



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO**

**CANCER DE VULVA, EXPERIENCIA DE DIEZ AÑOS EN EL HOSPITAL
GENERAL DE MÉXICO**

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE:

GINECOLOGIA ONCOLOGICA

PRESENTA:

DR. AZCARY VAZQUEZ TINAJERO

TUTOR DE TESIS

DR. ALFONSO TORRES LOBATON

MÉXICO, DF. 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

PRESENTA

DR. AZCARY VÁZQUEZ TINAJERO
MÉDICO RESIDENTE DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

TUTOR DE TESIS

DR. ALFONSO TORRES LOBATON
CONSULTOR TECNICO DEL SERVICIO DE ONCOLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DR ALFONSO TORRES LOBATON
TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

AGRADECIMIENTOS

Gracias a DIOS por haberme dado la vida y permitirme el haber completado uno más de mis sueños y ser la guía en cada momento de mi vida y enseñarme que “No es grande el que siempre triunfa sino el que jamás se desalienta”.

Gracias a ti Paty mi linda esposa por tu apoyo incondicional siempre, gracias por tu amor, paciencia, comprensión... gracias por todo. Te amo.

Gracias a mis padres Irineo Vázquez Santillan y Juana TinajeroLeal, porque sé que gracias a su ejemplo de lucha constante y apoyo he logrado mis más grandes metas y este logro es también de ustedes.

Gracias a mis compañeros de generación que ahora les puedo decir amigos: Víctor Carmona, Claudia López, Juanito Mendoza y Lolita Molina, que gracias a ustedes aprendí muchísimo, por siempre existir el espíritu de competencia sana entre nosotros lo cual nos llevó a ser mejores residentes. Juanito y Lolita nunca los olvidare, gracias por todo amigos, les deseó lo mejor y mucho éxito en sus vidas.

Gracias a mis amigos de Cirugía Oncológica por su apoyo y amistad y de los cuales aprendí mucho: Rodrigo Moreno “Torito”, Alejandro Ordoñez “Panecito”, Cesar Nevarez, Armando Sanchez “Ex amigo”, Edgardo Bermea, Juan Carlos Hernández y Ramces Ortega.

Gracias a todos mis maestros: Dr. Alfonso Torres Lobaton, Dr. Juan Carlos Oliva Posada, Dr. Miguel Ángel Morales Palomares, Dr. Dimas Hernández Atén, Dr. Hernando Miranda Hernández, Dr. Leopoldo Ávila Medrano, Dr. Roberto Mociños Montes, Dr. Gregorio Quintero Beuló, Dr Roberto Tenorio Arguelles y Dr. Mota Cienfuegos, por haber compartido sus experiencias, consejos y enseñanzas ya que sin ustedes no hubiera podido realizarme en esta profesión, tan demandante, llena de sacrificios pero también hermosa y sobre todo reconfortante.

Y por último gracias a mis pacientes por haber sido parte de mi formación personal y académica, por enseñarme tanto.....El número de días que uno vive es menos importante que como se vive cada día.

DEDICATORIA

A Paty mi esposa hermosa que sin su apoyo incondicional y comprensión no hubiera sido posible realizar este sueño de ser Ginecooncólogo, gracias por todo. Te amo mucho

RESUMEN

El cáncer de vulva constituye menos del 1% de los tumores malignos de la mujer y de 3 a 5% de los cánceres del aparato genital femenino. Su incidencia es de 1 a 2 por cada 100 000.

Su presencia predomina en la séptima década de la vida. Se pronostica un aumento en la incidencia de esta afección por el incremento en la esperanza de vida de la población.

Pese a su localización, el diagnóstico se establece con frecuencia en etapas avanzadas debido a la falta de manifestaciones específicas y al desconocimiento de la entidad, lo que repercute en que más de 50% de las pacientes obtenga un diagnóstico tardío.

A últimas fechas ganaron terreno las técnicas quirúrgicas conservadoras gracias al mejor conocimiento de la progresión de la neoplasia. Esto disminuye la morbilidad y las secuelas psicológicas. El mapeo linfático y la biopsia de ganglio centinela representan un avance importante. Además el tratamiento concomitante con quimioterapia y radioterapia en tumores avanzados favorece los procedimientos quirúrgicos menos extenso, con mejores resultados cosméticos y funcionales, menores complicaciones y mejor control, en comparación con las intervenciones quirúrgicas radicales.

La quimioterapia como único tratamiento a base de platinados está indicada para las pacientes con enfermedad metastásica esto tomando como referencia la experiencia que se tiene en el cáncer cervicouterino en su variedad de epidermoide pero con muy pobres resultados.

INDICE

1. MARCO TEÓRICO

2. OBJETIVOS

 GENERAL

 ESPECÍFICOS

3. JUSTIFICACIÓN

4. DISEÑO DEL ESTUDIO

5. VARIABLES

6. MATERIAL Y MÉTODOS

7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

9. RESULTADOS

10. DISCUSIÓN

11. CONCLUSIONES

12. BIBLIOGRAFÍA

MARCO TEÓRICO

INTRODUCCIÓN

Los tumores malignos de la vulva son raros y representan menos del 5% de todos los cánceres del aparato genital femenino. En 2012 en Estados Unidos se reportaron 4.490 nuevos casos y 950 muertes por cáncer de vulva invasor (1). En México para el 2005 según el reporte histopatológico de neoplasias se reportaron 221 pacientes con esta neoplasia representando el 1.5% de los tumores ginecológicos y se reportaron 64 muertes debidas a esta enfermedad representando el 0.9% de las muertes debidas al cáncer ginecológico. Las pacientes con cáncer de vulva rara vez se presentará sin síntomas, la gran mayoría de las mujeres con este diagnóstico al interrogatorio intencionado han cursado inicialmente con irritación vulvar, prurito y dolor vulvar crónicos o una masa vulvar que no se resuelve. El intervalo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de cáncer puede ser prolongado esto debido generalmente a vergüenza por parte de la mujer por los nuevos síntomas vulvares retrasando su atención médica, o bien debido a la falta de familiarización por parte del médico con este padecimiento prescribiendo tratamientos tópicos empíricos sin un examen físico adecuado o una biopsia de tejido confirmatoria. Jones y Joura evaluaron los eventos clínicos anteriores al diagnóstico de carcinoma de células escamosas de la vulva y encontraron que el 88% de los pacientes habían experimentado síntomas por más de 6 meses, el 31% de las mujeres tenían 3 o más consultas médicas previas al diagnóstico de carcinoma vulvar, y a el 27% se les había aplicado estrógeno o corticosteroides tópicos a la vulva (2).

La vulva está cubierta por epitelio escamoso queratinizado, en consecuencia, la mayoría de los tumores malignos vulvares son carcinomas de células escamosas. El melanoma maligno es el segundo cáncer más común de la vulva. Aunque existe un cierto consenso en cuanto a la conducta y el tratamiento del melanoma de vulva, su rareza ha impedido hasta el momento tener una conducta uniforme en ensayos clínicos prospectivos. Un número de otros tumores malignos, tanto epiteliales y del estroma se originan de tejido normal vulvar. Finalmente la vulva puede ser secundariamente complicada con enfermedad maligna de origen en el cuello uterino, vejiga, ano-recto, colon, mama, o de otros órganos.

El enfoque terapéutico tradicional con el cáncer de vulva ha sido la escisión radical quirúrgica del tumor primario y linfadenectomía inguinofemoral. La experiencia ha mostrado que la supervivencia se mejora con la administración de la radiación postoperatoria para pacientes seleccionados que se consideran de alto riesgo para fracaso locorregional.

Más recientemente, el uso de radioterapia neoadyuvante concomitante con quimioterapia como radio-sensibilizador ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de pacientes con cáncer de vulva para pacientes en quienes la cirugía radical sería demasiado morbida o técnicamente no viable. Las nuevas técnicas quirúrgicas, incluyendo la biopsia del ganglio centinela, mantienen la promesa de mejores resultados para los pacientes con enfermedad temprana. Un enfoque individualizado para el manejo del cáncer de vulva, a menudo empleando múltiples modalidades, en un esfuerzo para lograr controlar la enfermedad con mejores resultados cosméticos y de la función sexual, es ahora la norma.

ANATOMIA

La vulva consta de órganos genitales externos incluyendo el monte de Venus, los labios menores y los mayores, clítoris, vestíbulo vaginal y el cuerpo perineal y se soporta sobre los tejidos subcutáneos. La vulva está delimitada superiormente por la pared abdominal anterior, lateralmente por el pliegue labiocrural, medialmente por el muslo, e inferiormente por el ano. La vagina y la uretra se abren a la vulva. El monte de Venus es un montículo de piel con vello y tejido adiposo subcutáneo y con tejido conectivo que está localizado anterior a la sínfisis del pubis. Los labios mayores son dos pliegues de piel alargada que siguen el curso posterior del pubis y se mezclan en el cuerpo perineal. Los labios menores son un par más pequeño de pliegues de la piel medial y son paralelos a los labios mayores y se extienden inferiormente para formar el margen del vestíbulo vaginal. Por arriba, los labios menores cefálicamente se van a fusionar y van a formar el prepucio y frenillo del clítoris el cual se encuentra por debajo. La piel de los labios menores contiene glándulas sebáceas cerca de su unión con los labios mayores, pero no tiene vello y tiene poco o ningún tejido adiposo subyacente. El clítoris está soportado externamente por la fusión de los labios menores (prepucio y frenillo) y esta aproximadamente 2 a 3 cm anterior al meato uretral. Está compuesto por tejido eréctil organizado en el glande y el cuerpo del clítoris.

El vestíbulo vaginal está situado en el centro de la vulva y es homóloga a la uretra distal en el hombre. Tiene epitelio escamoso en la mucosa la cual está demarcada bilateralmente y posteriormente por la unión con el epitelio queratinizado en la línea de Hart, que se encuentra en los labios menores medial e inferiormente en el cuerpo perineal. La vagina, la uretra, las glándulas periuretrales, las glándulas vestibulares menores y las glándulas de Bartholin se abren hacia el vestíbulo. Los bulbos vestibulares, una colección de tejido eréctil bilateral están cubiertos superficialmente por el músculo bulbo cavernoso y están situados lateralmente. Las glándulas de Bartholin, son dos pequeñas glándulas secretoras de moco situadas dentro del tejido subcutáneo en la parte posterior de los labios mayores, tienen conductos que se abren en la porción posterolateral del vestíbulo. El cuerpo perineal es una banda de tejido subcutáneo y de piel de 3 a 4 cm situado entre las extensiones posteriores de los labios mayores. Separa el vestíbulo vaginal del ano y forma el margen posterior de la vulva.

Anatomía Vascular e Inervación

La vulva tiene un suministro de sangre rica que deriva principalmente de la arteria pudenda interna, que surge de la división anterior de la arteria ilíaca interna (hipogástrica), y de las arterias pudendas externas superficiales y profundas, que surgen de la arteria femoral. La arteria pudenda interna se divide en varias ramas pequeñas la isquiocavernosa y la de los músculos bulbocavernosos, la arteria perineal, la arteria uretral y las arterias dorsal y profunda del clítoris. Ambas arterias pudendas externas viajan medialmente para irrigar los labios mayores y sus estructuras profundas. Estos vasos se anastomosan libremente con ramas de la arteria pudenda interna.

La inervación de la vulva se deriva de múltiples fuentes y niveles de la médula espinal. El monte de Venus y los labios mayores son inervados por el nervio ilioinguinal (L1) y la rama genital del nervio genito-femoral (L1-2). Cualquiera de estos nervios pueden ser fácilmente heridos durante la disección de ganglios linfáticos pélvicos, con parestesias resultantes. El nervio pudendo (S2-4) entra en la vulva paralelo con la arteria pudenda interna y da lugar a varias ramas que inervan el tercio inferior de la vagina, labios, clítoris, cuerpo perineal y sus estructuras de soporte.

Anatomía de la Ingle y el drenaje linfático

Los linfáticos de la vulva corren hacia delante a través de los labios mayores, se vuelven lateralmente en el monte de venus y el pubis, y drenan sobre todo en los ganglios linfáticos

inguinales superficiales. Estudios por Parry-Jones demostraron que los canales linfáticos vulvares no se extienden lateralmente a los pliegues labiocrurales y no cruzan la línea media, a menos que el lugar de la inyección de contraste se encuentra en el clítoris o el cuerpo perineal (3).

Los vasos linfáticos vulvares drenan a los ganglios linfáticos inguinales superficiales ubicados dentro del triángulo femoral formado por el ligamento inguinal superiormente, el borde del músculo sartorio lateralmente, y el borde del músculo aductor largo medialmente. Hay 8 a 10 ganglios linfáticos inguinales situadas a lo largo de la vena safena y sus ramas entre la fascia Camper y la fascia que recubre los vasos femorales. El primer drenaje de los ganglios linfáticos se denomina ganglio centinela (SLN) y sólo se puede identificar por el uso de diversas técnicas de mapeo linfático. El SLN se encuentra con frecuencia medial a la vena femoral justo por encima del músculo aductor. El segundo escalón del drenaje de los ganglios linfáticos puede estar en la ingle o en la pelvis. El ganglio de Cloquet, es el ganglio linfático inguinal más superior, está ubicado debajo del ligamento inguinal. El drenaje linfático del SLN es secuencial para los ganglios ilíacos externos, ilíacos comunes y los ganglios linfáticos aórticos. (Fig. 1-3)

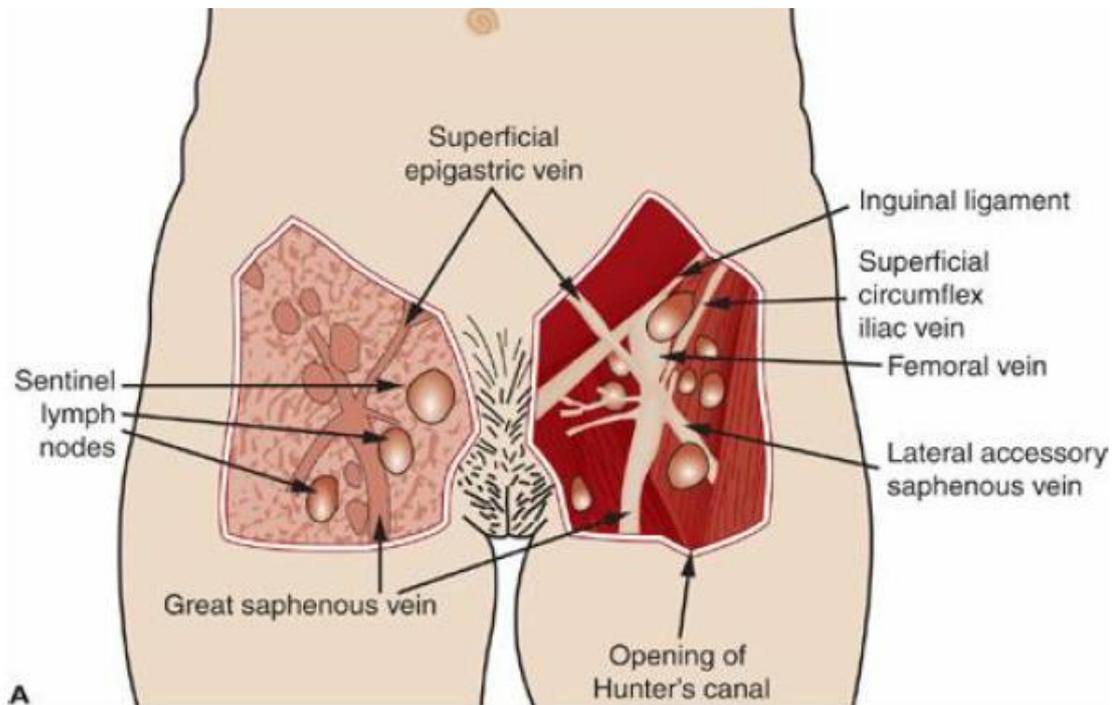


Fig. 1

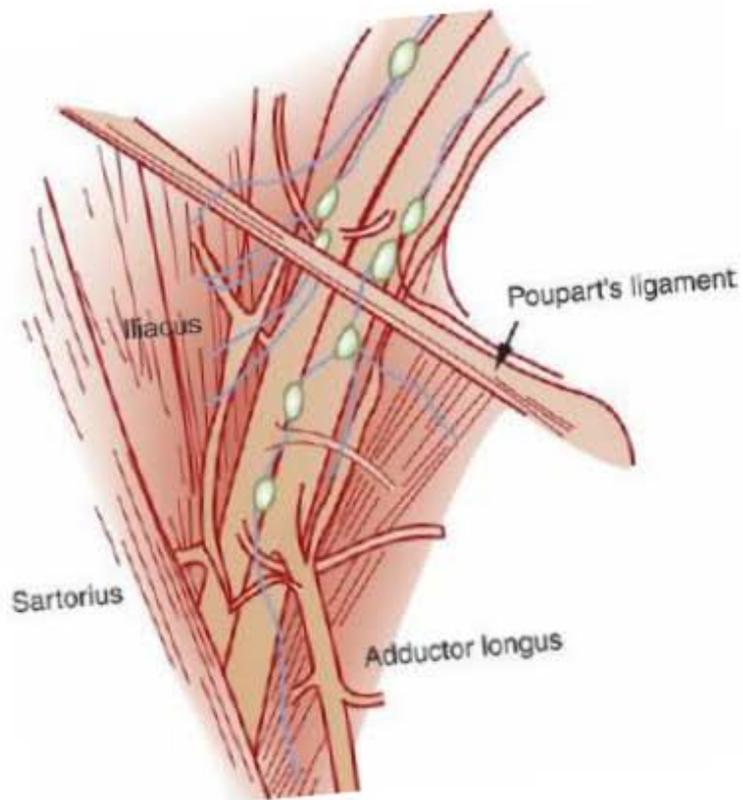


Fig. 2

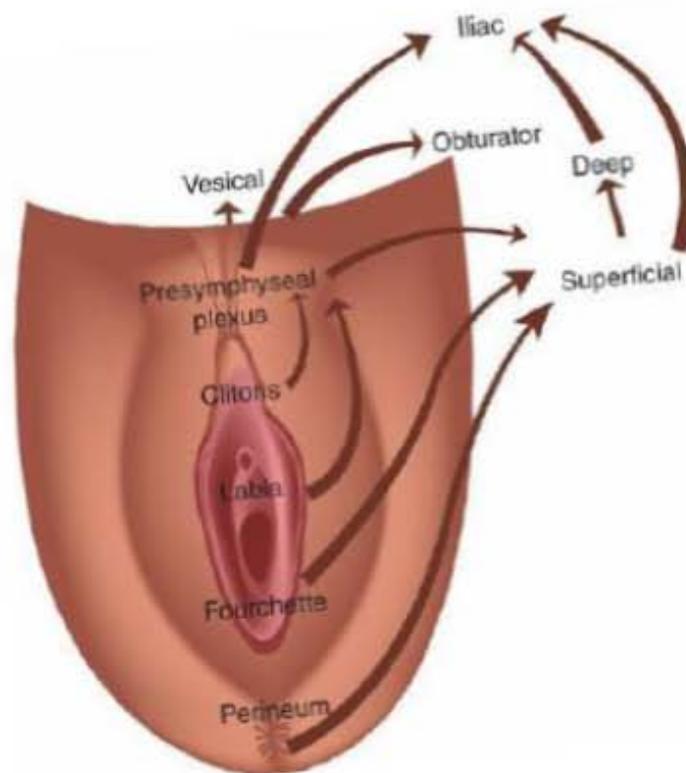


Fig. 3

EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que 4.490 mujeres fueron diagnosticadas con cáncer de vulva en los Estados Unidos en 2012, y aproximadamente 950 morirán de la enfermedad (1). El carcinoma de células escamosas de la vulva representa aproximadamente el 3% a 5% de todos los cánceres ginecológicos y el 1% de todos los carcinomas en la mujer, con una incidencia de 1 a 2 por 100.000 mujeres (1). Más cánceres vulvares ocurren en mujeres postmenopáusicas en la séptima década, aunque informes más recientes han identificado una tendencia hacia una menor edad de diagnóstico. Los estudios observacionales sugieren asociaciones entre la hipertensión, la diabetes mellitus y la obesidad con el carcinoma de la vulva, sin embargo, los análisis más recientes no han confirmado el significado pronóstico de estos diagnósticos (4).

Varios agentes infecciosos se han propuesto como posibles agentes etiológicos en el cáncer de vulva, incluyendo infecciones granulomatosas, virus del herpes simple, y más notablemente virus del papiloma humano (VPH). La infección por VPH está presente en prácticamente el 100% de las mujeres con cáncer cervicouterino. La relación entre la infección por el VPH y el cáncer de vulva es mucho menos fuerte. Esto es probablemente debido a las diferentes vías etiológicas que se cree son las responsables del cáncer de vulva. Los condilomas vulvares tienen una relación bien descrita con el VPH, y el desarrollo de un cáncer de vulva posterior a condilomas vulvares ha sido identificado. El rol del VPH en el desarrollo de lesiones premalignas y malignas de la vulva ha quedado más claro con las técnicas moleculares para la detección de VPH y con la mejoría de análisis mutacionales. Entre los serotipos del VPH, el 16 es la más común; sin embargo, muchos otros serotipos, incluyendo el 18, 31, 33, y otros, han sido implicados. El ADN de VPH puede ser identificado en aproximadamente el 85% de las lesiones intraepiteliales (rango, del 42% a 100%), pero sólo se observa en 10% a 50% de las lesiones invasoras (5).

Basta et al. realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles examinando la coexistencia de VPH y la incidencia tanto de VIN y el cáncer de vulva en estadio I. La infección por VPH estuvo presente en el 61,5% de los casos de VIN y el cáncer vulvar en mujeres de edad menor o igual a 45 años y en el 17,5% de las mujeres mayores de 45 años. La inmunosupresión crónica y el consumo de tabaco también se han vinculado como cofactores para el desarrollo de cáncer de la vulva (6). La incidencia de cáncer de vulva es mayor en las mujeres con trasplante renal, así como en las mujeres con el VIH y el SIDA. Fumar es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de cáncer de vulva de células escamosas, aunque la razón de esto no está clara. Una hipótesis es que las variaciones genéticas en las células T mediadas por IL-2 entre los fumadores puede explicar la susceptibilidad al desarrollo de carcinomas de vulva de células escamosas.

Las lesiones vulvares crónicas inflamatorias, tales como las distrofias vulvares, incluyendo liquen escleroso (LS), liquen plano, liquen simple crónico, hiperplasia de células escamosas y la VIN II / III (habitual, así como tipos diferenciados), en particular VIN diferenciada (DVIN), se han sugerido como precursores de cáncer de vulva de células escamosas.

En un estudio observacional de mujeres con carcinoma in situ, 7 de 8 casos no tratados progresaron a carcinoma invasivo dentro de 8 años y 4 de 105 mujeres tratadas presentaron tumores invasivos 7 a 18 años más tarde. En un estudio posterior de 405 casos de VIN 2 a 3, Jones et al. encontró que el 3,8% de las pacientes habían desarrollado cáncer invasivo a pesar del tratamiento, y 10 pacientes no tratados habían desarrollado cáncer invasivo en 1.1 a 7.3 años (media 3,9 años). De acuerdo con sus estudios, dos subtipos histológicos, aquellos con características basaloides o verrucosos, están asociadas con VPH, mientras que los queratinizantes no. Además, los carcinomas basaloides o verrucosos están asociados con factores de riesgo clásicos para el carcinoma cervical, incluyendo la edad de la primera relación sexual, número de parejas sexuales por vida, resultados de citología cervicales previas anormales, tabaquismo y nivel socioeconómico bajo. Los carcinomas queratinizantes

escamosos están débilmente vinculados con estos factores aunque en casos no hay vínculo alguno.

HISTORIA NATURAL (PATRONES DE DISEMINACION)

Los cánceres de vulva metástatan de 3 maneras: (a) por crecimiento local y extensión a órganos adyacentes, (b) embolización linfática a los ganglios linfáticos regionales en la ingle, y (c) diseminación hematógena a sitios distantes en etapas avanzadas.

La metástasis en los ganglios inguinales puede predecirse por la presencia de múltiples factores de riesgo, incluyendo el diámetro del tumor, grado histológico mayor (grado de diferenciación), la profundidad de la invasión estromal, y la invasión del espacio linfovascular. Observaciones clínicas importantes en relación a las metástasis a los ganglios linfáticos incluyen: (a) los ganglios inguinales son el sitio más frecuente de metástasis linfática, (b) las metástasis en tránsito a través del epitelio vulvar y a los tejidos profundos son extremadamente raras, sugiriendo que la mayoría de las metástasis linfáticas iniciales representan fenómenos embólicos; (c) las metástasis a la ingle contralateral o a ganglios pélvicos profundos son inusuales en ausencia de metástasis inguinales ipsilaterales, y (d) el involucro nodal generalmente se da de una manera escalonada desde la superficie inguinal a la profundidad inguinal y posteriormente hacia los ganglios pélvicos (8).

La extensión más allá de los ganglios linfáticos inguinales se considera metástasis a distancia (estadio IVB). Estas metástasis se producen ya sea por diseminación linfática secuencial ya sea a grupos nodales secundarios o terciarias o como un resultado de la diseminación hematógena a sitios más lejanos, como los huesos, pulmones o el hígado. Las metástasis a distancia son poco comunes como presentación inicial y se ven frecuentemente en el establecimiento de una enfermedad recurrente.

PRESENTACION CLINICA

La mayoría de las mujeres con cáncer de vulva se presentan con prurito y una lesión reconocible. La selección del sitio más apropiado para la biopsia en mujeres con condilomas, liquen escleroso vulvar crónico, lesiones escamosas intraepiteliales multifocales de alto grado (VIN 3), o la enfermedad de Paget puede ser difícil, y pueden requerirse múltiples biopsias. El manejo óptimo para cualquier paciente que presenta una lesión sospechosa es proceder a realizar una biopsia bajo anestesia local. Las biopsias de tejido deben incluir la lesión cutánea en cuestión y representativas del estroma subyacente contiguo, de modo que la presencia y la profundidad de la invasión (DOI) pueda ser evaluada con precisión. Debido a que la DOI es un tema central en el manejo del cáncer de vulva, se sugieren biopsias en sacabocado en las lesiones vulvares. Si se sospecha de invasión y la biopsia en sacabocado no confirma la sospecha clínica, se debe realizar una biopsia incisional o excisional..

EVALUACION DIAGNOSTICA

La evaluación de una paciente con cáncer de vulva debe tomar en consideración la extensión clínica de la enfermedad y la presencia de enfermedades médicas coexistentes. La evaluación inicial debe incluir un examen físico detallado con medición del tumor primario, evaluación de la extensión a estructuras mucosas u óseas adyacentes, y la evaluación clínica de los ganglios linfáticos inguinales. Es útil evaluar la distancia de las estructuras vitales tales como el clítoris, meato uretral y el ano, ya que estas estructuras son un factor limitante para obtener de márgenes

quirúrgicos adecuados. El diagnóstico por imagen no se requiere en las mujeres con lesiones primarias pequeñas y habitus corporal normal. En las mujeres obesas, los ganglios inguinales son difíciles de palpar y el estudio de imagen puede ser útil para identificar la presencia de linfadenopatía. Las pacientes con tumores grandes o fijos, y aquellos que son difíciles de examinar en la clínica, se pueden beneficiar de un examen bajo anestesia con cistoscopia y rectosigmoidoscopia.

Los estudios radiográficos que se han descrito como benéficos son la tomografía (CT), resonancia magnética (MRI), tomografía por emisión de positrones (PET), ecografía y TC por emisión de fotón único (SPECT). Mientras que las nuevas modalidades de estudios de imagen pueden ser de beneficio en la planificación del tratamiento, es también importante tener en cuenta que las series publicadas son pequeñas, y ninguna modalidad individual ha demostrado ser superior a otras en la detección de la enfermedad metastásica o recurrente.

Los ganglios linfáticos sospechosos deben ser biopsados si los hallazgos alteraran el plan quirúrgico. Debido a que la neoplasia del tracto genital femenino es a menudo multifocal, la evaluación de la vagina y el cervix, incluyendo la citología cervical, siempre se debe realizar en mujeres con neoplasias vulvar (9)

ETAPIFICACION

La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) aprobó una modificación al sistema de estadificación quirúrgica para el cáncer vulvar en 1989. Este sistema de clasificación fue revisada en 1995 y más recientemente en 2009. Desde la reforma de 1995, se ha aprendido mucho acerca de la importancia del número de ganglios involucrados, el tamaño de las metástasis inguinales, y la morfología ganglionar.

Estadio I	Tumor limitado a la vulva.
IA	Lesiones ≤ 2 cm de tamaño, limitadas a la vulva o el perineo y con invasión estromal $\leq 1,0$ mm, sin metástasis nodal.
IB	Lesiones > 2 cm de tamaño o con invasión estromal $> 1,0$ mm, limitado a la vulva o el perineo, con ganglios negativos.
Estadio II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (1/3 más abajo de la uretra, 1/3 más abajo de la vagina, ano) con ganglios negativos.
Estadio III	Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes o sin esta (1/3 más abajo de la uretra, 1/3 más abajo de la vagina, ano) con ganglios linfáticos inguino-femorales positivos.
IIIA	(i) Con metástasis a un ganglio linfático (≥ 5 mm), o
	(ii) con metástasis a uno a dos ganglios linfáticos (< 5 mm).
IIIB	(i) Con metástasis a dos o más ganglios linfáticos (≥ 5 mm), o
	(ii) con metástasis a tres o más ganglios linfáticos (< 5 mm).
IIIC	Con ganglios positivos con diseminación extracapsular.
Estadio IV	El tumor invade otras estructuras regionales (2/3 uretra superior, 2/3 vagina superior) o distantes.
IVA	El tumor invade cualquiera de las siguientes:
	(i) mucosa de la uretra superior o la vagina, mucosa de la vejiga, mucosa rectal o fijado al hueso pélvico, o
	(ii) ganglios linfáticos inguino-femorales fijos o ulcerados.
IVB	Toda metástasis distante como ganglios linfáticos pélvicos.

La técnica recomendada para el estudio la enfermedad vulvar, es medir desde la base del epitelio (unión epitelio-estromal) desde la papila dérmica más superficial hasta el punto más profundo de penetración (10).

Entre los carcinomas de células escamosas limitados a la vulva, aquellos con una invasión estromal de menos o igual a 1 mm están asociados con un riesgo <1% para metástasis a ganglios linfáticos. Los tumores con una invasión estromal de 1.1 a 3.0 milímetros están asociados con metástasis a los ganglios linfáticos de un 6% a 12% y en tumores con una invasión estromal de 3.1 a 5mm se reportan metástasis ganglionares en un 15% a 20% (11).

No existe una definición clara de cuántos ganglios linfáticos estudiados constituyen una evaluación adecuada. Se menciona que de encontrarse micrometástasis en el ganglio centinela se realice la linfadenectomía inguinal. El nuevo sistema de estadificación añade 3 grupos patológicos dentro del estadio III (a, b, y c), cada uno de los cuales incluye un pronóstico diferente. Estos 3 grupos incluyen el número ganglios positivos, tamaño de la metástasis inguinal, y la presencia o ausencia de invasión extracapsular. Estas características patológicas se han mostrado en múltiples estudios que han mostrado ser los predictores más fuertes de la mortalidad relacionados con el cáncer de vulva. La otra diferencia notable de la nueva etapificación es la ausencia de diferencia en etapa basados en la unilateralidad contra la bilateralidad del involucro inguinal; con la nueva clasificación cualquier metástasis a la ingle es considerada enfermedad en estadio III.

La evaluación del tumor se basa en el examen físico con estudios de cistoscopia y rectosigmoidoscopia en los casos de enfermedad bulky. El estado de los ganglios linfáticos se determina por la evaluación quirúrgica de las ingles. La presencia o ausencia de metástasis a distancia se basa en un diagnóstico individualizado sobre la presentación clínica del paciente. (12)

Debido a la incidencia poco frecuente del melanoma de vulva, históricamente se ha producido una escasez de datos para crear algoritmos que etapifiquen a los pacientes con esta enfermedad. Datos recientes apoyan la afirmación de que las directrices de estadificación del AJCC (actualizado en 2010) para lesiones cutáneas por melanoma se deben aplicar al melanoma vulvar. Moxley y col. examinaron 77 casos de melanoma vulvar de 5 centros médicos académicos, aplicando las modificaciones del 2002 del sistema de estadificación del AJCC para el melanoma cutáneo, el espesor de Breslow y el nivel de Clark a todas las pacientes. El espesor de Breslow se asoció con recurrencia ($p = 0,002$), pero no con supervivencia, sin embargo, el sistema de estadificación del AJCC-2002 fue predictivo de la supervivencia global ($p = 0,006$) en pacientes con melanoma vulvar. Es importante enfatizar que el grosor primario del tumor (por el método de Breslow) y el estado ganglionar son los principales determinantes de supervivencia en esta enfermedad. También es importante la presencia o ausencia de ulceración y la tasa mitosis, estos también son factores de pronóstico en el melanoma. (13)

PATOLOGIA

La mayoría de tumores malignos de la vulva surgen dentro del epitelio escamoso. Aunque la vulva no tiene una zona de transformación identificable, las neoplasias escamosas surgen con mayor frecuencia en los labios menores, clítoris, horquilla posterior, el cuerpo perineal o partes mediales de los labios mayores. Dentro del vestíbulo vulvar y la horquilla, las neoplasias escamosas pueden presentarse en las transiciones del epitelio escamoso estratificado queratinizado a la mucosa escamosa no queratinizada del vestíbulo, también conocida como la línea de Hart.

La mayoría de los carcinomas escamosos de la vulva surgen dentro de las áreas de epitelio asociados con una anomalía celular epitelial reconocible. Aproximadamente el 60% de los casos tienen una HSIL(VIN 3) adyacente. En los casos de carcinoma escamoso de vulva superficialmente invasor, la frecuencia de HSIL(VIN 3) adyacente se aproxima a 85%. El liquen escleroso, por lo general con características hiperplásicas asociadas, y / o HSIL (VIN 3), se puede encontrar adyacente al carcinoma de células escamosas en 15% a 40% de los casos.

La enfermedad granulomatosa esta también asociada con el carcinoma de células escamosas de vulva. De este modo, los precursores de carcinoma de células escamosas de la vulva pueden ser considerados en distintos grupos: aquellos asociados con VPH, VIN "habitual", y los que no (por ejemplo, los relacionados con la liquen simple, enfermedad granulomatosa crónica)

CARCINOMAS EPITELIALES

Carcinomas de células escamosas

El término de carcinoma microinvasivo no está reconocido en referencia al cáncer de vulva debido a que no hay un acuerdo común en los criterios patológicos establecidos para este término. La profundidad de invasión estromal es definida como la medición de la unión dérmica epitelial de las papilas dérmicas adyacentes más superficiales al punto más profundo de la invasión. En comparación, el grosor del tumor se mide desde la superficie del epitelio que recubre o desde el fondo de la capa granular si la superficie está queratinizada, al punto más profundo de la invasión, según lo especificado por la Sociedad Internacional de Patólogos Ginecológicos, la Organización Mundial de la Salud, y la FIGO.

Los carcinomas escamosos en etapa I de la vulva con una profundidad de invasión estromal de 3 mm tienen un ganglio linfático metastásico con una tasa promedio de 12%. Los tumores con una profundidad de invasión estromal de 5 mm o más tienen una tasa de metástasis de al menos un ganglio linfático metastásico en el 15%. Los tumores con una invasión estromal de 1 mm o menos tienen poco riesgo de metástasis a los ganglios linfáticos (30).

La profundidad de invasión estromal y el grosor del tumoral son definidos y medidos por separado, ya que pueden existir variaciones considerables entre las mediciones desde diversos puntos de los tumores superficiales de aproximadamente 1 mm. Existen diferencias significativas entre la invasión estromal y el grosor tumoral cuando los tumores invasivos superficiales son medidos. Los tumores con invasión más profunda que 1 mm se pueden medir fácilmente mediante la determinación de espesor, pero los tumores con ulceración de la superficie puede tener un espesor, medido desde la superficie, significativamente menor de la invasión estromal. Con tumores grandes, el espesor puede ser la única medida fiable debido a la falta de identificación de papilas dérmicas adyacentes.

Además del estadio tumoral y la profundidad o el grosor del tumor, otras características patológicas incluyen la invasión del espacio vascular, el patrón de crecimiento tumoral, el grado tumoral y el tipo de tumor.

La invasión del espacio vascular por carcinoma de células escamosas de la vulva se asocia con una mayor frecuencia de metástasis a los ganglios linfáticos y una supervivencia global inferior a 5 años.

El patrón de crecimiento tumoral influye en la tasa de metástasis a los ganglios linfáticos y en la supervivencia en tumores superiores a 1 mm de invasión estromal. En carcinomas vulvares estadio IA, el patrón de crecimiento no influye en el riesgo de involucro de los ganglios (14). Hay tres factores que describen el crecimiento del tumor: confluentes; compactas (empujando patrón), y en forma de dedo (diseminado o difusa), también un patrón que se describe como pobremente diferenciado.

El GOG ha propuesto el siguiente sistema de etapificación del carcinoma de células escamosas de la vulva:

Grado 1 se componen de tumor bien diferenciado y no contienen ningún elemento mal diferenciado.

Grado 2 contienen ambos patrones, con las porciones mal diferenciados que componen un tercio o menos del tumor.

Grado 3 también contienen ambos componentes, con porciones pobremente diferenciadas que componen más de un tercio pero menos de la mitad del tumor.

Grado 4 tienen la mitad o más del tumor compuesto de elementos pobremente diferenciados.

El Comité de Terminología de Trastornos epiteliales no neoplásicos y Tumores recomienda que la siguiente información sea incluida en el informe de anatomía patológica de todos los carcinomas de células escamosas de la vulva extirpados, esta información también está respaldada por el Colegio Americano de Patólogos, se usa frecuentemente en los reportes tumorales:

1. La profundidad de la invasión tumoral en milímetros
2. Espesor del tumor en milímetros
3. Método de medición de la invasión estromal y grosor
4. Presencia o ausencia de involucro tumoral en el espacio vascular (linfático)
5. Diámetro del tumor, medido en el espécimen fresco o fijo
6. Medición clínica del diámetro del tumor, si está disponible

En un análisis retrospectivo multivariado de 39 casos de carcinoma escamoso vulvar, además de la etapa clínica corregida para modalidad de tratamiento, se encontró que el patrón de invasión tumoral, la profundidad de la invasión tumoral y el estado de los ganglios linfáticos, todos fueron factores pronósticos significativos. Además, la desmoplasia dérmica asociada con la invasión tumoral también tuvo una asociación sugestiva. Los resultados que no se correlacionaron con la supervivencia fueron carcinoma de células escamosas, invasión del espacio vascular por el tumor, junto a HSIL VIN, grado nuclear tumoral o el grado de la respuesta inflamatoria asociada. El análisis de la ploidía del ADN (es decir, diploide frente a aneuploides) del carcinoma vulvar no parecen tener importancia con respecto a la supervivencia (15).

Se reconocen varios tipos histológicos de carcinoma de células escamosas de la vulva. Los tipos habituales incluyen el carcinoma de células escamosas queratinizante; células escamosas no queratinizante; carcinoma basaloide y carcinoma verrucoso (condilomatoso). Los tipos menos comunes son el carcinoma de células escamosas acantolítico, carcinoma de células escamosas con células tumorales gigantes y los carcinomas de células fusiformes, carcinoma de células escamosas con estroma sarcoma-like, carcinoma sebáceo, carcinoma verrucoso y otros tipos más raros.

Los carcinomas de células escamosas de los tipos basaliodes y verrucosos, así como HSIL (VIN 2/3) y el tipo diferenciado, se reconocen asociados con VPH, principalmente VPH 16.

El carcinoma epidermoide adenoideo (carcinoma pseudoangiosarcomatoso, carcinoma de células escamosas acantolítico, carcinoma de células escamosas pseudoglandular) se refiere a los carcinomas de células escamosas con características pseudoglandulares. Estos tumores se caracterizan por los pequeños espacios parecidos a glándulas dentro de un tumor que por lo demás aparenta ser un carcinoma de células escamosas mal diferenciado. Este se considera una variante altamente agresiva de carcinoma de células escamosas de la vulva. Este tumor se debe distinguir de carcinomas adenoescamosos que contienen un componente de adenocarcinoma evidente. Los carcinomas escamosos adenoideos no contiene sialomucina, pero los carcinomas adenoescamosos típicamente contienen mucina dentro del componente de adenocarcinoma. Los carcinomas de células escamosas con tumor de células gigantes tienen células gigantes multinucleadas entremezcladas dentro del carcinoma escamoso(16). Este tumor puede parecer ser un melanoma amelanótico. El carcinoma de células escamosas con tumor de células

gigantes, a diferencia del melanoma, no expresa el antígeno S100, HMB45, o Melan-A en los estudios de inmunoperoxidasa. Este tumor expresa queratina de bajo peso molecular, similar a otros carcinomas escamosos. (16)

Carcinoma de glándulas sebáceas en la vulva. Estos tumores, que surgen de las glándulas sebáceas glándulas de la piel de la vulva, pueden estar asociados con VIN. Este tumor raro es agresivo. Las células tumorales son relativamente grandes, con núcleos grandes y nucleolos prominentes con citoplasma prominente. El citoplasma, relacionado con su contenido de lípidos, tiene una apariencia finamente vacuolada. El tumor puede tener la apariencia de un carcinoma de células escamosas entremezclados con elementos sebáceas. La invasión profunda y los ganglios linfáticos u otras metástasis puede estar presente en etapas tempranas.

El carcinoma de células escamosas en huso consiste en una neoplásia pobremente diferenciada, puede imitar un melanoma o un sarcoma de células fusiformes, pueden ser diferenciados de los sarcomas mediante técnicas de inmunoperoxidasa. Al igual que otros carcinomas de células escamosas, la variante de células fusiformes contiene queratina y carece de los antígenos distintivos de los sarcomas de diverso origen. El antígeno S100, HMB45, y Melan-A son por lo general inmunorreactivos a un melanoma de células fusiformes y carentes en un carcinoma escamoso de células fusiformes.

Carcinoma verrucoso

Se presenta típicamente como un crecimiento exofítico que puede ser localmente destructivo. Clínicamente, que puede parecerse al condiloma acuminado. El llamado condiloma gigante de Buschke-Lowenstein se clasifica como una variante del carcinoma verrucoso por la Organización Mundial de la Salud.

Microscópicamente, el carcinoma verrugoso se caracteriza por células epiteliales bien diferenciadas. El patrón de crecimiento del tumor se caracteriza por un tumor dérmico "empujado" con interface con un estroma mínimo entre el epitelio. La superficie es a menudo hiperqueratósica, y puede haber paraqueratosis. Las mitosis observadas son característicamente normales. Dentro de la dermis, una respuesta inflamatoria celular linfocítica leve puede ser observada. Característicamente carece de la invasión del espacio vascular, debido a su excelente pronóstico, se deben utilizar criterios histológicos estrictos en el diagnóstico de carcinoma verrugoso. Los carcinomas espinocelulares con características focales verrucosas no deben ser descritos o diagnosticados como carcinomas verrucosos.

Los carcinomas verrucosos son característicamente diploides, a diferencia de los carcinomas de células escamosas típicos de la vulva, que suelen ser aneuploides mediante análisis de ADN. Los tumores verrucosos pueden estar asociados con el VPH 6 o sus variantes (17). Los principales diagnósticos diferenciales del carcinoma de células escamosas incluyen queratoacantomas, hiperplasia pseudocarcinomatosa (pseudoepteliomatosa), sarcoma epitelioides y tumor rabdoide maligno.

Carcinoma basocelular

El carcinoma basocelular es un tumor relativamente poco frecuente en la vulva, que representa el 2% y el 4% de los tumores infiltrantes. Estos tumores son más comunes en las mujeres de edad avanzada.

La superficie del tumor aparece granulada y está bien circunscrito a la palpación, el tumor es característicamente muy firme. El carcinoma basocelular de la vulva se presenta más comúnmente en los labios mayores y es típicamente de 2 cm o menos de diámetro.

Las células epiteliales que componen el carcinoma de células basales son típicamente pequeñas y variables en forma, con núcleos pequeños e hiper cromáticos que pueden presentar algunos pleomorfismos nucleares.

Estos tumores pueden tener una variedad de patrones de crecimiento (por ejemplo, trabecular, insular). Los carcinomas de células basales a menudo tienen un componente intraepitelial que es contiguo con el componente infiltrante, si este está presente.

El diagnóstico diferencial del carcinoma basocelular incluye el carcinoma basaloide de células escamosas, tumor de células de Merkel cutáneo, y carcinoma metastásico de células pequeñas. El carcinoma basaloide de células escamosas se puede distinguir por su falta de células basales características, patrón de crecimiento, y la presencia de puentes intracelulares. El pleomorfismo nuclear es típicamente mucho mayor en el carcinoma de células escamosas basaloide que en el carcinoma de células basales.

Los carcinomas basaloide de células escamosas son típicamente asociados con VPH 16, que no se asocia típicamente con el carcinoma de células basales.

Urotelial / Carcinoma de células transicionales

El carcinoma urotelial puede ser un tumor primario de la vulva, que por lo general surge dentro de la glándula de Bartholin. Con mayor frecuencia, el carcinoma urotelial es metastásico a la vulva, habiendo surgido dentro de la vejiga o la uretra. En raros casos, el tumor se presenta como una lesión Paget-like de la vulva (18).

Microscópicamente, los carcinomas uroteliales se componen de células relativamente uniformes; pleomorfismo nuclear que puede ser marcado en las neoplasias uroteliales de alto grado. Los tumores pueden presentar un crecimiento papilar.

Adenocarcinoma y carcinoma de las glándulas de Bartholin

La mayoría de adenocarcinomas primarios de la vulva surgen dentro de las glándulas de Bartholin.

El adenocarcinoma también puede surgir de otras glándulas o apéndices de la piel de la vulva, incluyendo las glándulas sudoríparas y las glándulas de Skene. El adenocarcinoma de células claras que surgen de endometriosis ha sido reportada en la ingle. Los tumores malignos primarios que surgen dentro de la glándula de Bartholin son el adenocarcinoma y el carcinoma de células escamosas, que se producen con aproximadamente la misma frecuencia y representan aproximadamente el 80% de todos los tumores malignos primarios en este sitio. Carcinomas adenoideos quísticos componen aproximadamente el 15% de todos los carcinomas primarios, los carcinomas adenoescamosos y carcinomas de células transicionales cada uno ocupa aproximadamente el 5% de los tumores primarios de la glándula de Bartholin.

El carcinoma de glándulas de Bartholin ocurre generalmente en mujeres mayores y es poco frecuente en las mujeres menores de 50 años. En la práctica clínica, en general es recomendable extirpar con bordes la glándula de Bartholin en una mujer de 50 años de edad o más, sobre todo si no hay historia conocida previa de quiste de Bartholin. Si un quiste se drena y una masa palpable persiste, también está indicada la escisión. La aspiración con aguja fina de la masa de Bartholin para evaluación citológica puede ayudar a establecer un diagnóstico positivo.

Los carcinomas primarios dentro de las glándulas de Bartholin son generalmente tumores sólidos y a menudo infiltran profundamente. Se han descrito una variedad de tipos histológicos de adenocarcinoma dentro de las glándulas de Bartholin como son: Mucinoso, papilar y el

carcinoma mucoepidermoide, además de los tipos adenoescamoso, escamoso y carcinoma de células transicionales.

El adenocarcinoma de la glándulas de Bartholin es típicamente inmunorreactivo para el antígeno carcinoembrionario. Las características histopatológicas que identifican a un carcinoma derivado de la glándula de Bartholin incluyen una transición reconocible de la glándula de Bartholin a tumor. El tipo histopatológico del tumor debe ser consistente con un origen de la glándula de Bartholin, y el tumor no debe ser metastásico a la glándula.

Estos tumores malignos son característicamente profundos y difíciles de detectar en su crecimiento temprano. Aproximadamente el 20% de las mujeres con carcinoma primario de la glándula de Bartholin tienen tumor metastásico a los ganglios linfáticos inguinofemoral en el momento del diagnóstico.

Enfermedad de Paget vulvar y lesiones Paget-Like

La enfermedad de Paget de la vulva se presenta típicamente como una zona roja, eccematoide, húmeda sobre la vulva, frecuentemente localizada en los labios mayores, cuerpo perineal, clítoris, u otros sitios. Esta enfermedad ocurre típicamente en edad avanzada, en mujeres caucásicas posmenopáusicas, aunque ha sido descrita en una mujer premenopáusica. Debido a su apariencia eccematoide, no es inusual que la enfermedad de Paget vulvar sea diagnosticada como eczema o dermatitis de contacto. Aproximadamente el 15% de las mujeres con la enfermedad de Paget vulvar tiene adenocarcinoma primario subyacente, que por lo general surge dentro de las glándulas apocrinas o de las glándulas de Bartholin subyacentes. La clasificación etiológica de Wilkinson y Brown de la enfermedad de Paget vulvar divide la enfermedad de Paget en 2 grupos principales: los de origen cutáneo y los de origen no cutáneo. Los 2 tipos más comunes de enfermedad de Paget no cutánea son los relacionados con adenocarcinoma colorrectal y los relacionados con el carcinoma urotelial de vejiga. Las mujeres con enfermedad de Paget del tipo colorrectal usualmente se presentan con una lesión que afecta a la piel perianal, y esta lesión es una manifestación subyacente del cáncer de colon o adenocarcinoma rectal. Las mujeres con Paget-like (PUIN) normalmente presentan una lesión que involucra la zona periuretral y el vestíbulo vulvar. En estos casos hay un carcinoma urotelial vesical y/o uretral con extensión de las células uroteliales neoplásicas al epitelio de la vulva. En los casos de PUIN, no está indicada la vulvectomía total profunda porque no hay un adenocarcinoma cutáneo asociado.

Las células tumorales son de la vejiga y / o uretra, representando una neoplasia intraepitelial de células de transicionales que se extiende desde la vejiga y/o uretra (19).

La enfermedad cutánea de Paget es más comúnmente una neoplasia intraepitelial primaria. En tales casos, la enfermedad de Paget intraepitelial puede estar asociada una enfermedad de Paget invasiva. En raras ocasiones, la enfermedad cutánea de Paget puede ser una manifestación de un adenocarcinoma cutáneo activo subyacente. La enfermedad cutánea de Paget se caracteriza por la presencia de células de Paget, que se encuentran en el epitelio afectado. Una célula de Paget es relativamente grande, con un núcleo prominente que tiene típicamente cromatina gruesa y un nucléolo prominente. El estudio de inmunohistoquímica para CK-7 es útil en muchos casos para identificar la enfermedad de Paget ya que las células son fuertemente CK-7 positiva, mientras que las células epiteliales adyacentes son negativas. (19).

Melanoma maligno de vulva

El melanoma maligno de la vulva representa aproximadamente el 9% de todas las neoplasias primarias malignas de la vulva, y representa aproximadamente el 3% de todos los melanomas

en las mujeres. Este tumor se presenta principalmente en mujeres de raza blanca y aproximadamente un tercio de los casos se producen en mujeres menores de 50 años, la edad media al diagnóstico es de 55 años. La frecuencia pico se produce entre la sexta y séptima décadas, y la mayor incidencia es en mujeres de 75 años de edad, donde la incidencia específica por edad se informó de 1,28 por cada 100.000 habitantes. El síntoma más común es la hemorragia, sin embargo, el prurito, dolor, disuria, y una masa palpable se pueden encontrar también. El tumor puede surgir de una lesión pigmentada preexistente o de piel con apariencia normal. El sitio primario en la vulva puede ser el clítoris, labios menores y labios mayores, donde los melanomas ocurren con la misma frecuencia aproximadamente (20). El tumor puede ser elevado, nodular, o ulcerado. Aunque los tumores son normalmente pigmentados, aproximadamente una cuarta parte no son pigmentados como lo es el melanoma amelanocítico un tipo de melanoma que clínica y patológicamente puede parecerse a un carcinoma epidermoide. En el entorno clínico, el diagnóstico diferencial incluye condiloma acuminado pigmentado, HSIL VIN pigmentado, nevus genitales atípicos, nevus grandes vulvares, melanosos de la vulva, u otros tumores malignos, incluyendo tumores malignos de partes blandas.

Los melanomas malignos de la vulva se pueden subclasificar en 3 categorías específicas: melanoma maligno de extensión superficial, melanoma nodular, y melanoma mucoso lentiginoso que también se conoce como melanoma lentiginoso acral. En la vulva, algunos casos se mezclan y no pueden clasificarse específicamente. Los melanomas mucosos lentiginosos son el tipo más común reportado en la vulva, lo que representa más de la mitad de los casos en la serie más grande. Los melanomas nodulares son los segundos en la frecuencia, que representa aproximadamente una quinta parte de los casos y tienen el peor pronóstico global, por lo general relacionados con el mayor espesor y la invasión más profunda en el momento de la presentación. El melanoma de extensión superficial es el tipo menos frecuente.

La diferenciación histopatológica del tipo melanoma se basa en la identificación del componente de extensión superficial. Los melanomas lentiginosos son neoplasias melanocíticas agrupadas en la unión dermo-epitelial y tienen tanto el crecimiento radial como crecimiento vertical. Los melanomas de extensión superficial característicamente muestran uniones melanocíticas con crecimiento radial y el crecimiento vertical puede estar ausente. Los melanomas nodulares muestran un mínimo o ningún crecimiento radial.

Los melanomas malignos suelen expresar el antígeno S100, HMB45 y Melan-A y no expresan citoqueratinas o CEA. El diagnóstico diferencial microscópico del melanoma de extensión superficial es principalmente la enfermedad de Paget, reticulosis pagetoide y Sarcoma de Kaposi. Las técnicas de inmunohistoquímica son esenciales para diferenciar entre melanoma de extensión superficial de la enfermedad de Paget. Los melanomas nodulares pigmentadas pueden simular un carcinoma de células escamosas o neoplasias de células fusiformes de varios tipos. En estas circunstancias, los procedimientos de inmunoperoxidasa son de gran valor, ya que los carcinomas de células escamosas por lo general no expresa la proteína S100, HMB45 o Melan-A y los melanomas no expresan la citoqueratina.

El grosor del tumor es la medida más importante en la evaluación del melanoma maligno. Las definiciones de los niveles de Clark describen la extensión del involucro dérmico y subcutáneo del melanoma. Las medidas del melanoma de vulva pueden ser aplicadas como para la piel y las membranas mucosas, tal como se describe por Breslow. Con el método de Breslow, la medición del espesor de los melanomas cutáneos requiere medir desde la parte superior de la capa granular hasta el punto más profundo de la invasión.

Los melanomas malignos que tienen un espesor de hasta 1 mm se consideran generalmente de mínimo riesgo de recurrencia. Los melanomas de nivel 2 de Clark o el espesor de 1,49 mm o menos, o el volumen del tumor de 100 mm³, también se correlaciona con buen pronóstico. Un mal pronóstico se correlaciona con el nivel de Clark 5, espesor > 2 mm, o el recuento mitótico

superior 10/mm². Entre otros factores pronósticos se encuentran un índice mitótico elevado, la reacción y ulceración superficial (21).

Los melanomas surgen en la vulva y pueden metastatizar a otros sitios dentro del tracto genital femenino, incluyendo el cuello uterino, la vagina, la uretra y el recto. La metástasis a distancia es común con la enfermedad diseminada. La supervivencia después de la recidiva es baja: alrededor del 5%.

Sarcomas vulvares

Leiomiomasarcoma.

Es el sarcoma vulvar primario más frecuente, más comúnmente surge en los labios mayores o en el área de la glándula de Bartholin. Son generalmente más grandes de 5 cm de diámetro cuando se diagnostican por primera vez y se pueden profundizar en el tejido subcutáneo.

En el examen microscópico, estos tumores se componen de células en forma de husos entrelazados, a veces con una apariencia epitelioide. Los criterios microscópicos para el diagnóstico requieren la determinación del recuento de la figura mitótica. En los casos con pleomorfismo mínimo, es generalmente aceptado que se puede hacer el diagnóstico de leiomiomasarcoma con una cuenta mitótica de 10 o más por cada 10 campos de gran aumento.

Histiocitoma fibroso maligno (MFH)

Surge de histiocitos con diferenciación fibroblástica. Es considerado el segundo sarcoma más común de la vulva y tiene su frecuencia de pico en la edad mediana. El MFH se presenta típicamente como una masa solitaria, que puede ser un tanto parduzca o pigmentada, secundaria a las zonas de hemorragia focal dentro del tumor. En el examen microscópico, el tumor se caracteriza por un entrelazado complejo con un patrón de crecimiento celular con marcado pleomorfismo nuclear, incluyendo las células multinucleadas. Las mitosis anormales pueden ser evidentes. Las variantes microscópicas de este tumor son la inflamatoria, la de células gigantes, la mixoide y los tipos angiomatoide. (22)

Sarcoma epitelioide.

Puede surgir dentro de los labios mayores, en el área subclitoral, y en el clítoris. Sus características microscópicas pueden parecerse a los del carcinoma escamoso, melanoma maligno, tumor rabdoide maligno o linfoma. El sarcoma epitelioide es por lo general relativamente superficial, que surge en la dermis reticular, pero puede ocurrir en las estructuras más profundas. En el examen microscópico, el tumor es nodular y puede tener áreas de necrosis. Las células tumorales tienen una apariencia epitelioide con citoplasma eosinófilo, pero hay componentes que pueden ser de metaplasia, incluyendo el cartílago y el hueso. Por inmunohistoquímica, este tumor contiene citoqueratina, que no lo distingue de los tumores epiteliales, pero es de valor para diferenciarlo del melanoma maligno o de otros tipos de tumores de tejidos blandos.

Tumor rabdoide maligno.

El Tumor rabdoide maligno ha sido descrito en la vulva y como el sarcoma epitelioide, puede ser relativamente superficial y contener células tumorales con un aspecto epitelioide con citoplasma eosinófilo. A diferencia del sarcoma epitelioide, estos tumores malignos rabdoides tienen núcleos relativamente pleomórficos. Los elementos metaplásicos por lo general no están presentes.

Tumores metastásicos a la vulva

Los tumores metastásicos representan aproximadamente el 8% de todos los tumores de vulva, y en aproximadamente la mitad de los casos, el tumor primario estaba en el tracto genital inferior, incluyendo el cuello del útero, la vagina, endometrio o el ovario. El carcinoma de cuello de útero es el origen más común de metástasis contigua. En aproximadamente el 10% de los casos, el sitio primario del tumor metastásico no puede ser identificado.

FACTORES PRONOSTICOS

Las decisiones fundamentales en relación con los objetivos de la terapia (curación vs paliación) y la secuencia de tratamiento primario (cirugía primaria versus quimiorradioterapia) debe basarse en 4 cosas:

- (a) Factores de riesgo históricos demográficos
- (b) Las características primarias del tumor incluyendo la ubicación, la lateralidad, el tamaño en centímetros, la invasión estromal y la invasión del espacio linfovascular
- (c) La evaluación clínica ± radiográfica de los ganglios linfáticos inguinales
- (d) La probabilidad de enfermedad metastásica a distancia.

Después de la resección del tumor primario la evaluación quirúrgica de los ganglios linfáticos inguinales, la información adicional obtenida de observaciones intraoperatorias y los especímenes patológicos finales sirven para guiar las decisiones sobre la terapia adyuvante. Los factores pronósticos más importantes para el tratamiento adyuvante del carcinoma de células escamosas de la vulva se han sido incorporados a los sistemas de etapificación del AJCC y la FIGO. Entre los múltiples factores que afectan el riesgo de recurrencia y la mortalidad específica de la enfermedad, el estado ganglionar, en particular el número de ganglios positivos, tamaño de las metástasis más grandes, y la presencia o ausencia de extensión extracapsular, son los más importantes.

MANEJO GENERAL

Antecedentes históricos

El desarrollo de la vulvectomía radical con linfadenectomía bilateral inguinofemoral durante los años 1940 y 1950 fue una gran mejora sobre las opciones quirúrgicas anteriores y con mucho mayor supervivencia, especialmente para las mujeres con tumores más pequeños y ganglios linfáticos negativos (23). Sin embargo, la cirugía radical puede estar asociada con complicaciones postoperatorias tales como la dehiscencia de la herida y el linfedema. Las indicaciones de una vulvectomía radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral para el tratamiento primario del cáncer de vulva es raro. (24)

En la actualidad, los tumores vulvares más pequeños se pueden manejar con enfoques quirúrgicos menos radicales y muchos autores han propuesto resecciones más limitadas para ciertos subconjuntos de pacientes que representan una enfermedad más temprana o de bajo riesgo. Las ventajas de estos tratamientos menos radicales permiten la preservación de una parte significativa de la vulva que no está afectada, la preservación de la imagen corporal y la función sexual, menor morbilidad operatoria y menos complicaciones tardías.

En contraste, la cirugía radical es con frecuencia ineficaz en la curación de las pacientes con tumores voluminosos o ganglios inguinales positivos.

Biopsia del ganglio linfático inguinal centinela

Se define como el primer drenaje del tumor a los ganglios linfáticos. El ganglio centinela se identifica por mapeo linfático. Esta es una inyección peritumoral de un material que es absorbido por canales linfáticos cutáneos superficiales y transportados al ganglio centinela. Un colorante como el azul patente o bien un radiocoloide se puede utilizar y es identificado por visualización directa o detección de los niveles de radioactividad por un dispositivo de mano o estudio de imagen. La experiencia preliminar apoya el concepto que la confirmación de las metástasis linfáticas puede reducirse a la biopsia de uno o dos ganglios identificados.



En base a los resultados de 2 grandes ensayos multi-institucionales para determinar la utilidad de la biopsia del ganglio centinela (BGC) en mujeres con cáncer de vulva. El estudio GROINS V y el GOG 173 se concluye que la aplicación del ganglio centinela en pacientes con cáncer de vulva es en mujeres con tamaños tumorales menores de 4 cm con ingre negativa y lesiones laterales. La tasa de falsos negativos fue del 8,3%, y el valor predictivo negativo fue del 3,7% para toda la cohorte. En el GOG 173 el valor predictivo negativo fue del 2,7%, para los pacientes con tumores menores de 4 cm. Esto significa que un paciente con un tumor de menos de 4 cm, sin ganglios linfáticos palpables, y un ganglio centinela negativo tiene un 2% de probabilidad de una recaída en la ingre. (25)

La combinación de resección vulvar local y la biopsia de ganglio centinela mantiene la promesa de una mejoría en los resultados para muchas mujeres con cáncer de la vulva con preservación de la función sexual y mejoría en la imagen corporal y una reducción en el riesgo de linfedema.

Pacientes con tumores en estadio clínico I/II

Los tumores que demuestran una invasión estromal de 1 mm o menos (≤ 1 mm) tienen un riesgo mínimo de diseminación linfática. Los procedimientos excisionales que incorporan un margen de tejido normal de 1cm es posible que proporcionen resultados curativos (26). Las

pacientes en esta categoría representan el único subconjunto en los cuales la evaluación quirúrgica de los ganglios linfáticos inguinales puede ser omitida. Estos carcinomas llamados superficialmente invasores tienden a surgir en pacientes más jóvenes con lesiones escamosas intraepiteliales (VIN) que comúnmente se asocian con infecciones por VPH oncogénicos. La invasión oculta en las lesiones que se piensan son intraepiteliales es común. En consecuencia, todo el tracto genital inferior y la vulva deben ser cuidadosamente evaluados antes de intentar la resección quirúrgica de estas lesiones. El riesgo de recurrencia vulvar o el desarrollo de una nueva lesión vulvar en otro sitio es significativo. Después de la terapia primaria, estos pacientes deben someterse a exámenes de seguimiento frecuentes.

El manejo de la etapa clínica I y II del cáncer vulvar incluye una escisión radical amplia del tumor primario con un ganglio centinela unilateral o bilateral con o sin linfadenectomía inguinofemoral. En la cirugía se extirpa el tumor primario con un amplio margen radial de la piel normal (2 cm), junto con un margen de profundidad de la fascia perineal profunda, por lo que, la muestra vulvar contendrá tumor, piel, grasa subcutánea, perforantes vasculares y linfáticos dérmicos. Este enfoque proporciona una excelente supervivencia a largo plazo y el control local en aproximadamente el 88% de pacientes (26). Debe hacerse todo lo posible para preservar estructuras tales como el clítoris y meato uretral. Los márgenes profundos rara vez son un problema excepto en el perineo, donde hay poca o ninguna grasa subcutánea. En este caso, la eliminación de la cápsula del ano o una parte del músculo del esfínter se puede realizar sin una pérdida de la función anal.

El cierre de los defectos vulvares para tumores primarios pequeños por lo general se puede lograr con una sencilla movilización de la piel y la grasa que rodea la vulva. En los casos que el cierre primario no es posible, cualquiera de los cierres plásticos son útiles.

Un subanálisis de los datos del GOG 173 también proporciona orientación sobre cuándo la evaluación de la ingle unilateral es segura. El GOG 173 requirió la evaluación bilateral de los ganglios linfáticos, excepto cuando la distancia del tumor fue de más de 2 cm de una estructura de línea media.

La supervivencia de las mujeres con resección adecuada de un carcinoma epidermoide primario limitado a la vulva y con ganglios negativos es de 90% o mejor. Los pacientes en estadio II que tienen márgenes y ganglios negativos, pero con participación de la vagina o la uretra inferior deben obtener resultados similares.

Cánceres en estadio clínico III al IV

Algunas mujeres tienen metástasis ganglionares detectadas por examen físico preoperatorio o por imagen o bien en el momento de la cirugía primaria. Si un ganglio está evidentemente involucrado en este punto se procederá a la linfadenectomía inguinofemoral en el supuesto de que exista una alta probabilidad de ganglios linfáticos positivos adicionales.

Tumores en etapas clínicas II / III a menudo se extienden a mucosas de estructuras adyacentes ± ganglios linfáticos inguinales, muchos de ellos son voluminosos, sin embargo, algunos son de volumen limitado, pero se consideran etapas clínicas altas debido a la proximidad crítica de las estructuras en la línea media. Algunos tumores primarios pueden ser extirpados curativamente por medio de una vulvectomía radical o alguna cirugía de exenteración pélvica y vulvectomía. La resección quirúrgica de 1 a 1,5 cm de la uretra distal con el fin de lograr un margen quirúrgico negativo no parece comprometer la continencia vesical (27). Aunque la cirugía radical es una opción para las pacientes con tumores localmente avanzados, estrategias terapéuticas actuales se han centrado en la radioterapia secuencial o radio-quimioterapia seguida de cirugía radical como un medio para preservar la vía urinaria o fecal o ambas. Los cánceres vulvares son suficientemente sensibles a la radiación terapéutica de tal manera que las operaciones de preservación de la función son viables en pacientes seleccionadas con

enfermedad avanzada que reciben tratamiento de modalidad combinada. Para los pacientes con tumores en estadio IVA, se han reportado experiencias similares. El tratamiento de pacientes con cáncer de vulva en estadio IVB debe ser considerado solo paliativo.

Cáncer de vulva con ganglios positivos

Una estrategia de tratamiento óptimo para los pacientes con ganglios clínicamente positivos aún no se ha definido. Dos factores impactan en el manejo de la enfermedad regional: la radiación pueden tener un impacto significativo en la esterilización o la erradicación de la enfermedad ganglionar de volumen pequeño, y la resección quirúrgica de la enfermedad ganglionar voluminosa también mejora el control regional y probablemente aumenta el potencial curativo de la radiación.

En pacientes que se sometieron a una linfadenectomía bilateral inguinofemoral como terapia inicial y se encontró que tuvieron ganglios positivos, sobre todo más de uno, es posible que se beneficien de radioterapia postoperatoria en la ingle y en la pelvis menor (28).

La radioterapia es superior a la cirugía en el manejo de pacientes con ganglios pélvicos positivos. La morbilidad al combinar linfadenectomía inguinal superficial y profunda con radiación puede ser sustancial. Las incidencias más elevadas de complicaciones crónicas de la ingle y de la extremidad es principalmente linfedema, que se ve en tales casos.

Están disponibles varias opciones para los pacientes que tenían ganglios positivos durante el curso de una linfadenectomía inguinal o cuando se realizó como un procedimiento de etapificación: (a) puede no llevarse a cabo ningún otro tratamiento quirúrgico; (b) la linfadenectomía puede ampliarse para incluir los ganglios profundos ipsilaterales, los ganglios de la ingle contralateral, o ambos, o (c) se puede añadir la radiación postoperatoria a cualquiera de estas opciones quirúrgicas. Dado la heterogeneidad de las presentaciones de cáncer de vulva, la individualización de tratamiento es necesario.

Si la radioterapia postoperatoria de los ganglios inguinales se considera que es necesario, sería razonable limitar la resección a ganglios extremadamente positivos. Aquí la intención sería reducir al mínimo la probabilidad de linfedema después de la cirugía radical combinada con la radioterapia. Se ha logrado excelente control local y mínima morbilidad cuando la linfadenectomía selectiva y la terapia adyuvante postoperatoria fueron administrados a pacientes cuidadosamente seleccionados.

El manejo ideal para una paciente con un ganglio centinela microscópicamente positivo que no se realizó una linfadenectomía completa al momento de su primera cirugía es desconocido.

Cáncer recurrente

Independientemente del tratamiento inicial, las recurrencias del cáncer de vulva se pueden clasificar en 3 grupos clínicos: locales (vulva), a la ingle y a distancia. La experiencia reportada en cuanto a la supervivencia libre de recurrencia que se puede obtener en pacientes con enfermedad limitada a la vulva es hasta de un 75% de los casos. La observación de que muchas de estas recurrencias del cáncer de vulva ocurren en sitios a distancia o que se producen después de años del tratamiento primario aparentemente exitoso sugiere que alguna de las recidivas probablemente pueden representar nuevos tumores primarios en lugar de el desarrollo de una nueva enfermedad. Las recurrencias en la ingle, sin embargo, son casi universalmente fatales. Algunos pacientes pueden ser salvados por resección de la enfermedad voluminosa y

radioterapia local, tal vez incluso con intensidad modulada (IMRT) en pacientes que han recibido radioterapia pélvica previa. Los pacientes que desarrollan metástasis a distancia son candidatos para quimioterapia paliativa.

HISTOLOGIA NO ESCAMOSA

Debido a que las neoplasias vulvares no escamosas son extremadamente raras existe muy poca información disponible sobre el tratamiento óptimo y el pronóstico a largo plazo de estas neoplasias. La información disponible se deriva de los informes de casos aislados o pequeñas series que abarcan largos períodos de tiempo.

Melanoma Maligno

El melanoma maligno es la segunda neoplasia maligna más común de vulva, y es más comúnmente vista en las mujeres caucásicas posmenopáusicas. Presentaciones típicas incluyen ya sea una lesión pigmentada asintomática identificada durante un examen de rutina o prurito o bien una masa vulvar dolorosa. El diagnóstico definitivo se establece mediante biopsia.

La inmunohistoquímica para el antígeno específico de melanoma y S100 puede ser útil en casos dudosos. Los melanomas pueden surgir de las lesiones vulvares pigmentadas existentes o como tumores primarios nuevos. Por consiguiente, cualquier lesión vulvar pigmentada debe ser considerada para biopsia. El melanoma cutáneo ha evolucionado significativamente en los últimos 45 años. Debido a la rareza del melanoma vulvar, no está claro si la extrapolación del pronóstico y tratamiento de los datos de la enfermedad cutánea es apropiado para las pacientes con melanoma de vulva. Por lo tanto, varios autores han descrito su experiencia con el melanoma vulvar usando una o más estadificaciones diferentes (por ejemplo, la profundidad de Breslow, nivel de Clark, la estadificación AJCC), por lo que la normalización de los grupos pronósticos y estrategias de tratamiento es difícil. Recientemente, Moxley y col. informaron los resultados de un estudio retrospectivo multiinstitucional de 77 pacientes con melanoma vulvar, la presentación de los datos se estadificaron a través de AJCC, del espesor de Breslow y del nivel de Clark) y los tratamientos se correlacionaron con los resultados, específicamente en recurrencia y en la supervivencia global.

Entre los 3 métodos de estadificación, sólo la de la AJCC se correlacionó significativamente con la supervivencia global, aunque el espesor de Breslow se asoció significativamente con la probabilidad de recurrencia.

El tratamiento primario del melanoma de vulva es la escisión quirúrgica. La vulvectomía radical con linfadenectomía inguinofemoral bilateral ha sido el tratamiento histórico de elección.

Debido a que la mayoría de las recurrencias son a distancia el tratamiento radical local no parece mejorar la supervivencia. Además, muchos pacientes con melanoma vulvar son de edad avanzada, con problemas médicos coexistentes, en las cuales la morbilidad puede ser muy elevada. Más recientes se recomiendan algún tipo de hemivulvectomía o escisión local amplia con linfadenectomía inguinal o cartografía del ganglio centinela.

La invasión estromal profunda y la presencia de ulceración son factores de pronóstico importantes y deben ser considerados en la planificación del tratamiento. Mira et al. informaron de una serie de melanoma vulvar en la cual a las pacientes que tenían una profundidad de invasión estromal de $\leq 1,75$ mm ninguna experimentó una recurrencia y sugirió que estas pacientes pueden ser tratadas con una escisión local amplia y las pacientes con una lesión con profundidad de $> 1,75$ mm recurrieron a pesar de un tratamiento escisional radical del tumor.

Con base en la información derivada de las grandes series de pacientes con melanoma cutáneo en lugares no genitales, la linfadenectomía regional probablemente debería ser considerada solo como un factor pronóstico en lugar de un procedimiento terapéutico. En un análisis multivariado de 644 pacientes con melanoma vulvar, Sugiyama et al. notificaron tasas de supervivencia a 5 años de 68%, 29%, y 19% para los pacientes con cero, uno, y 2 o más ganglios linfáticos positivos, respectivamente (29). La linfadenectomía puede evitarse en pacientes con melanoma superficial (<1 mm, in situ o con nivel de Clark I), para quien el riesgo de enfermedad metastásica es insignificante. La identificación del ganglio centinela se ha aplicado cada vez más a la cirugía en el manejo de los melanomas malignos cutáneos y varios autores afirman que para aquellos cirujanos que son competentes con la técnica, la cartografía y la biopsia del GLC debe de ser considerada una práctica estándar.

La quimioterapia sistémica, ya sea en un entorno adyuvante o de salvamento, se considera paliativa; las respuestas duraderas son raras, y los efectos adversos suelen ser considerables.

El interferón alfa-2b se ha demostrado que tiene actividad en pacientes con tumores de pequeño volumen, sin embargo, debido a su estrecho índice terapéutico, su uso está típicamente disponible sólo en centros de alto volumen de pacientes. Varios agentes quimioterapéuticos han demostrado algo de respuesta, la más notable de estas es con dacarbazina (DTIC), temozolomida y esquemas a base platino con tasas de respuesta de solo el 7% al 12%. Nuevas combinaciones de IL-2 con quimioterapia también se emplean de manera ordinaria, sin embargo, hasta la fecha, estos enfoques no han demostrado ser superiores a las terapias de rescate estándar. Debido a las tasas de respuesta relativamente pobres con agentes citotóxicos, en los últimos años se ha hecho mucho énfasis en el uso de inhibidores de moléculas pequeñas, o agentes biológicos. El mejor ejemplo del uso de inhibidores biológicos son en pacientes con mutaciones en B-Raf, c-Kit y CTLA-4. (30)

Las tasas de supervivencia en mujeres con melanoma vulvar son aproximadamente del 50%. Los pacientes con lesiones superficiales tienen una excelente oportunidad para la curación después de la resección quirúrgica, pero los pacientes con lesiones más profundas o metástasis en el momento del diagnóstico tienen un pronóstico más limitado. Estas pacientes son buenas candidatas para los ensayos de investigación.

Carcinoma verrugoso

Los carcinomas verrugosos son localmente invasivos y raramente hacen metástasis. En consecuencia, el tratamiento mediante escisión amplia radical suele ser curativo. La recidiva local se puede producir, especialmente cuando el tumor ha sido inadecuadamente resecado.

Carcinoma basocelular

Los carcinomas de células basales deben ser tratados mediante biopsia por escisión quirúrgica con un mínimo margen de 1 cm. La diseminación linfática o a distancia es muy rara. La recurrencia local puede ocurrir, particularmente en los tumores que se retiraron con los márgenes de resección sub óptimos.

Adenocarcinoma

Los pacientes que presentan adenocarcinoma vulvar deben primero someterse a una extensa evaluación clínica para determinar si la lesión en cuestión representa un tumor primario o un metastásico. A pesar de la escasez de datos sobre la evaluación y el tratamiento del

adenocarcinoma de la vulva, la resección de la enfermedad localizada por escisión amplia radical, hemivulvectomy o vulvectomy radical parece apropiado. La incidencia de las metástasis a la ingle es de aproximadamente 30% (32). Alguna forma de disección ganglionar inguinal debería ser incluida con la resección quirúrgica primaria. La terapia de radiación puede tener un papel en el mejor control local de las mujeres con tumores primarios grandes o metástasis inguinales. La eficacia de la quimioterapia es desconocida, aunque existen reportes de casos que documentan el uso de doxorubicina liposomal pegilada.

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget se asocia con un componente de adenocarcinoma invasivo subyacente en aproximadamente el 15% de los casos. Hasta el 20% y el 30% de los pacientes tienen o tendrán más tarde el desarrollo de un adenocarcinoma fuera de la vulva, aunque más series recientes sugieren una menor incidencia de cánceres secundarios. Los sitios observados de los tumores malignos extra vulvares pueden incluir la mama, el pulmón, región colorrectal, el estómago, el páncreas, y el tracto genital femenino superior, la detección y vigilancia de los tumores en estos sitios deben considerarse en pacientes con esta enfermedad.

La enfermedad de Paget debe ser resecada con un amplio margen. Si la invasión subyacente es sospechada, los márgenes profundos deben extenderse a la fascia perineal.

Para la enfermedad recurrente se tiene que repetir la extirpación local de enfermedad esto solo si existe ausencia de invasión (33).

Terapia no quirúrgica

El imiquimod es un inmunomodulador actuando en una molécula coestimuladora para la respuesta inmune mediada por células T. Tiene actividad bien documentada para el tratamiento de las verrugas genitales, así como en la displasia vulvar. También al parecer tiene actividad en la enfermedad de Paget extramamaria. En varias pequeñas series de casos, las tasas de respuesta completa (CR) varían hasta el 92%.

Sarcomas de la Vulva

Todos los tipos de sarcoma vulvar son raros, pero el leiomioma, MFH y el rabdomiosarcoma predominan. El tratamiento consiste en una ELA con márgenes negativos. Estos pacientes son candidatos excelentes para ensayos clínicos. El rabdomiosarcoma parece ser más sensible a la quimioterapia y a la radioterapia. El tratamiento actual para el sarcoma recurrente es la combinación de quimioterapia con radioterapia con una limitada resección quirúrgica de la enfermedad residual (34).

Tumores metastásicos a la vulva

El tratamiento de los tumores vulvares secundarios debe ser dirigida contra el tumor primario. Así como con los cánceres de vulva voluminosos, un enfoque multimodal parece proporcionar alguna oportunidad para lograr supervivencia a largo plazo, junto con un mayor control local del tumor y preservación de órganos.

Las metástasis linfáticas vulvares cutáneas pueden ocurrir durante el transporte de émbolos tumorales de cánceres anorrectales o bien por un flujo retrógrado como metástasis cuando los tumores voluminosos en el cuello uterino o útero obstruyen los patrones de drenaje linfático

normales. Estas metástasis son múltiples y con frecuencia son bilaterales. Su histología refleja el tumor primario.

TIPOS DE PROCEDIMIENTOS QUIRÚRGICOS

Escisión radical amplia

Varios nombres se han aplicado a los procedimientos utilizados para reseca pequeños cánceres vulvares: Escisión parcial profundo, escisión amplia radical, escisión local radical, extirpación local amplia, vulvotomía radical modificada y hemivulvotomía. Independientemente de la nomenclatura preferida, el procedimiento quirúrgico debe ser definido y descrito adecuadamente.

Las incisiones quirúrgicas se conciben para permitir al menos un margen de resección de 1 a 2 cm que abarque la lesión primaria. La disección se lleva hasta la fascia perineal profunda. Algún tipo de linfadenectomía inguinal se puede llevar a cabo a través de una incisión separada, generalmente se combina con la escisión amplia radical.

Linfadenectomía inguinofemoral

El manejo quirúrgico apropiado de los ganglios de la ingle ha ido evolucionando durante muchos años. Las descripciones originales de la vulvotomía radical incluye la resección en bloque de la vulva con ganglios linfáticos inguinales y pélvicos. La extensión de la linfadenectomía se ha reducido de manera constante, primero la eliminación de la disección de ganglios pélvicos y luego la reducción de la extensión de la disección de la ingle. El concepto de linfadenectomía superficial fue propuesto a finales de 1970, sin embargo, este enfoque fue finalmente rechazada por oncólogos ginecólogos debido a una tasa inesperadamente alta de recaída. El enfoque actual más común se inicia con una incisión paralela y justo por encima o por debajo del ligamento inguinal. Cadaver refirió que se deben de identificar 8 a 10 ganglios linfáticos en el triángulo femoral definido por el ligamento inguinal, músculo sartorio y aductor largo. Una disección inguinal satisfactoria es la que se ha realizado cuando el ligamento inguinal, el aductor largo, la vena safena, la pared medial de la vena femoral, y la fosa oval se han identificado.

Biopsia de ganglio centinela

El ganglio centinela debe ser ofrecido como una alternativa a la linfadenectomía inguinofemoral como parte del manejo primario en las mujeres con tumores ≤ 4 cm sin nódulos linfáticos sospechosos en el examen físico o bien por imagen. Lo ideal es realizarlo con centellografía y con azul patente.

Resección quirúrgica para la enfermedad recurrente

El lugar, la extensión y el volumen de las lesiones vulvares recurrentes dictan tanto la resecabilidad y el potencial de curación. Las recurrencias pueden ser categorizados como locales (vulva), inguinal o a distancia (Pelvis, extremidades inferiores, o más allá). El tratamiento quirúrgico juega un papel curativo o paliativo en subgrupos seleccionados de pacientes con enfermedad recurrente.

Escisión radical Amplia: Hasta un 75% de los pacientes con enfermedad recurrente se limita a la vulva por tanto se les puede realizar una escisión amplia radical (Vulvectomía profunda parcial) o reexcisión del tumor. Principios quirúrgicos son idénticos a los de los tumores primarios: escisión amplia con un margen de tejido normal medido de al menos 1 a 2 cm. Recordar que es necesario la obtención de un margen profundo también. Para el cierre pueden ser esfuerzos reconstructivos más complejos para restaurar la integridad de los tejidos debido a que muy probablemente ya se había realizado algún tipo de tratamiento quirúrgico en esta región.

Vulvectomía Radical: En casos muy raros, la vulvectomía radical puede estar indicada en el cáncer de vulva recidivante. Se puede complicar con la formación de linfoquistes el cual se resuelve por drenaje percutáneo, con celulitis inguinal, con linfangitis, con dehiscencia de herida quirúrgica, las cuales se pueden presentar hasta en un 30-40% que utilizando las incisiones separadas se reduce de manera significativa en un 15 a 20%. (35).

Exenteración pélvica: La resección curativa puede ser posible cuando la recurrencia vulvar se extiende a la vagina, uretra proximal o el ano. Algunos pacientes han logrado una supervivencia a largo plazo después de la exenteración pélvica. El abordaje quirúrgico en estos casos debe ser individualizado tomando en cuenta el tamaño y la ubicación de estos tumores recurrentes, la edad y la salud general del paciente. Los pacientes considerados para la exenteración pélvica deben tener una evaluación preoperatoria minuciosa para descartar la presencia de actividad tumoral regional y / o a distancia. Con frecuencia, la exenteración anterior o posterior con una fase prolongada a la vulva proporcionará excelentes márgenes de resección.

Las técnicas utilizadas para llevar a cabo la exenteración son idénticas a las utilizadas rutinariamente para el tratamiento de mujeres con carcinoma de cuello uterino recurrente.

Resección de la recurrencia en la ingle: Los pacientes que presentan recurrencia aislada a la ingle deben ser tratadas con tratamiento multimodal si la radioterapia es todavía una opción. La resección quirúrgica debe considerarse con precaución en las pacientes previamente irradiadas. Una resección con márgenes negativos por lo general requiere la resección de gran tejido vulvar para lo que va a requerir reconstrucción plástica en la mayoría de los casos. Se puede ampliar la supervivencia para las pocas pacientes que logran el control de enfermedad recurrente en la ingle y no desarrolla metástasis a distancia después de la recurrencia (35).

Reconstrucción Vulvar: Con una planificación cuidadosa y la movilización adecuada de los tejidos, la mayoría de los defectos de la vulva pueden ser cerrados.

Categoricamente, los 2 tipos de técnicas comúnmente empleadas para la reconstrucción vulvar son el colgajo fasciocutáneo por avance y el colgajo miocutáneo.

TRATAMIENTO

El tratamiento estándar para el cáncer de vulva consiste en cirugía. A las pacientes con enfermedad en estadio III o IV, se les suele agregar radiación a la cirugía. Las estrategias más recientes integran cirugía, radioterapia y quimioterapia y adaptan el tratamiento según el grado clínico y patológico. Los patrones de práctica para estos tratamientos combinados varían.

Puesto que las neoplasias invasivas y preinvasivas de vulva se pueden inducir por el PVH y el efecto carcinógeno puede estar generalizado en el epitelio vulvar, es obligatorio realizar un seguimiento sistemático de las pacientes en cuanto a los síntomas o los signos de recidiva.

Debido a que hay pocas pacientes con enfermedad avanzada (estadios III y IV), solo se dispone de información limitada sobre la eficacia del tratamiento en este entorno y no hay un régimen de quimioterapia estándar para estas pacientes. Los médicos deberán ofrecer a las pacientes en estadio III o IV participar en ensayos clínicos.

Cirugía primaria

Hasta la década de 1980, el enfoque terapéutico estándar de tratamiento para los carcinomas de vulva locorregionales invasivos fue cirugía radical, como resección completa en bloque de la vulva y los ganglios linfáticos regionales. Debido a las tasas altas de complicación concomitantes, los problemas de cicatrización, curación de heridas, linfedemas y déficit funcional, la tendencia desde entonces ha sido la cirugía más limitada, con frecuencia combinada con radioterapia.

En los tumores limitados clínicamente a la vulva o el perineo, la escisión local radical con un margen de al menos 1 cm reemplazó en términos generales a la vulvectomía radical; la incisión separada reemplazó a la disección ganglionar inguinal en bloque; la disección ipsilateral de los ganglios inguinales reemplazó a la disección bilateral para los tumores de ubicación lateral, y la disección de los ganglios linfáticos femorales se omitió en muchos casos. Sin embargo, no se han comparado directamente las distintas técnicas quirúrgicas en ensayos controlados aleatorizados.

Cirugía ganglionar

Otra estrategia para reducir al mínimo la morbilidad a raíz de la disección de los ganglios inguinales en las pacientes con enfermedad en estadio clínico temprano es la disección del ganglio linfático centinela, reservando la disección inguinal para las metástasis a ganglio(s) linfático(s) centinela.

En una serie de casos multicéntricos, 403 pacientes de cáncer de vulva de células escamosas primario de tamaño inferior a 4 cm y ganglios inguinales clínicamente negativos se sometieron a 623 disecciones de los ganglios centinela con el uso de un marcador radiactivo y tinción azul para la identificación de los ganglios centinela. Todas las pacientes recibieron resección radical del tumor primario. Se identificaron metástasis ganglionares en 26% de los procedimientos de ganglios centinela y estas pacientes pasaron a una linfadenectomía inguinofemoral completa. Las pacientes con ganglios centinela negativos recibieron seguimiento sin tratamiento adicional.

La morbilidad local fue mucho más baja en las pacientes que se sometieron a la disección de los ganglios centinela, que en las pacientes con ganglios centinela positivos que también se sometieron a la linfadenectomía inguinofemoral (dehiscencia de la herida 11,7 vs. 34,0%; celulitis 4,5 vs. 21,3%; linfedema crónico 1,9 vs. 25,2%, respectivamente ($P < 0,0001$ para todas las comparaciones). La mediana de estadía hospitalaria también se redujo (8,4 vs. 13,7 días ($P < 0,0001$)). Tras dos recidivas locales en 17 pacientes con tumores primarios multifocales, se modificó el protocolo a fin de permitir exclusivamente la participación de pacientes con tumores unifocales. La recidiva inguinal actuarial para todas las pacientes con disecciones de ganglios centinela negativos a los 2 años fue 3% (intervalo de confianza [IC] 95% , 1 a 6%) y 2% (IC 95%, 1 a 5%) para las pacientes con tumores primarios unifocales.

En consecuencia, la disección de ganglios centinela puede ser útil cuando se realiza por un cirujano con experiencia en el procedimiento y puede evitar la necesidad de disección completa de los ganglios inguinales o la radiación en las pacientes con ganglios linfáticos sin sospecha clínica.

Función de la radioterapia

Las metástasis a los ganglios linfáticos inguinales están presentes en aproximadamente 20 a 35% de las pacientes con tumores limitados clínicamente a la vulva y ganglios clínicamente negativos. La disección de los ganglios linfáticos es parte habitual del tratamiento quirúrgico primario en todos los tumores, menos los más pequeños. Sin embargo, una causa importante de morbilidad tras la cirugía es la disección de los ganglios inguinales, que se relaciona con tasas altas de dehiscencia de la herida, formación de linfocelos y linfedema crónico.

Ganglios inguinales

Se informó sobre un ensayo aleatorizado para abordar el problema de la radioterapia en las pacientes de cáncer de vulva clínicamente localizado. En ese estudio, las mujeres con enfermedad limitada clínicamente a la vulva que no presentaron ganglios linfáticos inguinales con presunta metástasis clínica, se sometieron a vulvectomía radical seguida de radiación inguinal (50 Gy en fracciones de 2 Gy) o disección inguinal (más radiación inguinal si había compromiso patológico de los ganglios). (36)

Si bien se había planificado la participación de 300 pacientes, el estudio se interrumpió después de la asignación al azar de 58 mujeres debido a desenlaces más precarios en el grupo tratado con radioterapia. Cinco (18,5%) de 27 mujeres en el grupo tratado con radioterapia y 0 de 25 mujeres en el grupo que se sometió a cirugía presentaron recidiva inguinal, pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa (riesgo relativo [RR], 10,21; IC 95%, 0,59 a 175,78). Hubo 10 muertes en el grupo tratado con radioterapia, en comparación con 3 muertes en el grupo de estudio con disección inguinal (RR, 4,31; IC 95%, 1,03 a 18,15). La mortalidad específica a la enfermedad no fue estadísticamente diferente entre los dos grupos, pero hubo 8 muertes en lugar de 2 por cáncer de vulva (incluso 1 por disección inguinal), en el grupo tratado con radioterapia y el grupo de disección inguinal, respectivamente (RR, 3,70; IC 95%, 0,87 a 15,80). Hubo menos casos de linfedema en el grupo tratado con radiación (0 vs. 7) y estadías hospitalarias más cortas. En resumen, se interrumpió el ensayo de manera prematura y es poco lo que se puede decir sobre la eficacia relativa de los dos enfoques de tratamiento. (37)

Ganglios pélvicos

La radiación pélvica se comparó con la disección de los ganglios pélvicos en el entorno de enfermedad documentada positiva con ganglios inguinales. Las pacientes de carcinoma de vulva de células escamosas primario en estadio clínico I a IV, en quienes se encontraron metástasis de ganglios inguinales en la vulvectomía radical y disección bilateral de ganglios inguinales, se asignaron al azar durante el procedimiento quirúrgico para recibir resección ipsolateral de ganglios pélvicos o radiación pélvica (45–50 Gy a 1,8–2,0 Gy por fracción). Debido a un beneficio emergente percibido de la radiación, la acumulación planeada de 152 se interrumpió después de la asignación aleatorizada de 114 pacientes. Sin embargo, el beneficio aparente de la radiación se atenuó posteriormente con seguimiento adicional.

Tras una mediana de seguimiento de 74 meses, la tasa de supervivencia general (SG) a 6 años fue de 51% en el grupo tratado con radiación, en comparación con 41% en el grupo sometido a la disección de los ganglios pélvicos (cociente de riesgos instantáneos [CRI], 0,61; IC 95%, 0,3–1,3; P = 0,18). La mortalidad específica al cáncer de vulva fue marcadamente menor desde el punto de vista estadístico en el grupo tratado con radioterapia: (29 vs. 51% en el grupo sometido a la resección de los ganglios pélvicos) (CRI, 0,49; IC 95%, 0,28–0,87; P = 0,015). Sin embargo, hubo 14 muertes intercurrentes en el grupo tratado con radioterapia, en comparación con 2 muertes en el grupo de estudio con disección pélvica. El linfedema crónico tardío fue similar en los grupos tratados con radioterapia y disección pélvica (16 vs. 22%), respectivamente.

La radioterapia radical se puede usar en las pacientes que no toleran la cirugía, o que no se consideran aptas para la cirugía por la ubicación o el grado de la enfermedad.

Función de la quimioterapia

No hay quimioterapia estándar para el cáncer de vulva y los informes en los que se describe el uso de esta modalidad en el entorno de la enfermedad metastásica o recidivante son anecdóticos. Con la extrapolación de los regímenes utilizados para los cánceres anales o de células escamosas del cuello uterino, se estudió la quimioterapia combinada con la radiación en el entorno prequirúrgico o como tratamiento primario en la enfermedad avanzada. Los regímenes de quimioterapia incluyeron varias combinaciones de 5-fluorouracilo (5-FU), cisplatino, mitomicina C, o bleomicina. Faltan datos claros sobre el mejoramiento de la supervivencia o la paliación. Ante la edad avanzada y la comorbilidad de muchas pacientes de cáncer de vulva avanzado o recidivante, la tolerancia de la paciente es un aspecto principal en el uso de estos fármacos.

Tratamiento sistémico en las pacientes inoperables

La revisión sistemática del uso de quimiorradiación prequirúrgica en las pacientes que no se consideraban operables o que habrían necesitado cirugía extensa, como evisceración pélvica, colostomía o derivación de la orina reveló la ausencia de ensayos aleatorizados. Se revisaron cinco estudios no aleatorizados que cumplieron los criterios de inclusión para la quimiorradiación prequirúrgica se administraron en esta población con la intención de permitir la cirugía curativa. Los cinco estudios utilizaron cuatro ciclos de quimiorradiación diferentes y técnicas distintas con fraccionamiento de las dosis de radioterapia. En los cuatro estudios con 5-FU + cisplatino o 5-FU + mitomicina C, la tasa de cirugía después de la quimiorradiación osciló entre 63 y 92%.

En el estudio en el que se utilizó bleomicina, la tasa de cirugía fue de solo 20%. En resumen, los datos muestran que la quimiorradiación prequirúrgica con 5-FU más cisplatino o mitomicina C puede intensificar la situación de operabilidad de las pacientes pero la base de datos está limitada por el diseño del estudio. Además de la escasez de ensayos aleatorizados, la interpretación de estos estudios se complica por la falta de una definición homologada de inoperabilidad.

Tratamiento sistémico de las pacientes operables

También son limitados los datos sobre el uso de quimiorradiación preoperatoria en casos quirúrgicos avanzados de cáncer de vulva, pero los datos disponibles no indican ventaja alguna con este enfoque. En una revisión sistemática se identificó sólo un ensayo aleatorizado en el que se abordó esta cuestión y se publicó exclusivamente en formato de resumen. En ese ensayo, se asignó al azar a 68 pacientes de cáncer de vulva avanzado (T2 >4 cm, T3, cualquier caso con ganglios linfáticos positivos) a recibir radioterapia prequirúrgica (50 Gy) de manera concomitante con 5-FU más mitomicina C o someterse a cirugía primaria. La toxicidad grave relacionada con el tratamiento prequirúrgico fue alta (13 de 24 pacientes; 10 pacientes presentaron diástasis de la herida). Tras una mediana de seguimiento de 42 meses, las tasas de SG a 5 años en los grupos prequirúrgico y quirúrgico primario fueron de 30 y 49%, respectivamente (RR de muerte, 1,39; IC 95%, 0,94–2,06; P = 0,19).

TRATAMIENTO POR ETAPAS

Cáncer de Vulva EC 0

Anteriormente había tres grados de neoplasias intraepiteliales de vulva (VIN). Sin embargo, son escasos los datos que indican que los tres grados son parte del mismo proceso biológico continuo o que el grado 1 es incluso un precursor del cáncer. En 2004, la International Society

for the Study of Vulvar Disease modificó la terminología, al reservar la designación de VIN para dos categorías de lesiones según el aspecto morfológico:

VIN de tipo usual: Grados 2 y 3 relacionados con el papilomavirus humano (PVH) de histología verrugosa, basaloide o mixta y de presentación usual en mujeres jóvenes.

VIN de tipo diferenciados: Grado 3 no relacionado con el PVH y, por lo general, con manifestación en mujeres de mayor edad.

Se eliminó el término VIN 1. La enfermedad previamente llamada VIN 1 (grado I) se observa, por lo general, sin tratamiento definitivo.

Las lesiones de las VIN pueden ser multifocales o confluentes. Es importante realizar biopsias múltiples en la planificación del tratamiento a fin de excluir la enfermedad invasiva oculta. La VIN ubicada en zonas no vellosas se puede considerar una enfermedad epitelial; sin embargo, la VIN que ocupa sitios vellosos afecta al aparato pilosebáceo y requiere una mayor profundidad de destrucción o escisión porque puede seguir las raíces vellosas.

Intervenciones quirúrgicas:

El enfoque terapéutico principal es quirúrgico pero no hay consenso sobre el procedimiento quirúrgico óptimo. La meta es quitar o destruir toda la lesión de la VIN sin afectar la anatomía y la función de la vulva. Una vulvectomía simple da como resultado una tasa de supervivencia a 5 años de prácticamente 100%; sin embargo, se indica rara vez. Otros procedimientos quirúrgicos, más limitados, como la escisión separada de lesiones múltiples, producen resultados equivalentes y menos deformidad. El tratamiento preferido dependerá de la extensión de la enfermedad y la preferencia o la experiencia del médico responsable. No hay datos confiables en los que se compare la eficacia y la inocuidad de los muchos enfoques quirúrgicos.

En una revisión sistemática de la literatura médica, se identificó exclusivamente un ensayo aleatorizado único en el que se compara cualquiera de los enfoques quirúrgicos. En ese ensayo, se asignó al azar a 30 mujeres con VIN de grado alto a recibir ablación con láser de dióxido de carbono (CO₂) o aspiración quirúrgica guiada por ecografía (USA). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la recidiva de la enfermedad, urodinia o ardor, adhesiones o formación escarosa entre los dos tratamientos tras 1 año de seguimiento. Se observó cicatrización patológica en 5 de 16 mujeres tratadas con ablación con láser y en 0 de 14 mujeres tratadas con USA ($P < 0,01$), pero no se notificaron las consecuencias de la cicatrización patológica en la función sexual o la calidad de vida. El ensayo fue demasiado pequeño para extraer conclusiones confiables sobre la eficacia relativa de estas técnicas quirúrgicas. El resto de la literatura quirúrgica se deriva de series de casos y es proclive a importantes sesgos en el estudio.

Independientemente del procedimiento que se utilice, las pacientes tienen un riesgo sustancial de recidiva, en especial cuando las lesiones son de grado alto o multifocales. Los sitios más comunes de recidiva son la piel perianal, la zona presacra y el capuchón clitorídeo. Cerca de 4% de las pacientes tratadas por VIN presentan posteriormente cáncer invasivo.

Intervenciones no quirúrgicas:

Debido a la morbilidad física y psicosexual relacionada con muchos procedimientos quirúrgicos de la vulva, se han estudiado enfoques no quirúrgicos. Algunos de estos enfoques, como 5-fluorouracilo de aplicación tópica, interferón gamma, bleomicina y trinitroclorobenceno, se abandonaron hace mucho tiempo debido a los efectos secundarios locales intolerables, como dolor, irritación y ulceración o tasas de recidiva altas. También se estudió el tratamiento fotodinámico, con 5-ácido aminolevulínico de aplicación tópica como el fármaco sensibilizante para luz láser de 635 nm. Sin embargo, los datos se limitan a series pequeñas de casos con tasas de respuesta variables.

Más recientemente, entre las mujeres con VIN de grado alto, se notificaron tasas de respuesta sustanciales y tolerabilidad aceptable para imiquimod al 5% de aplicación tópica, modificador de la respuesta inmunitaria con actividad en el condiloma de vulva relacionado con el PVH 6/11. Se notificaron tres ensayos aleatorizados comparativos con placebo (que contaron con un total de 104 pacientes) con respuesta clínica como criterios de valoración primarios. De 5 a 6 meses, las tasas de respuesta completas y parciales en pacientes fueron 36 de 62 y 18 de 62 en los grupos tratados con imiquimod combinado, en comparación con 0 de 42 y 1 de 42 en los grupos tratados con placebo combinado (riesgo relativo [RR], 11,95; intervalo de confianza [IC] 95%, 3,21 a 44,51).

En el único ensayo en que se notificó evolución a cáncer (a los 12 meses), no hubo diferencia en la tasa de evolución pero la potencia del ensayo fue marcadamente menor porque sólo 3 de del total de 52 mujeres participantes, presentaron enfermedad invasiva a los 12 meses. El único ensayo en el que se notificó calidad de vida no mostró diferencia entre el imiquimod y el placebo. Los efectos secundarios locales del imiquimod incluyeron dolor, edema, eritema y un caso único de erosión. Sin embargo, ningún paciente debió discontinuar el tratamiento como resultado de la toxicidad.

Opciones de tratamiento estándar:

- 1.- Escisión separada de las lesiones focales.
- 2.- Escisión local amplia.
- 3.- Cirugía de láser con CO2 y vaporización. Una desventaja de la vaporización es que no ofrece tejido para el examen histológico a fin de confirmar la extirpación completa de la lesión y la ausencia de enfermedad invasiva.
- 4.- Aspiración quirúrgica guiada por ecografía (USA).
- 5.- Vulvectomía de piel con injerto superficial o sin este.
- 6.- Imiquimod de aplicación tópica para pacientes que desean evitar la cirugía

Cáncer de vulva en EC I

Opciones de tratamiento estándar:

- 1.- Se indica una escisión amplia con (margen de 1 cm) (sin disección de los ganglios linfáticos) en el caso de lesiones microinvasivas (<1 mm de invasión) sin distrofia vulvar grave relacionada. Se deberá efectuar una escisión radical local con linfadenectomía unilateral completa para todas las otras lesiones en estadio I, si están bien lateralizadas, sin distrofia grave difusa y con ganglios clínicamente negativos. Las mujeres aptas para este procedimiento deberán presentar lesiones de 2 cm o menos de diámetro con 5 mm o menos de invasión, no deberán presentar invasión del espacio linfático capilar y además ganglios clínicamente no afectados.
- 2.- Escisión local radical con disección de los ganglios inguinales y femorales ipsolateral o bilateral. En el tumor limitado clínicamente a la vulva o el perineo, la escisión local radical con un margen de al menos 1 cm reemplazó en términos generales a la vulvectomía radical; la incisión separada reemplazó a la disección en bloque de los ganglios inguinales; la disección ipsolateral de los ganglios inguinales reemplazó a la disección bilateral para los tumores de ubicación lateral, y la disección de los ganglios linfáticos femorales se omitió en muchos casos.
- 3.- Escisión radical local y disección del ganglio centinela, reservando la disección inguinal para las metástasis a los ganglios centinela.

4.- Algunos investigadores recomiendan la escisión local y la radioterapia ganglionar inguinal como un medio para evitar la morbilidad de la disección de los ganglios linfáticos, pero no queda claro si la radioterapia puede lograr las mismas tasas de control locales o las tasas de supervivencia que la disección de los ganglios linfáticos en los estadios iniciales de la enfermedad. Un ensayo aleatorizado para abordar este problema en pacientes con enfermedad de la vulva clínicamente localizada se interrumpió de manera prematura como resultado del surgimiento temprano de desenlaces más precarios en el grupo tratado con radiación. (38)

5.- La radioterapia radical se puede usar en pacientes que no toleran la cirugía o que no se consideran aptas para la cirugía por la ubicación o el grado de la enfermedad.

Cáncer de vulva EC II

Opciones de tratamiento estándar:

1.- Escisión local radical con disección de los ganglios inguinales y femorales bilateral con un margen de resección de al menos 1 cm. La escisión local radical con un margen de al menos 1 cm reemplazó en términos generales a la vulvectomía radical y la incisión separada reemplazó a la disección ganglionar inguinal en bloque. Los tumores T2 grandes pueden necesitar vulvectomía radical modificada o radical. Se puede indicar la radioterapia local complementaria para márgenes quirúrgicos menores de 8 mm, invasión del espacio capilar linfático y espesor mayor a 5 mm.

2.- Escisión radical y disección del ganglio centinela, reservando la disección inguinal para las metástasis a los ganglios centinela.

3.- Algunos investigadores recomiendan la escisión radical y la radioterapia ganglionar inguinal como un medio para evitar la morbilidad de la disección de los ganglios linfáticos, pero no queda claro si la radioterapia puede lograr las mismas tasas de control locales o las tasas de supervivencia que la disección de los ganglios linfáticos en los estadios iniciales de la enfermedad. Un ensayo aleatorizado para abordar este problema en pacientes con enfermedad de la vulva localizada clínicamente se interrumpió de manera prematura como resultado del surgimiento temprano de desenlaces más precarios en el grupo tratado con radiación. (39)

4.- En aquellas pocas pacientes incapaces de tolerar una vulvectomía radical o que no se consideran idóneas para someterse a cirugía debido al sitio o al grado en que se encuentra la enfermedad, la administración de radioterapia radical puede relacionarse con una supervivencia prolongada.

Cáncer de Vulva en Estadio III

El tratamiento estándar es vulvectomía radical modificada o radical con linfadenectomía inguinal y femoral. El compromiso ganglionar es un determinante clave en la supervivencia.

Opciones de tratamiento estándar:

1.- Vulvectomía radical modificada o radical con disección ganglionar inguinal y femoral. Se debe realizar radioterapia pélvica e inguinal si los ganglios inguinales son positivos.

2.- Vulvectomy radical con disección ganglionar inguinal y femoral seguido de radioterapia en las pacientes con lesiones extensas primarias y márgenes estrechos. También se puede indicar radioterapia adyuvante localizada en dosis de 45 a 50 Gy cuando hay invasión del espacio capilar-linfático y espesor mayor de 5 mm, en particular si hay compromiso ganglionar. Se debe administrar radioterapia pélvica e inguinal si hay dos o más ganglios inguinales afectados.

3.- En ciertos casos, se puede emplear radioterapia prequirúrgica o quimiorradiación para mejorar el estado de las pacientes antes de la operación e incluso para reducir el grado de cirugía necesario. (40)

4.- En aquellas pocas pacientes incapaces de tolerar una vulvectomy radical o que no se consideran aptas para recibir cirugía debido al sitio o al grado en que se encuentra la enfermedad, la administración de radioterapia radical se puede relacionar con una supervivencia prolongada. Algunos médicos prefieren agregar 5-FU o 5-FU y cisplatino simultáneamente.

Cáncer de vulva EC IV

Estadio IVA

Opciones de tratamiento estándar:

1.- Vulvectomy radical y exenteración pélvica.

2.- Cirugía seguida de radioterapia para lesiones grandes resecaadas con márgenes estrechos. También se puede indicar radioterapia adyuvante localizada en dosis de 45 a 50 Gy cuando hay invasión del espacio capilar-linfático y espesor mayor de 5 mm. Se deberá administrar radioterapia pélvica e inguinal si dos o más ganglios inguinales están afectados.

3.- Radioterapia o quimiorradiación prequirúrgicas a las lesiones primarias grandes para mejorar el estado de la paciente antes de la cirugía seguida de cirugía radical.

4.- Para aquellas pacientes incapaces de tolerar una vulvectomy radical o que no se consideren idóneas para recibir cirugía debido al sitio o el grado de la enfermedad, la administración de radioterapia radical puede dar lugar a una supervivencia prolongada. Cuando se usa la radioterapia para tratamiento primario definitivo del cáncer de vulva, algunos médicos prefieren agregar 5-FU simultáneo, o 5-FU y cisplatino simultáneamente.

Estadio IVB

No hay un enfoque de tratamiento estándar para el manejo del cáncer de vulva metastásico. El tratamiento local debe ser individualizado según el grado de la enfermedad local y metastásica. No hay quimioterapia estándar para la enfermedad metastásica y los informes en los que se describe el uso de esta modalidad son anecdóticos. Sin embargo, mediante la extrapolación en gran medida de regímenes utilizados para el cáncer de ano o de cuello uterino, se utilizó la quimioterapia pero sin datos claros de mejorías de la supervivencia o paliación. Los regímenes incluyeron varias combinaciones de 5-fluorouracilo , cisplatino, mitomicina C o bleomicina. Como consecuencia de la edad avanzada y la comorbilidad de muchas pacientes de cáncer de vulva avanzado o recidivante, la tolerancia de las pacientes es una consideración importante en el uso de estos fármacos. (41)

Cáncer de vulva recidivante

Tanto el tratamiento como el resultado dependen del sitio y grado de la recidiva. La escisión radical de la recidiva localizada puede considerarse una opción técnicamente viable. La radioterapia paliativa se emplea en algunas pacientes. La radioterapia con 5-FU o sin este se puede relacionar con períodos sustanciales sin manifestación de la enfermedad en algunas pacientes con recidiva local pequeña. Cuando se presenta una recidiva local más de 2 años después del tratamiento primario, un tratamiento que combina radioterapia y cirugía pueden dar lugar a una tasa de supervivencia a 5 años mayor de 50%.

No hay enfoque de tratamiento estándar en el manejo del cáncer de vulva metastásico. No hay quimioterapia estándar y los informes en los que se describe el uso de esta modalidad son anecdóticos. Sin embargo, mediante la extrapolación en gran medida de regímenes utilizados para el cáncer de ano o de cuello uterino, se utilizó la quimioterapia pero sin datos claros de mejorías de la supervivencia o paliación. Los regímenes incluyeron varias combinaciones de 5-fluorouracilo, cisplatino, mitomicina C o bleomicina. Como consecuencia de la edad avanzada y la comorbilidad de muchas pacientes de cáncer de vulva avanzado o recidivante, la tolerancia de las pacientes es una consideración importante en el uso de estos fármacos. Los médicos deben ofrecer participación en estadios o ensayos clínicos a las pacientes que reúnen las condiciones.(42)

Opciones de tratamiento estándar:

- 1.- Escisión local amplia con radiación o sin esta, en aquellas pacientes con recidiva local.
- 2.- Vulvectomía radical y exenteración pélvica en pacientes con recidiva local.
- 3.- Radiación sincrónica y quimioterapia citotóxica con cirugía o sin esta.

RESULTADOS DEL TRATAMIENTO

En EEUU los resultados globales del tratamiento para las mujeres con cáncer escamoso de la vulva son excelentes esto basado en gran medida en el hecho de que aproximadamente dos tercios de las pacientes se presentan con tumores en etapas tempranas. Las tasas de supervivencia a cinco años para el cáncer vulvar han mejorado durante las dos últimas décadas. Landrum et al. utilizaron los datos históricos del GOG para llevar a cabo una comparación entre los pacientes tratados entre 1977 y 1984 (n = 577) con los pacientes tratados entre 1990 y 2005 (n = 175). Se dividieron en grupos de "mínimo, bajo, intermedio y alto" riesgo, esto se realizó para permitir comparaciones. Las pacientes tratadas en la era de cirugía menos radical y quimio-radioterapia moderna fue mejor que las comparaciones históricas, con supervivencia a 5 años por grupo de riesgo (mínimo → alta) de 100% frente a 97,9%, 97% frente a 87,4%, 82% frente a 74,8%, y 100% frente a 29,0%

Varias estrategias para mejorar la supervivencia de las mujeres con cáncer de la vulva son evidentes. Las pacientes de alto riesgo pueden ser educadas y vistas en consulta médica más frecuentemente para detectar el desarrollo de un cáncer de vulva en etapa temprana. Las mujeres con infecciones por el VPH, con enfermedad vulvar situ, con larga historia de fumar, y con historia de otras neoplasias genitales están en riesgo de desarrollar cáncer de vulva. La selección cuidadosa de las mujeres con estos factores de riesgo puede conducir a mejoras en el diagnóstico temprana.

La tasa de supervivencia de las mujeres con afección ganglionar es la mitad que para las mujeres sin enfermedad ganglionar y que tienen tumores primarios de tamaño similar.

SECUELAS DEL TRATAMIENTO

Las complicaciones inmediatas como la infección de la herida y la formación de linfoquistes son comunes cuando se realiza una vulvectomía radical. Estas complicaciones se presentan con menos frecuencia debido a la menor radicalidad de la cirugía y a la innovación de antibióticos profilácticos y drenajes de succión cerrada. La dehiscencia de la sutura de la incisión vulvar es mayor en las pacientes que fuman, tienen vasculopatía o que muestran falta de higiene crónica. El linfedema comienza a aparecer dentro de semanas de la cirugía. La gravedad está relacionada con la extensión de la cirugía en la ingle, complicaciones de la herida, la radioterapia postoperatoria y condiciones preexistentes de las extremidades inferiores. El linfedema no se limita a la pierna y el muslo, también puede incluir el monte de venus, las ingles y las caderas. El uso del ganglio centinela reduce pero no elimina las complicaciones de la herida y el linfedema. Medias de presión, dispositivos de compresión secuencial, masajes y cirugía microvascular se han utilizado para manejar el linfedema de las extremidades inferiores, con resultados limitados. La prevención del linfedema con el uso del ganglio centinela es la mejor estrategia para limitar los efectos adversos de esta complicación.

Todas las cirugías ginecológicas, especialmente la cirugía para el cáncer vulvar, puede tener un efecto adverso en la imagen corporal y la función sexual. Se debe obtener un consentimiento informado para realizar esta cirugía para el cáncer de vulva discutiendo sobre riesgos y beneficios.

DIRECTRICES PARA EL FUTURO

La incorporación del ganglio centinela en el tratamiento de las mujeres con cáncer vulvar plantea muchas nuevas preguntas sobre el tratamiento de pacientes con ganglios linfáticos positivos. ¿Debería realizarse una linfadenectomía regional completa en caso de que en una mujer se reporte un ganglio centinela microscópicamente positivo?, ¿Cómo impacta el tamaño de la metástasis en la decisión?, ¿Son las células tumorales aisladas clínicamente relevantes?.

El GROINSVII / protocolo GOG 270, que se está llevando a cabo en Europa y en Norteamérica, trata de responder a algunas de estas preguntas. El diseño del estudio original incluía pacientes con ganglios centinelas positivos para ser tratados con radioterapia con una dosis de 50 Gy a la ingle. Tempranamente se detuvo debido a que hubo un número inesperado de pacientes con una recaída en la ingle después del ganglio centinela y la radioterapia. En un análisis más detallado, no había recaídas en la ingle entre las pacientes con metástasis <2 mm. El estudio se ha modificado para que a las pacientes con metástasis de más de 2mm se les realice linfadenectomía inguinofemoral y además se les otorgue radioterapia postoperatoria de 56 Gy. El papel de la quimioterapia adyuvante no está claro. El GROINSVII / GOG 270 permite el uso de cisplatino concurrente durante la radioterapia, sin embargo, esta decisión la toma el médico tratante.

Otra área de interés son las terapias blanco dirigidas que podrían proporcionar nuevas opciones para los pacientes con enfermedad recurrente, pero aun no existen estudios que avalen su uso.

OBJETIVOS:

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar el número de casos reportados con diagnóstico de cáncer de vulva en 10 años en el Hospital General de México.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Identificar la edad de presentación del cáncer de vulva

Identificar si se encuentra presenta la infección por virus del papiloma humano en pacientes con cáncer de vulva y en que porcentaje

Identificar las manifestaciones clínicas más frecuentes referidas por las pacientes con cáncer de vulva

Determinar que estirpe histológica es más frecuente en pacientes con cáncer de vulva

Identificar los estadios clínicos de presentación

Describir que tratamiento quirúrgico se les otorgó a las pacientes con cáncer de vulva

Describir las complicaciones tempranas y tardías de los tratamientos quirúrgicos

Determinar que porcentaje de pacientes presentaron recurrencia y su correlación con la etapa clínica y con la presencia o ausencia de ganglios inguinales positivos

JUSTIFICACIÓN

El cáncer de vulva representa según la literatura del 3 al 5% de las neoplasias ginecológicas y su manejo ha presentado cambios importantes desde una cirugía radical con alta morbilidad hasta la realización de cirugías más conservadoras con el uso de radioterapia y quimioterapia adyuvantes. Es una patología poco frecuente de la cual existen muy pocos reportes sobre la experiencia en cuanto a su manejo y evolución. En el Hospital General de México se publicó en el año de 1989 la experiencia sobre el cáncer de vulva de 113 pacientes. En los últimos años ha cambiado de manera significativa el manejo del cáncer de vulva hacia un tratamiento mucho más personalizado y conservador. Es necesario conocer la evolución y experiencia en el manejo de las pacientes del Hospital General de México con este diagnóstico en los últimos 10 años para saber en donde nos encontramos.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo analítico y observacional

VARIABLES

Edad en años

Enfermedades concomitantes (Diabetes Mellitus, Hipertensión arterial sistémica, Obesidad)

Número de parejas sexuales

Infección por virus del papiloma humano (corroborado por colposcopia con biopsia)

Etapa clínica: Se utilizó la FIGO de 1988 debido a que la mayoría de las pacientes se etapificaron de acuerdo a la misma y con la del 2009.

Tipo de tratamiento Quirúrgico: Escisión local amplia (ELA), ELA con disección inguinal, Vulvectomy simple, vulvectomy simple con disección inguinal, vulvectomy radical con linfadenectomía inguinal bilateral, Exenteración anterior, posterior o total y colostomía derivativa.

Ganglio centinela

Complicaciones tempranas postoperatorias: necrosis del colgajo, infección de herida quirúrgica, dehiscencia de herida quirúrgica, tromboembolia pulmonar.

Toxicidad tardía: Linfedema, linfocele, Incontinencia urinaria de esfuerzo, hernia crural

Tratamiento con Radioterapia

Esquema de Radioterapia: Radioterapia radical, Radioterapia adyuvante o neoadyuvante, Quimioterapia y Radioterapia concomitante adyuvante o neoadyuvante.

Quimioterapia paliativa

Técnica de Radioterapia: Con cobalto o conformal.

Campos de Radioterapia: Pelvis más ingles y pelvis más ingles más paraórticos.

Dosis de Radioterapia: En Greys (Gy).

Seguimiento en meses

Intervalo libre de enfermedad en meses

Recurrencia: Local, locoregional y recurrencia a distancia.

Tiempo de la recurrencia en meses

Tratamiento de la recurrencia: Radioterapia, quimioterapia, Vulvectomy radical, Detumorización

Estirpe histológica: Epidermoide, Melanoma, adenocarcinoma, sarcoma, de glandula de Bartholini u otro.

Actividad tumoral al final del estudio: si o no.

Estado de la enfermedad al final del estudio: vive sin actividad tumoral, perdida con actividad tumoral, vive con actividad tumoral o perdida con actividad tumoral.

MATERIAL Y METODOS

Se realiza una revisión retrospectiva de expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva tratadas en el servicio de tumores ginecológicos en el Hospital General de México en el periodo comprendido del 1ero de Enero del 2003 al 31 de Diciembre del 2012 (10 años) estadificados de acuerdo a la clasificación de la FIGO de 1988. De los expedientes se obtuvo información relacionada con la edad, factores de riesgo (Diabetes mellitus, hipertensión, obesidad, número de parejas sexuales, infección por virus del papiloma humano), tipos histológicos, tipo de tratamiento y recurrencias.

La terapéutica de elección fue el tratamiento quirúrgico que en la mayoría de las veces fue con una vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral con o sin tratamiento adyuvante con radioterapia a ingle y pelvis. En algunos casos se dio tratamiento a base de Radioterapia neoadyuvante y después se realizó una detumorización, y para enfermedad metastásica se ofreció quimioterapia paliativa.

Los datos fueron captados con programa EXCEL 2007 y SPSS versión 20.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes de todas las edades con diagnóstico confirmado de cáncer de vulva.

Se analizaron todas las etapas incluyendo el carcinoma in situ

Pacientes que hayan recibido tratamiento intrahospitalario

Pacientes con este diagnóstico en el periodo comprendido entre el 01 de enero 2003 al 31 de diciembre del 2012.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Pacientes las cuales no se encontró el expediente clínico

Pacientes en las que no se especificó el manejo tanto quirúrgico y/o adyuvante realizado fuera de la unidad.

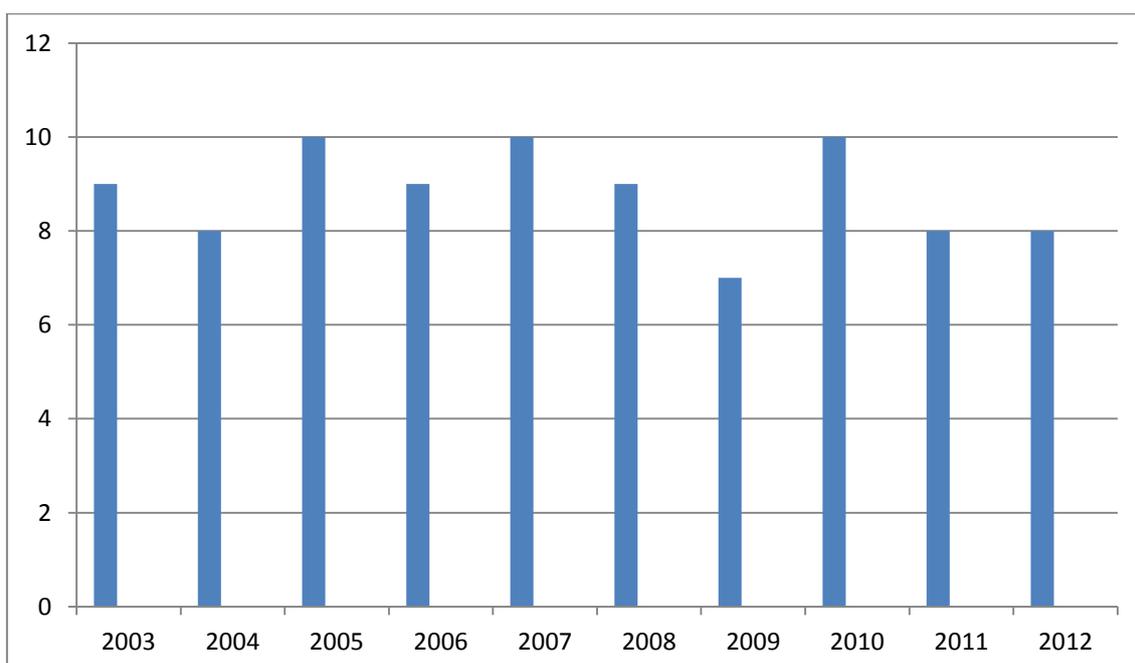
RESULTADOS

Se recabaron un total de 88 expedientes con diagnóstico de cáncer de vulva en un periodo de 10 años (del 01 de enero del 2003 al 31 de diciembre 2012), describiéndose los datos más importantes.

INCIDENCIA

Del total de nuestra población de los 10 años se encontró que para el 2003 se reportaron 9 casos, para el 2004, 8 casos, para el 2005, 10 casos, para el 2006, 9 casos, para el 2007, 10 casos, para el 2008, 9 casos, para el 2009, 7 casos, para el 2010, 10 casos, para el 2011, 8 casos y para el 2012, 8 casos.

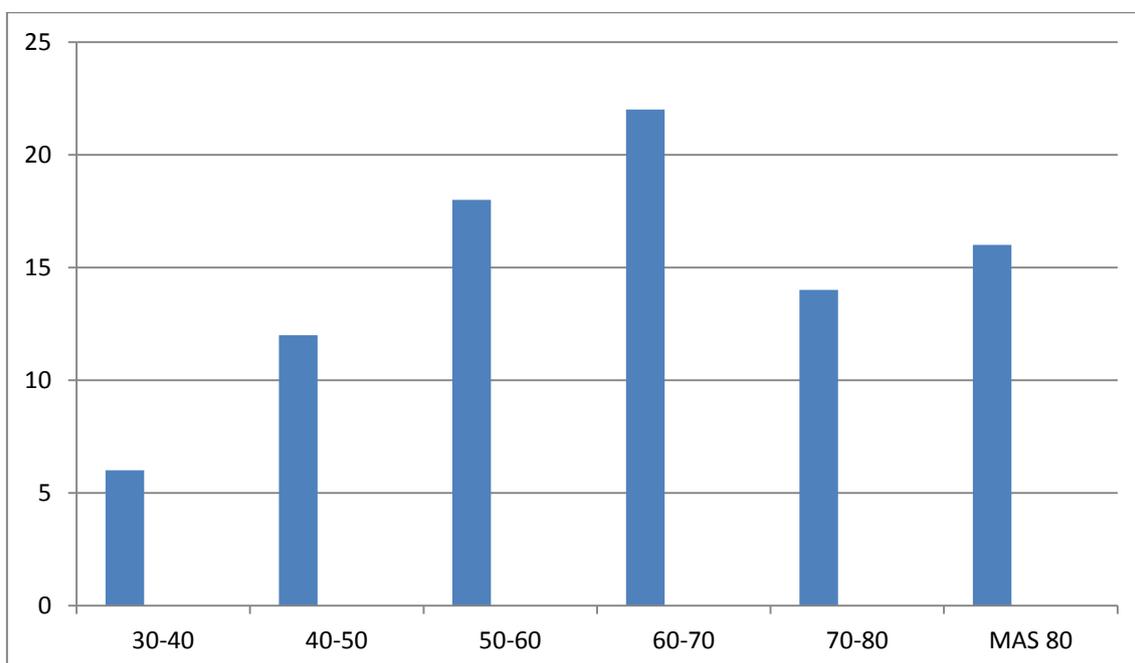
AÑO	Número de casos
2003	9
2004	8
2005	10
2006	9
2007	10
2008	9
2009	7
2010	10
2011	8
2012	8
TOTAL	88



EDAD

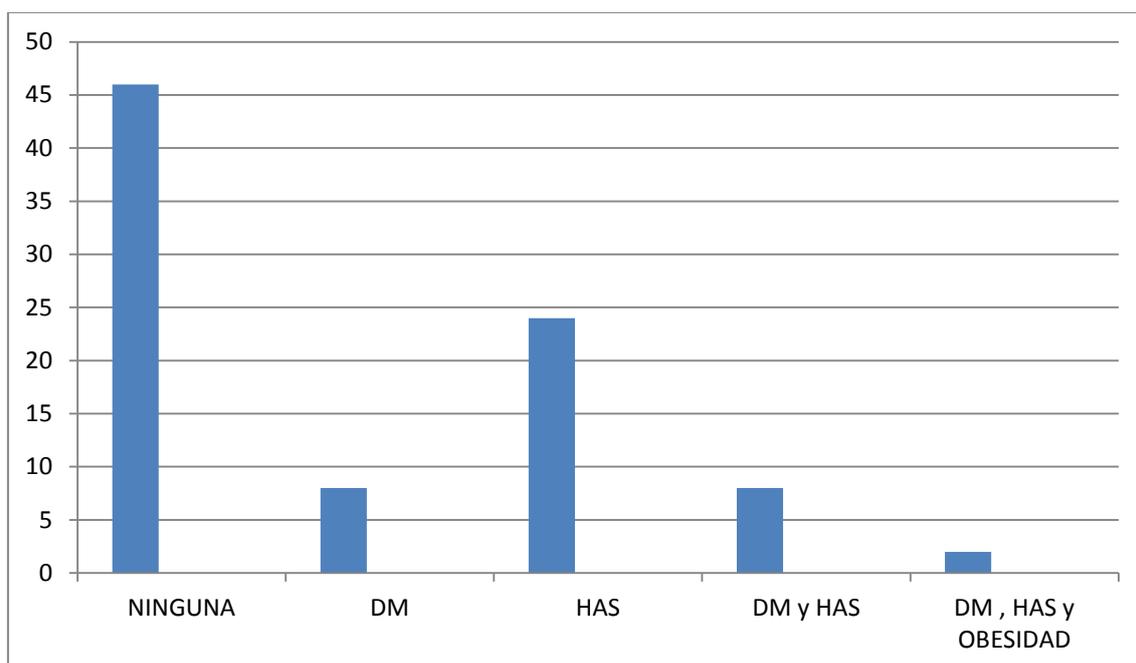
La paciente más joven se encontró de 31 años y la más grande de 87 años. La edad media fue de 63 años. La década predominante fue la de 60 a 70 años con 22 casos que representa el 25%, seguido de la década de 50 a 60 años con 18 casos que representa el 20.4%, después las mayores de 80 años (18%), después la década de 70 a 80 años (16%), después la década de los 40 a 50 años (13%) y por último la década de los 30 a 40 años (6.8%).

Década	Porcentaje
30-40 años	6.8%
40-50 años	13.6%
50-60 años	20.4%
60-70 años	25%
70-80 años	15.9%
Más de 80 años	18.1%



COMORBILIDAD

Se encontró que de las 88 pacientes 46 (52.3%) no presentaban ninguna comorbilidad, 8 pacientes (9.1%) tenían Diabetes mellitus 2, 24 pacientes (27.3%) tenían hipertensión arterial sistémica, 8 pacientes (9.1%) refirieron padecer tanto Diabetes mellitus como hipertensión arterial sistémica, 2 pacientes (2.3%) se encontraron con Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad. Lamentablemente el peso de nuestras pacientes generalmente no se encontraba reportado y probablemente la obesidad se encontraba en mayor porcentaje.



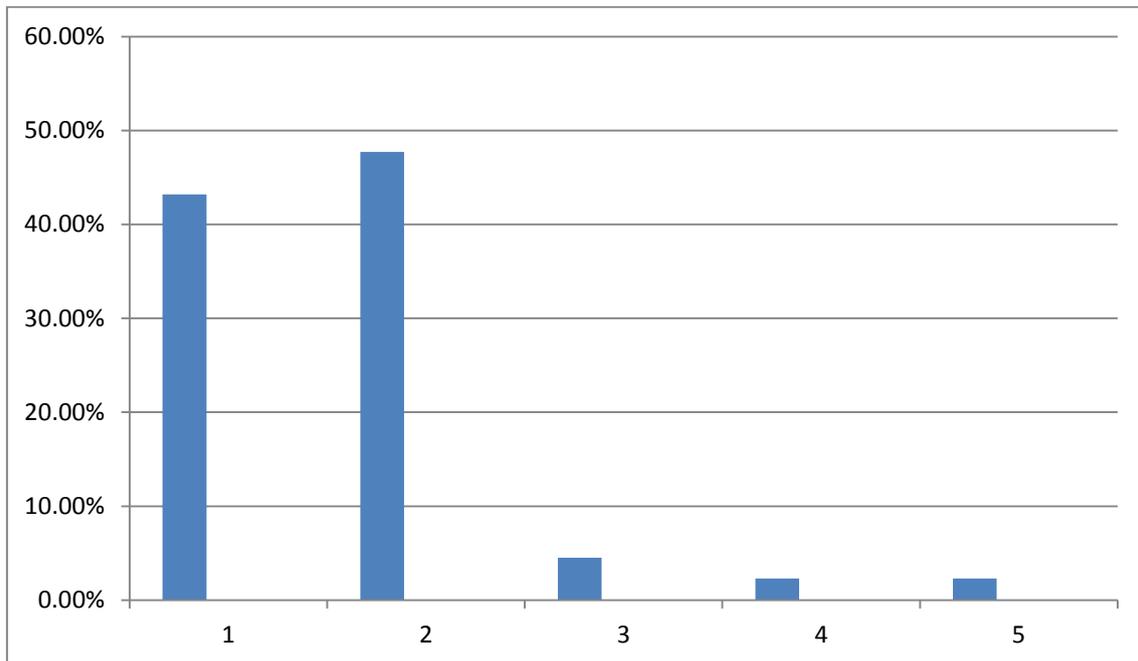
INFECCION POR VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO

Se reportó infección por virus del papiloma humano en solo el 20.4% de las pacientes (18 pacientes) y en el 79.6% (70 pacientes) no se encontró infección por VPH. Para poder realizar una relación entre la IVPH y la edad se dividieron las pacientes en mayores y menores de 50 años y de estas se revisó cuales tuvieron infección por virus del papiloma humano ya sea reportado por colposcopia o por biopsia. Se encontró que de las mujeres mayores de 50 años con diagnóstico de cáncer de vulva (70 pacientes) el 91.4% (64 pacientes) no tenían infección por VPH y solo el 8.5% (6 pacientes) si lo tenían. De la pacientes menores de 50 años con diagnóstico de cáncer de vulva (18 pacientes) se encontró que el 77.7% (14 pacientes) tenían infección por el VPH y el 22.22% (4 pacientes) no presentaban infección VPH.

NUMERO DE PAREJAS SEXUALES

Se encontró que la mayoría de las pacientes referían haber tenido 1 o 2 parejas sexuales (43% y 47%) como se observa en la tabla y en la gráfica. El menor número de parejas sexuales fue de 1 y el mayor de 5.

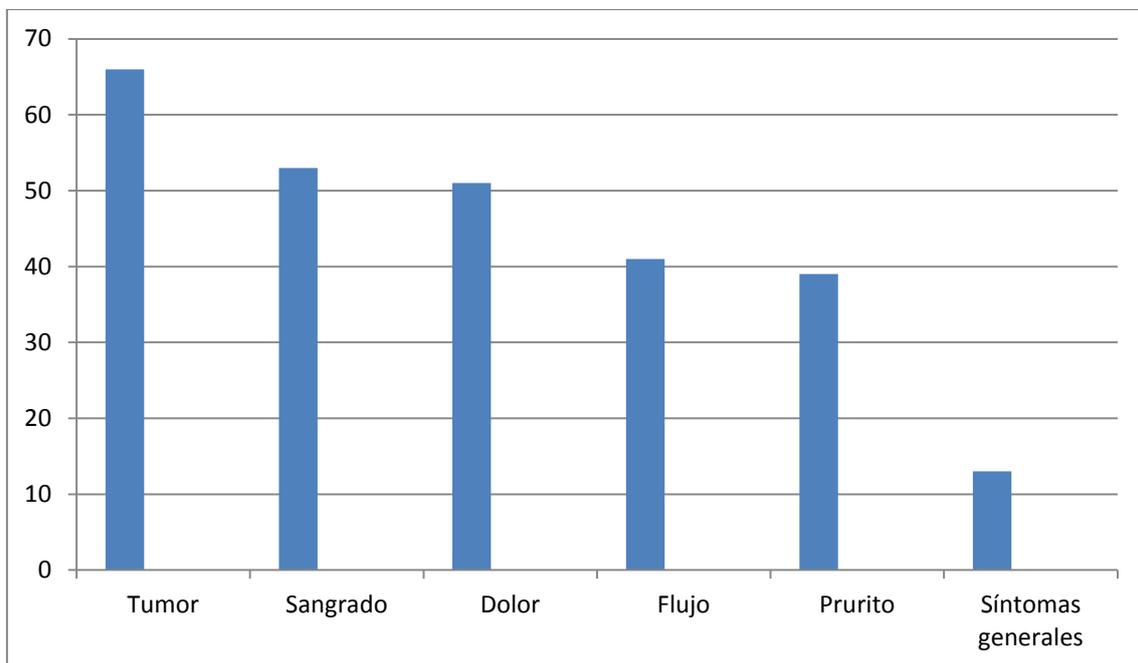
Número de parejas sexuales	Porcentaje	Frecuencia
1	43.2%	38
2	47.7%	42
3	4.5%	4
4	2.3%	2
5	2.3%	2



MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron: tumor, sangrado y dolor como se muestra en la tabla y el gráfico. Dentro de los síntomas generales se incluyeron la astenia, adinamia y pérdida de peso.

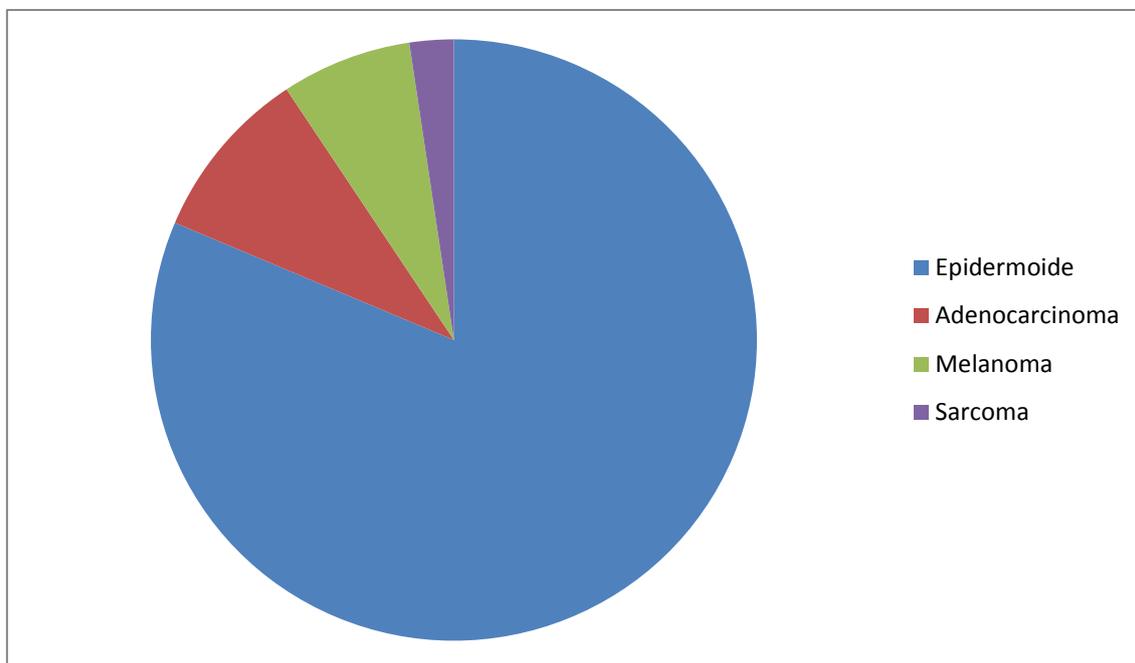
Manifestación clínica	Número de pacientes	Por ciento
Tumor	66	75%
Sangrado	53	60%
Dolor	51	58%
Flujo	41	47%
Prurito	39	45%
Síntomas generales	13	15%



INFORME HISTOPATOLÓGICO

El 79.5% correspondió a carcinoma epidermoide (70 pacientes), el 9.1% correspondió a adenocarcinoma (8 pacientes) el 6.8% correspondió a melanoma (6 pacientes) y el 2.3 % correspondió a sarcoma (2 pacientes), en 2 pacientes no se encontró en el expediente el tipo histológico.

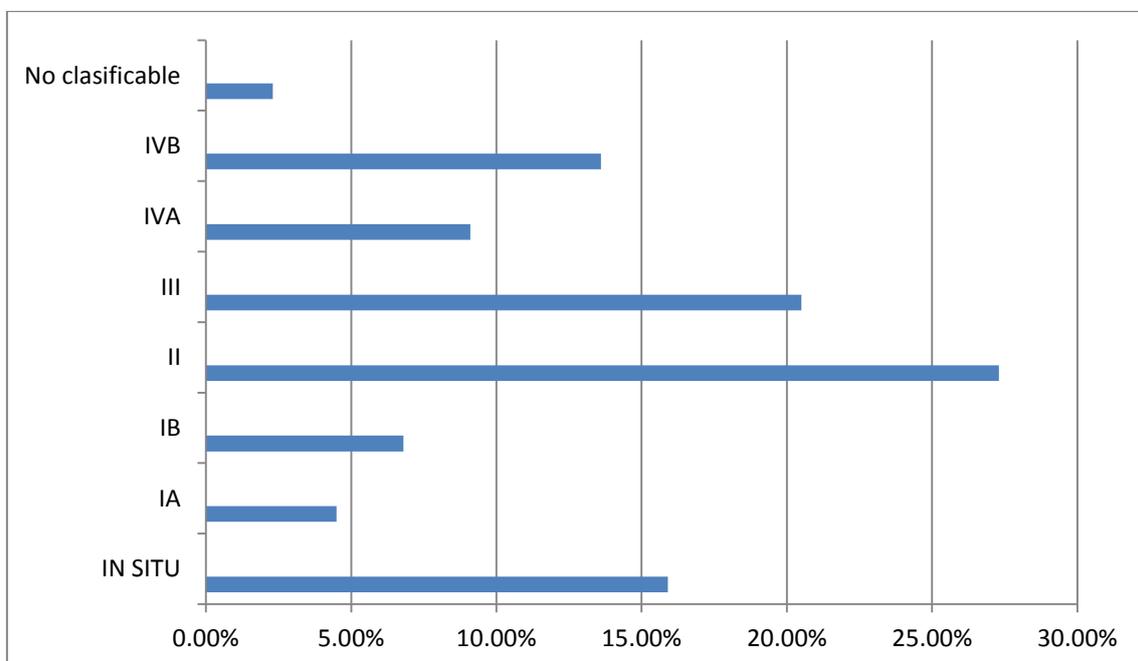
Tipo Histológico	Número de pacientes	Porcentaje
Epidermoide	70	79.5%
Adenocarcinoma	8	9.1%
Melanoma	6	6.8%
Sarcoma	2	2.3%
TOTAL	86	100%



ETAPA CLÍNICA

La etapa clínica (utilizando la FIGO de 1988) en la que se encontraron con mas frecuencia las pacientes fueron la II con 27% (24 pacientes) y la etapa III con 20.5% (con 18 pacientes) como se muestra en la tabla y el gráfico.

ETAPA	Porcentaje	Número de pacientes
IN SITU	15.9%	14
IA	4.5%	4
IB	6.8%	6
II	27.3%	24
III	20.5%	18
IVA	9.1%	8
IVB	13.6%	12
No clasificable	2.3%	2
TOTAL	100%	88



TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

De las 88 pacientes a 66 pacientes se les realizó de primera instancia un tratamiento quirúrgico que en la mayoría de los casos fue una vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral en un 45.4% (30 pacientes) seguido de una Escisión local amplia en un 22.7% (15 pacientes) como se muestra en la tabla

Tipo de Cirugía	Porcentaje	Número de casos
Escisión local amplia (ELA)	22.7%	15
ELA + Disección inguinal	4.5%	3
Vulvectomía simple	12.1%	8
Vulvectomía radical + Linfadenectomía inguinal	45.4%	30
Colostomía derivativa	9%	6
Vulvectomía radical + Resección abdominoperineal	3%	2
Exenteración pélvica	3%	2
TOTAL	100%	66

GANGLIOS POSITIVOS

Se les realizó disección inguinal a 33 pacientes de las cuales a 20 pacientes (60.6%) se les reporto como positivos y en 13 como negativos (39.3%), de estas 20 pacientes que se reportaron ganglios positivos lo más frecuente fue encontrar 2 o 3 ganglios positivos como se muestra en la tabla. Todas recibieron adyuvancia con Radioterapia.

Número de ganglios positivos	Porcentaje	Frecuencia
1	5%	1
2	35%	7
3	40%	8
4	5%	2
5	10%	2
TOTAL	100%	20

GANGLIO CENTINELA

Se realizó en pacientes las cuales se encontraron con tumor menor de 4 cm y con invasión estromal de más de 1 mm y con lesiones laterales etapas clínicas IB y II con doble técnica (tecnecio 99 y azul patente). Se realizó en 6 pacientes requiriéndose la linfadenectomía inguinal solo en 1 paciente y encontrándose solo 1 ganglio positivo en el paciente. Ninguna de las 6 pacientes presento recurrencia al final del estudio.

Pacientes	Linfadenectomía Inguinal	Recurrencia
1	No	No
2	No	No
3	Si	No
4	No	No
5	No	No
6	No	No

COMPLICACIONES TEMPRANAS DE LA CIRUGÍA

De las 66 pacientes a las que se les realizó algún tipo de tratamiento quirúrgico destaca que la Escisión local amplia así como la vulvectomía simple fueron bien toleradas y no se acompañaron de morbilidad. Se presentaron 2 muertes postoperatorias una por la vulvectomía radical con resección abdominoperineal y la otra por una exenteración pélvica. En cuanto a la morbilidad de la vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal bilateral se encontró que la más frecuente fue necrosis de los colgajos seguida de la infección de la herida quirúrgica como se describe en la tabla. Para las complicaciones postquirúrgicas se tomaron en cuanto a las pacientes a las cuales se les realizó algún procedimiento en la vulva (vulvectomía o Escisión local amplia con linfadenectomía inguinal) es decir 33 pacientes.

Complicación	Porcentaje	Número de pacientes
Ninguna	39.3%	13
Necrosis colgajo	30.3%	10
Infección Herida	24.2%	8
Tromboembolia pulmonar	3%	1
Infarto agudo miocardio	3%	1
TOTAL	100%	33

COMPLICACIONES TARDÍAS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Se consideraron la presencia de linfedema, linfocele, hernia crural e incontinencia urinaria de esfuerzo. Solamente lo registrado en los expedientes es la presencia de linfedema que la refieren en solo 6 pacientes que representaría el 18.18% de las pacientes tratadas con un procedimiento quirúrgico a base de linfadenectomía inguinal bilateral.

TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

De las 88 pacientes se trataron con algún tipo de radioterapia 43 pacientes, la Radioterapia adyuvante se otorgó a 20 pacientes que presentaron algún ganglio inguinal positivo y a 2 pacientes por margen quirúrgico cercano menor de 5mm. En la siguiente tabla se describe los diferentes esquemas de tratamiento con Radioterapia.

Esquema de Radioterapia	Porcentaje	Número de pacientes
Radioterapia Radical	41%	18
Radioterapia adyuvante	51%	22
Radioterapia y Quimioterapia concomitantes tratamiento radical	4.6%	2
Radioterapia y Quimioterapia adyuvantes	2.4%	1
TOTAL	100%	43

En cuanto a la técnica que se usó con Radioterapia en el 100% de las pacientes se utilizó cobalto y ninguna con técnica conformal.

En cuanto a los campos de tratamiento en el 90.5% de las pacientes (39 pacientes) se dio radioterapia a la ingle y a la pelvis y en el 9.5% (4 pacientes) se incluyó también paraórticos.

DOSIS DE RADIOTERAPIA

La dosis de radioterapia vario desde 30 a 60 Gy, siendo la dosis más frecuentemente administrada de 50 Gy como se observa en la siguiente tabla:

Dosis de RT en Gy	Porcentaje	Número de casos
30	4.6%	2
35	18.6%	8
44	2.3%	1
45	32.5%	14
50	37.2%	16
60	4.6%	2

Se observó Radioepitelitis de moderada intensidad en hasta el 56% de las pacientes tratadas con Radioterapia.

QUIMIOTERAPIA

Se otorgó tratamiento con quimioterapia de manera paliativa a solo 8 de las 12 pacientes con etapa clínica IVB, y esta fue a base de 5-Fluorouracilo combinado con cisplatino.

SEGUIMIENTO

La media del seguimiento en meses fue de 28 meses con un intervalo de 2 meses hasta 156 meses.

RECURRENCIA

Se presentó recurrencia en 32 pacientes (en 38 pacientes no), se excluyeron 18 pacientes por ser de inicio IVB o bien porque nunca se logró un control de la enfermedad. Entonces tenemos que se presentó recurrencia hasta en el 45% de las pacientes en las que se logró inicialmente un control de la enfermedad con cualquier modalidad de tratamiento.

Al comparar la etapa clínica y la recurrencia tenemos la siguiente tabla:

ETAPA	Número de pacientes que recurrieron	Porcentaje
IN SITU	6	18.7%
IA	0	0%
IB	2	6.2%
II	9	28.1%
III	10	31.2%
IVA	5	15.6%
TOTAL	n: 32	100%

La etapa clínica en la que se presentó el mayor número de recurrencias fue en las etapas clínicas II, III y IVA.

ETAPA	No de pacientes con este Diagnóstico	No. De pacientes que recurrieron	% de pacientes que recurrieron
IN SITU	14	6	42.8%
IA	4	0	0%
IB	6	2	33.33%
II	24	9	37.5%
III	18	10	55.55%
IVA	8	5	62.5%
TOTAL	74	32	43.24%

Comparando el número de pacientes por etapa clínica con la recurrencia se reportó que el 62.5% de las pacientes con EC IVA recurrieron, el 55.55% de las pacientes con EC III recurrieron, y el 37.5% de las pacientes con EC II recurrieron.

De las recurrencias lo más frecuente fue la recurrencia locoregional como se muestra en la siguiente tabla:

Sitio de Recurrencia	Porcentaje	Número de pacientes
Local	37.5%	12
Locoregional	56.3%	18
Adistancia	6.3%	2
TOTAL	100%	32

Se entiende por recurrencia local aquella que se presenta en región de la vulva, locoregional aquella que afecta vulva, ingles o incluso pelvis.

TRATAMIENTO PARA LA RECURRENCIA

Tipo de tratamiento	No pacientes	Porcentaje
Ninguno	4	12.5%
Radioterapia	4	12.5%
Vulvectomy Radical	4	12.5%
Radioterapia + Quimioterapia	2	6.3%
Detumorización	18	56.3%
TOTAL	32	100%

CORRELACIÓN ENTRE GANGLIOS POSITIVOS Y LA RECURRENCIA

De las 33 pacientes a las que se les realizó linfadenectomía inguinal se reportaron como con ganglios positivos 20 pacientes. De estas 20 pacientes con ganglios positivos se reporta que presentaron recurrencia tumoral 15 pacientes (el 75% de las pacientes) y solo 5 de ellas no presentaron recurrencia (el 25% de las pacientes con ganglios positivos).

Ahora de las pacientes con ganglios histopatológicamente negativos (n:13), solamente presentaron recurrencia tumoral 3 de ella (que corresponde al 23%) versus 10 pacientes que no presentaron recurrencia tumoral (que corresponde al 77% de las pacientes con ganglios negativos).

Evaluando el número de ganglios reportados como positivos tenemos la siguiente tabla:

No. de ganglios positivos	No. De pacientes con recurrencia	No. De pacientes sin recurrencia
1	0	1
2	3	4
3	8	0
4	2	0
5	2	0

Entonces tenemos que cuando se encuentra un solo ganglio positivo la posibilidad de recurrencia es mínima, con 2 ganglios positivos el 43% tendrá riesgo de presentar recurrencia vs el 57% que no presentara recurrencia, con la presencia de 3, 4 o 5 ganglios metastásicos en este estudio el 100% se asoció a una recurrencia.

ESTADO AL FINAL DEL ESTUDIO

Al final de la revisión se encontró que el 43% de las pacientes (n:38) se encuentran vivas sin actividad tumoral, el 9% (n:8) se perdió en su seguimiento sin datos de actividad tumoral, el 7% (n:6) se encuentran vivas con actividad tumoral y pacientes que ya no acudieron a revisión y se encontraban con actividad tumoral importante, es decir probablemente ya finadas: 36 pacientes (el 41%).

Estado de la paciente	Porcentaje	Número de casos
Vive sin tumor	43%	38
Perdida sin tumor	9%	8
Vive con tumor	7%	6
Perdida con actividad tumoral	41%	36
TOTAL	100%	88

Correlacionando las pacientes en las que se corroboró la presencia histopatológicamente de ganglios positivos (n:20) con el estado de la paciente al final del estudio tenemos que 13 pacientes (el 65%) se encuentran en el grupo de pérdidas con actividad tumoral, probable ya fallecidas, 2 pacientes (el 10%) se encuentran vivas con actividad tumoral y 5 pacientes (el 25%) se encuentran vivas sin actividad tumoral.

Estado de la paciente GP	Número de pacientes	Porcentaje
Viva sin actividad tumoral	5	25%
Viva con actividad tumoral	2	10%
Perdida con actividad tumoral	13	65%

De las pacientes con ganglios positivos (n:20) se encontró las que se perdieron con actividad tumoral (probables fallecidas) se encontraron 13 de las cuales 2 tenían 5 ganglios metastásicos, 2 tenían 4 ganglios metastásicos, 7 tenían 3 ganglios metastásicos y solo 2 tenían 2 ganglios metastásicos. De las que viven con actividad tumoral se encuentran 2 pacientes con 2 ganglios metastásicos y de las que se encuentran vivas sin actividad tumoral están 1 con 1 ganglio positivo y 4 con solo 2 ganglios positivos.

De las pacientes con ganglios negativos histopatológicamente (n:13) el 69% (9 pacientes) se encuentran vivas sin actividad tumoral, el 8% se perdió sin actividad tumoral (1 paciente), el 8% se encuentra viva con actividad tumoral (1 paciente) y el 15% (2 pacientes) se encuentran perdidas con actividad tumoral.

Estado de la paciente GN	Número de pacientes	Porcentaje
Vive sin tumor	9	69%
Perdida sin tumor	1	8%
Vive con tumor	1	8%
Perdida con tumor	2	15%

Discusión

El cáncer de vulva ocupa el cuarto lugar entre los cánceres del aparato genital femenino, ocurre de 1 a 2 casos por 100, 000 mujeres a nivel mundial. En nuestra revisión se encontraron en promedio entre 8 y 10 casos por año, reportándose para el 2005, 2007 y 2010, 10 casos por año y para el 2009 7 casos que fue el año en que menos casos se reportaron. En total se reportaron en 10 años 88 casos.

En cuanto a la edad la paciente más joven que se reportó fue de 31 años y la de mayor edad fue de 87 años, encontrándose la mayoría de las pacientes en los rangos de 60 a 70 años (25%) que es lo reportado en la literatura mundial. Tomando en cuenta rangos de edad de 50 a 70 años se encuentra un total de casos del 45.4% (que corresponde a 40 casos de los 88 reportados).

Habitualmente se habla de cierta comorbilidad como factor de riesgo, en esta revisión se estudiaron la presencia de Diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad. Se encontró que el 52.3% de las pacientes no tenía ninguna comorbilidad, el 27% presentaban hipertensión arterial sistémica pero esto más asociado a la mayor edad que al cáncer de vulva como tal y solo el 9.1% refirió padecer Diabetes mellitus, y el 9.1% refirió padecer ambos padecimientos. La obesidad no se encontró presente en casi ninguna paciente pero esto es más probable que se deba a que en solo 9 expedientes se registró el peso y el índice de masa corporal.

La infección por virus del papiloma humano se sabe que se encuentra con mayor frecuencia asociado a cáncer de vulva en pacientes jóvenes y mucho menos frecuente en pacientes postmenopausicas lo cual se corrobora en nuestra revisión en la que se encuentra que en las pacientes menores de 50 años con cáncer de vulva esta IVPH se reporta hasta en un 79% y en pacientes mayores de 50 años se encuentra esta infección tan solo en el 8.5%.

En cuanto al cuadro clínico se documentó con mayor frecuencia la presencia de tumor en un 75% de los casos y de sangrado en un 60% de los casos. La presencia de astenia, adinamia y pérdida de peso se encontró en un 15% de los casos y corresponde a las etapas clínicas avanzadas. Estos datos recuerdan lo descrito en la literatura mundial.

Se encontró que la estirpe histológica más frecuentemente encontrada en un 80% de los casos fue de tipo epidermoide seguido de adenocarcinoma la cual se reportó en un 9% y después melanoma en un 6.8% y por último sarcoma en un 2.3%. Esto varía con lo descrito en la literatura mundial ya que en segundo lugar por frecuencia se encuentra siempre la estirpe histológica de melanoma seguida del adenocarcinoma lo cual no sucedió en esta revisión.

La etapificación que se utilizó para este estudio fue la de 1988 debido a que la mayoría de las pacientes fueron estadificadas con esta, recordar que la nueva estadificación entró en vigor a partir del 2009 y la mayoría de las pacientes no se estadificaron con esta clasificación. La etapa clínica que con mayor frecuencia se encontró fue la II con un 27% seguido de la EC III con 20% y después siguieron las pacientes In situ con un 16%.

De las 88 pacientes a 66 pacientes se les realizó de primera instancia un tratamiento quirúrgico que en la mayoría de los casos fue una vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal en un 45.4% seguido de la Escisión local amplia en un 22.7% de los casos. De las pacientes a las cuales se les realizó la Infadenectomía inguinal se reportaron sin complicaciones el 40% y

necrosis del colgajo en un 30%, infección de la herida quirúrgica en un 25% que corresponde a lo reportado en la literatura.

Se les realizó disección inguinal a 33 pacientes de las cuales a 20 pacientes se reportaron ganglios positivos y 13 pacientes se reportaron como negativos, se encontró que del total de las pacientes con ganglios positivos presentaron recurrencia tumoral el 75% de las pacientes y de las pacientes con ganglios negativos solamente presentaron recurrencia el 23% de las pacientes.

Se le realizó ganglio centinela a 6 pacientes requiriendo solo linfadenectomía inguinal 1 sola paciente, ninguna en esta revisión presentó recurrencia.

Actualmente el tratamiento con radioterapia tanto de manera radical como adyuvante está jugando un papel muy importante, en esta revisión de las 88 pacientes 43 pacientes se trataron con algún tipo de tratamiento con radioterapia siendo más frecuente el tratamiento con radioterapia adyuvante. Se utilizó en el 100% cobalto y se administró radioterapia a la ingle, pelvis y algunas pacientes con paraórticos. Llama la atención que solo a tres pacientes se les ofreció tratamiento concomitante con radioterapia y quimioterapia lo cual como se mencionó en la revisión bibliográfica es el estándar, esto muy probablemente debido a que anteriormente solo se consideraba la adyuvancia con solo Radioterapia. La dosis promedio de la radioterapia fue de 50Gy.

Se otorgó tratamiento con quimioterapia solo de manera paliativa a solo 8 pacientes con platino con muy pobre respuesta menor del 10%.

El seguimiento vario desde 2 meses a 156 meses con una media de 28 meses.

Se presentó recurrencia en 32 pacientes (en 38 pacientes no), se excluyeron 18 pacientes por ser de inicio IVB o bien porque nunca se logró un control de la enfermedad. Entonces tenemos que se presentó recurrencia hasta en el 45% de las pacientes en las que se logró inicialmente un control de la enfermedad con cualquier modalidad de tratamiento.

CONCLUSIONES

Existen diferentes modalidades de tratamiento con aparentes buenos resultados pero el principal desafío para quien se enfrenta a esta neoplasia es cómo equilibrar el suministro de una terapia curativa otorgando también calidad de vida, incluyendo la imagen del cuerpo, la función del órgano y la función sexual.

El tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad temprana es la cirugía. La morbilidad de la cirugía se puede reducir con el uso del ganglio centinela como una alternativa a la linfadenectomía inguinal. Este enfoque ha demostrado ser muy exitoso en el tratamiento de pacientes con cáncer de mama y de melanoma cutáneo. Ahora hay suficiente evidencia clínica para apoyar el uso rutinario en pacientes con cáncer de vulva el ganglio centinela. Se necesita más investigación para determinar el manejo óptimo de los pacientes con ganglio centinela positivo. Las mujeres con enfermedad avanzada por lo general se benefician de la terapia multimodal. La exacta combinación y orden de tratamiento se basan en la consulta con un equipo que incluye un ginecólogo oncólogo, un radiooncólogo, un patólogo y de un oncólogo médico. El cáncer de vulva es una neoplasia que cada vez se está viendo y diagnosticando con más frecuencia y lo ideal es tratar estas pacientes en centros especializados oncológicos.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(1):10–29.
- 2.- Jones RW, Joura EA. Analyzing prior clinical events at presentation in 102 women with vulvar carcinoma: evidence of diagnostic delays. *J Reprod Med.* 1999;44:766–768.
- 3.- Parry-Jones E. Lymphatics of the vulva. *J Obstet Gynecol Br Empire.* 1963;70:751–755.
- 4.- Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol.* 1990;75:859–866.
- 5.- Van de Nieuwenhof HP, van Kempen LC, de Hullu JA, et al. The etiologic role of HPV in vulvar squamous cell carcinoma fine tuned. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(7):2061–2067.
- 6.- Hussain SK, Madeleine MM, Johnson LG, et al. Cervical and vulvar cancer risk in relation to the joint effects of cigarette smoking and genetic variation in interleukin 2. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(7):1790–1799.
- 7.- Van de Nieuwenhof HP, Bulten J, Hollema H, et al. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. *Mod Pathol.* 2011;24(2):297–305.
- 8.- Gonzalez Bosquet J, Magrina JF, Magtibay PM, et al. Patterns of inguinal groin metastases in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 2007;105(3):742–746.
- 9.- de Bie RP, van de Nieuwenhof HP, Bekkers RL, et al. Patients with usual vulvar intraepithelial neoplasia-related vulvar cancer have an increased risk of cervical abnormalities. *Br J Cancer.* 2009;101(1):27–31.
- 10.- Wilkinson EJ, Teixeira MR. Tumors of the Vulva. In: Tavassoli FA, Deville P, eds. *Tumours of the Breast and Female Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours.* Lyon, France: IARC Press; 2003.
- 11.- Yoder B, Rufforny I, Massoll NA, et al. Stage IA vulvar squamous cell carcinoma: an analysis of tumor invasive characteristics and risk. *Am J Surg Pathol.* 2008;32(5):765–772.
- 12.- Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al. *AJCC Cancer Staging Manual.* New York, NY: Springer; 2009.
- 13.- Moxley KM, Fader AN, Rose PG, et al. Malignant melanoma of the vulva: an extension of cutaneous melanoma. *Gynecol Oncol.* 2011;122(3):612–617. cell carcinoma. *Int J Gynecol Pathol.* 1984;3:331–334.
- 14.- Wilkinson EJ. Protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas and malignant melanomas of the vulva: a basis for checklists. Cancer Committee of the American College of Pathologists. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:51–56.

- 15.- Kurman RJ, Toki T, Schiffman MH. Basaloid and warty carcinomas of the vulva: distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses. *Am J Surg*
- 16.- Wilkinson EJ, Croker BP, Friedrich EG Jr, et al. Two distinct pathologic types of giant cell tumor of the vulva: a report of two cases. *J Reprod Med*. 1988;33:519–522.
- 17.- Rando RF, Sedlacek TV, Hunt J, et al. Verrucous carcinoma of the vulva associated with an unusual type 6 human papillomavirus. *Obstet Gynecol*. 1986;67:70S–75S.
- 18.- Wilkinson EJ, Brown HM. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol*. 2002;33:549–554.
- 19.- Brown H, Wilkinson EJ. Cytology of secondary vulvar paget disease of urothelial origin. *Acta Cy-tol*. 2005;49:71–74.
- 20.- Piura B, Rabinovich A, Dgani R. Malignant melanoma of the vulva: report of six cases and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1999;20:182–186.
21. Johnson TL, Kumar N, White CD. Prognostic features of vulvar melanoma: a clinicopathologic analysis. *Int J Gynecol Pathol*. 1986;5: 110–119.
- 22.- Taylor RN, Bottles K, Miller TR, et al. Malignant fibrous histiocytoma of the vulva. *Obstet Gynecol*. 1985;66:145–150.
- 23.- Chan JK, Sugiyama V, Pham H, et al. Margin distance and other clinico-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):636–641.
- 24.- Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2012;124(3):529–533.
- 25.- Levenback CF, Ali S, Coleman RL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3786–3791
- 26.-Kelley JL 3rd, Burke TW, Tornos C, et al. Minimally invasive vulvar carcinoma: an indication for conservative surgical therapy. *Gynecol Oncol*. 1991;144:240–245.
- 27.- De Mooij Y, Burger MP, Schilthuis MS, et al. Partial urethral resection in the surgical treatment of vulvar cancer does not have a significant impact on urinary continence. A confirmation of an authority-based opinion. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:294–297.
- 28.- Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for nodepositive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):537–546.
- 29.- Sugiyama VE, Chan JK, Shin JY, et al. Vulvar melanoma: a multivariate analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol*. 2007;110:296–301.

- 30.- Atkins MB, Lotze MT, Dutcher JP, et al. High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993. *J Clin Oncol.* 1999;17(7):2105–2116.
- 31.- Japaze H, Dinh TV, Woodruff JD. Verrucous carcinoma of the vulva: study of 24 cases. *Obstet Gynecol.* 1982;60:462–467.
- 32.- Leuchter RS, Hacker NF, Voet RL, et al. Primary carcinoma of the Bartholin gland: a report of 14 cases and a review of the literature. *Obstet Gy-necol.* 1982;60:361–367.
- 33.- Bergen S, DiSaia PJ, Liao SY, et al. Conservative management of extramammary Paget’s disease of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1989; 33:151–155.
- 34.- Bell J, Averette H, Davis J, et al. Genital rhabdomyosarcoma: current management and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1986;41:257–262.
- 35.- Siller BS, Alvarez RD, Conner WD, et al. T2/3 vulva cancer: a case-control study of triple incision versus en bloc radical vulvectomy and inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1995;57:335–340
- 36.- Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al.: Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 26 (6): 884-9, 2008
- 37.- Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, et al.: Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: a Gynecologic Oncology Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 24 (2): 389-96, 1992.
- 38.- Eifel PJ, Berek JS, Markman MA: Cancer of the cervix, vagina, and vulva. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA: *Cancer: Principles and Practice of Oncology.* 9th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2011, pp 1311-44.
- 39.- van der Velden J, Fons G, Lawrie TA: Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* (5): CD002224, 2011.
- 40.- Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, et al.: Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 114 (3): 537-46, 2009.
- 41.- Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al.: Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 77 (5): 281-4, 2009.
- 42.- van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, et al.: Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD003752, 2006.