, A. J., Rosenthal, A. N., Małysiak, S., Kowalska, M., Zapalska, A., & Sundar, S. (2014). *Sentinel lymph node biopsy in vulval cancer: systematic review and meta-analysis*. *British journal of cancer*, 110(12), 2837-2846.

114. Altgassen, C., Hertel, M., Brandstadt, A., Kuhler, C., Durst, M., & Schneider, A. (2008). *Multicenter validation study of the sentinel lymph node concept in cervical cancer: AGO Study Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 26(18), 2943-2951.
115. Perera Pintado, A., Torres Aroche, L. A., Vergara Gil, A., Batista Cuellar, J. F., & Prats Capote, A. (2017). *SPECT/CT: principales aplicaciones en la medicina nuclear*. *Nucleus*, (62), 2-9.
116. Collarino, A., Donswijk, M. L., van Driel, W. J., Stokkel, M. P., & Valdes Olmos, R. A. (2015). *The use of SPECT/CT for anatomical mapping of lymphatic drainage in vulvar cancer: possible implications for the extent of inguinal lymph node dissection*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 42(13), 2064-2071.
117. Klapdor, R., Langer, F., Gratz, K. F., Hillemanns, P., & Hertel, H. (2015). *SPECT/CT for SLN dissection in vulvar cancer: Improved SLN detection and dissection by preoperative three-dimensional anatomical localization*. *Gynecologic Oncology*, 138(3), 590-596.
118. Beneder, C., Fuechsel, F. G., Krause, T., Kuhn, A., & Mueller, M. D. (2008). *The role of 3D fusion imaging in sentinel lymphadenectomy for vulvar cancer*. *Gynecologic oncology*, 109(1), 76-80.
119. Belhocine, T. Z., Prefontaine, M., Lanvin, D., Bertrand, M., Rachinsky, I., Ettler, H., & Urbain, J. L. (2013). *Added-value of SPECT/CT to lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy in gynaecological cancers*. *American Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 3(2), 182.
120. Buck, A. K., Nekolla, S., Ziegler, S., Beer, A., Krause, B. J., Herrmann, K. & Drzezga, A. (2008). *Spect/ct*. *Journal of Nuclear Medicine*, 49(8), 1305-1319.

121. Covens, A., Vella, E. T., Kennedy, E. B., Reade, C. J., Jimenez, W., & Le, T. (2015). *Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: systematic review, meta-analysis and guideline recommendations*. *Gynecologic oncology*, 137(2), 351-361.
122. Zapardiel, I., Alvarez, J., Barahona, M., Barri, P., Boldo, A., Bresco, P. & Gorostidi, M. (2021). *Utility of intraoperative fluorescence imaging in gynecologic surgery: systematic review and consensus statement*. *Annals of Surgical Oncology*, 28(6), 3266-3278.
123. Crane, L. M. A., Themelis, G., Arts, H. J. G., Buddingh, K. T., Brouwers, A. H., Ntziachristos, V., & Van Der Zee, A. G. J. (2011). *Intraoperative near-infrared fluorescence imaging for sentinel lymph node detection in vulvar cancer: first clinical results*. *Gynecologic oncology*, 120(2), 291-295.
124. Verbeek, F. P., Tummers, Q. R., Rietbergen, D. D., Peters, A. A., Schaafsma, B. E., van de Velde, C. J., & Vahrmeijer, A. L. (2015). *Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer using combined radioactive and fluorescence guidance*. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 25(6).
125. Soergel, P., Hertel, H., Nacke, A. K., Klapdor, R., Derlin, T., & Hillemanns, P. (2017). *Sentinel lymphadenectomy in vulvar cancer using near-infrared fluorescence from indocyanine green compared with technetium 99m nanocolloid*. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 27(4).
126. Collarino, A., Fuoco, V., Garganese, G., Pereira Arias-Bouda, L. M., Perotti, G., Manca, G., & Maccauro, M. (2020). *Lymphoscintigraphy and sentinel lymph node biopsy in vulvar carcinoma: update from a European expert panel*. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 47(5), 1261-1274.

127. Brunner, A. H., Polterauer, S., Tempfer, C., Joura, E., Reinthaller, A., Horvat, R., & Hefler, L. (2008). *The accuracy of intraoperative frozen section of the inguinal sentinel lymph node in vulvar cancer*. *Anticancer research*, 28(6B), 4091-4094.

128. Brincat, M. R., & Baron, Y. M. (2017). *Sentinel lymph node biopsy in the management of vulvar carcinoma: an evidence-based insight*. *International Journal of Gynecologic Cancer*, 27(8).

129. Derdelis, G., Pergialiotis, V., Terzakis, E., Koufopoulos, N., Martzoukou, I., Gakiopoulou, C. & Patsouris, E. (2017). *The impact of inguinal lymph node micrometastases in patients with vulvar cancer*. *Archives of gynecology and obstetrics*, 295(2), 435-438.

130. Hermanek, P., Hutter, R. V., Sobin, L. H., & Wittekind, C. (1999). *Classification of isolated tumor cells and micrometastasis*. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 86(12), 2668-2673.

131. Greene, F. L., Balch, C. M., Fleming, I. D., Fritz, A., Haller, D. G., Morrow, M., & Page, D. L. (Eds.). (2002). *AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors*. Springer Science & Business Media.

132. Schwartz, G. F., Giuliano, A. E., Veronesi, U., & COMMITTEE, T. C. C. (2002). *Proceedings of the consensus conference on the role of sentinel lymph node biopsy in carcinoma of the breast* April 19 to 22, 2001, Philadelphia, Pennsylvania. *Human pathology*, 33(6), 579-589.

133. Narayansingh, G. V., Miller, I. D., Sharma, M., Welch, C. J., Sharp, L., Parkin, D. E., & Cruickshank, M. E. (2005). *The prognostic significance of micrometastases in node-negative squamous cell carcinoma of the vulva*. *British journal of cancer*, 92(2), 222-224.

134. Tamussino, K. F., Bader, A. A., Lax, S. F., Aigner, R. M., & Winter, R. (2002). *Groin recurrence after micrometastasis in a sentinel lymph node in a patient with vulvar cancer*. *Gynecologic oncology*, 86(1), 99-101.
135. Knopp, S., Holm, R., Tropé, C., & Nesland, J. M. (2005). *Occult lymph node metastases in early stage vulvar carcinoma patients*. *Gynecologic oncology*, 99(2), 383-387.
136. Knopp, S., Nesland, J. M., & Tropé, C. (2008). *SLNB and the importance of micrometastases in vulvar squamous cell carcinoma*. *Surgical oncology*, 17(3), 219-225.
137. Oonk, M. H., van Hemel, B. M., Hollema, H., de Hullu, J. A., Ansink, A. C., Vergote, I., & van der Zee, A. G. (2010). *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*. *The lancet oncology*, 11(7), 646-652.
138. Tamaki, Y., Akiyama, F., Iwase, T., Kaneko, T., Tsuda, H., Sato, K. & Matsuura, N. (2009). *Molecular detection of lymph node metastases in breast cancer patients: results of a multicenter trial using the one-step nucleic acid amplification assay*. *Clinical Cancer Research*, 15(8), 2879-2884.
139. Nagai, T., Niikura, H., Okamoto, S., Nakabayashi, K., Matoda, M., Utsunomiya, H. & Yaegashi, N. (2015). *A new diagnostic method for rapid detection of lymph node metastases using a one-step nucleic acid amplification (OSNA) assay in endometrial cancer*. *Annals of surgical oncology*, 22(3), 980-986.
140. Fuertes, L., Santonja, C., Kutzner, H., & Requena, L. (2013). *Inmunohistoquímica en dermatopatología: revisión de los anticuerpos utilizados con mayor frecuencia (parte i)*. *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 104(2), 99-127.

141. Kowalewska, M., Radziszewski, J., Kulik, J., Barathova, M., Nasierowska-Guttmajer, A., Bidziński, M., & Siedlecki, J. A. (2005). *Detection of carbonic anhydrase 9-expressing tumor cells in the lymph nodes of vulvar carcinoma patients by RT-PCR*. *International journal of cancer*, 116(6), 957-962.

142. Oonk, M. H. M., Slomovitz, B., Baldwin, P., Van Doorn, H., Van Der Velden, J., De Hullu, J., & van der Zee, A. (2019). *Radiotherapy instead of inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients with a metastatic sentinel node: results of GROINSS-V II*.

143. *Groningen International Study on Sentinel Nodes in Vulvar Cancer-III (GROINSS-VIII)*. Recuperado de <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05076942>