

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA



**“RELACIÓN DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y RECURRENCIA LOCAL DE
ENFERMEDAD EN CÁNCER DE VULVA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA
CMN SIGLO XXI”**

TESIS QUE PRESENTA:
DR. EDGAR GARCÍA ESCORCIA

Residente de Ginecología Oncológica
Unidad Medica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Centro Medico Nacional Siglo XXI

**PARA OBTENER EL TITULO DE:
GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA**

Investigador responsable:

Dr. Alvar José Vacio Olguín,
Hospital de Oncología del Centrol Médico Nacional Siglo XXI.

CD. MX. Enero de 2024



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.

**UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS**

Por medio de la presente informamos que el Dr. Edgar García Escorcía de la especialidad de Ginecología Oncológica ha concluido la escritura de su tesis “RELACIÓN DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y RECURRENCIA LOCAL DE ENFERMEDAD EN CÁNCER DE VULVA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI” con número de registro del proyecto R-2023-3602-064, por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma

Dr. Gerardo Duran Briones
Directora de Educación e Investigación en Salud
Unidad Medica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Centro Medico Nacional Siglo XXI

Dra. Patricia Pérez Martínez
Jefe del Departamento de Educación en Salud
Unidad Medica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Centro Medico Nacional Siglo XXI

Dr. Alvar José Vacío Olguín
Asesor Clínico y Metodológico de la tesis.
Unidad Medica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Centro Medico Nacional Siglo XXI

Dr. Edgar García Escorcía
Residente de Ginecología Oncológica
Unidad Medica de Alta Especialidad
Hospital de Oncología Centro Medico Nacional Siglo XXI

Agradecimientos.

- **A mi madre; porque siempre lo ha dicho: “ Las cosas no se hacen a mi modo, ni a tu modo, las cosas se hacen bien”. Gracias por ser el ejemplo de mi vida.**
- **A mi hermano, por enseñarme a ser una mejor todos los días, estar conmigo y confiar en mí siempre. Y gracias por el cimiento de mi vida. Por qué eres tu quien me enseñó a jamás rendirme.**
- **A Brenda, por ser el uno de los pilares de mi vida, por seguir juntos en este gran viaje.**
- **Al Dr. Servín y al Dr. Vacío; porque en ellos encontré un modelo a seguir.**
- **Para ti: pa.**
 - **Espero hacerte sentir orgulloso y ver que lo he logrado.**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud No. 3602
HOSPITAL DE ONCOLOGÍA, CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

RECIBO CERRADO EX CE DE DLS 057
PROCESO TECNOLÓGICO E INNOVACIÓN DE CRI 002 001 7042

POCJA Martes, 19 de diciembre de 2023

Doctor (a) Alvar José Vacío Olguin

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RELACIÓN DE MÁRGENES QUIRÚRGICOS Y RECURRENCIA LOCAL DE ENFERMEDAD EN CÁNCER DE VULVA EN EL HOSPITAL DE ONCOLOGÍA CMN SIGLO XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**.

Número de Registro Institucional

R-2023-3502-001

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su carga. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestro (a) Rafael Guerrero Guzman
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3602

2023/12/19

IMSS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

“Relación de márgenes quirúrgicos y recurrencia local en cáncer de vulva en el hospital de oncología CMN Siglo XXI”

Hospital de Oncología
Centro Médico Nacional Siglo XXI
Instituto Mexicano del Seguro Social
Dirección: Calle Cuauhtémoc # 330. Colonia Doctores. Alcaldía Cuauhtémoc. Ciudad de México. CP 06720.

Investigador responsable
Nombre: Dr. Alvar José Vacio Olguín
Sexo: Masculino
Categoría: Base. Medico no familiar
Correo electrónico: alvarvacio@gmail.com
Teléfono de trabajo: 55 5627 6900
Adscripción en el IMSS: División de cirugía
Nombre de la UMAE: Hospital de Oncología CMN SXXI

Residente asociado a tesis
Nombre: Dr. Edgar García Escorcía
Sexo: Masculino
Categoría: Residente 3. Ginecología Oncológica
Correo electrónico: jerga_241@hotmail.com
Teléfono de trabajo: 55 5627 6900
Adscripción en el IMSS: División de educación
Nombre de la UMAE: Hospital de Oncología CMN SXXI

Datos de contacto de cada director de la Unidad Medica en donde se desarrollará el protocolo
Nombre: Dr. Rafael Medrano Guzmán
Sexo: masculino
Categoría: Confianza. Director General de UMAE
Correo electrónico: Rafael.medrano66@prodigy.net.mx
Teléfono de trabajo: 55 5627 6900
Adscripción en el IMSS: Director General
Nombre de la UMAE: Hospital de Oncología CMN SXXI
Dirección: Calle Cuauhtémoc # 330. Colonia Doctores. Alcaldía Cuauhtémoc. Ciudad de México. CP 06720.

Índice

1 Marco teórico	1
1.1 Cáncer de vulva	1
1.2 Epidemiología	1
1.3 Etiología	2
1.4 Histología del cáncer de vulva	4
1.5 Diagnostico	5
1.5.1 Biopsia vulvar	5
1.6 Etapificación del cáncer de vulva	6
1.7 Tratamiento del cáncer de vulva	7
1.7.1 Manejo quirúrgico del carcinoma de células escamosas de vulva ...	7
1.7.2 Tratamiento adyuvante	9
1.7.3 Cáncer de vulva avanzado	9
1.7.4 Posibilidades de tratamiento quirúrgico por etapas clínicas	9
1.8 Pronóstico de las pacientes en el cáncer de vulva	10
1.9 Márgenes quirúrgicos asociado a recurrencia local	10
1.10 Supervivencia en el cáncer de vulva	14
2. Justificación	15
3. Objetivos	16
3.1 Objetivo general	16
3.1.1 Objetivos específicos	16
3.1.2 Hipótesis	16
4. Material y métodos	17
4.1 Aspectos éticos	19
5. Resultados	21
6. Discusión de resultados	28
7. Conclusiones	35
8. Bibliografía	36
9. Anexo	40

Resumen

Título: Relación de márgenes quirúrgicos y recurrencia local de enfermedad en cáncer de vulva en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

Antecedentes: El cáncer de vulva ocupa el lugar número 4^o en los cánceres ginecológicos, representa hasta el 5% de los cánceres del tracto genital femenino. La falta de estandarización en su tratamiento con respecto al margen quirúrgico para disminuir la recurrencia local ha hecho que diversos estudios busquen que margen sea el indicado.

Objetivo: Determinar si existe relación entre el margen quirúrgico en la pieza de patología y las recurrencias locales del cáncer de vulva.

Metodología: Es un estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de cáncer vulva tratadas en el Hospital de Oncología del CMN-SXXI, IMSS. Con diagnóstico de cáncer de vulva en etapa clínica IA, IB y II, confirmado por estudio histopatológico en el periodo comprendido entre el año 2017 al 2023. Las variables dependientes fueron: recurrencia local, tiempo para la recurrencia local, tiempo de supervivencia; las independientes se incluyeron edad, tamaño de tumor, bordes libres, profundidad de invasión, enfermedad ganglionar, localización de la lesión, tipo de cirugía, margen quirúrgico. El análisis estadístico se realizó con el método de Kaplan Meyer, se estableció una p menor de 0.05 y un IC del 95%. En este estudio se evaluaron 18 expedientes de los pacientes sometidos a cirugía en esta unidad, la recolección de fue a partir del residente asociado a protocolo de tesis.

Resultados: La edad promedio de las 18 pacientes con cáncer de vulva fue de 69.3 años. El 44.4 % de las pacientes son completamente activas y el 44.4% tienen restricciones de realizar actividad física extrema. La etapa clínica en la se encontraron las pacientes en su mayoría fue la etapa IB con un 83.3 %, solo el 5.6 % se encuentran en el estadio IA y una paciente se encontró en la etapa II. El 33.3 % de las pacientes recibieron radioterapia como tratamiento sistémico, solo 3 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico (22.2 %) y 9 pacientes tratamiento adyuvante (44.5 %) (ji cuadrada con $p=0.3679$). Se evaluaron tres tamaños de

márgenes de < 3mm, 3 - 8mm y > 8 mm y su relación con la invasión linfovascular, solo 6 pacientes presentaron este problema, pero no son diferentes estadísticamente. Evaluamos la recurrencia a 24 meses tomando en cuenta el tamaño de los márgenes y lo que encontramos es que no hay una diferencia significativa entre los tres grupos (ji cuadrada con $p=0.2147$) y con una prueba Logrank con $p=0.1287$, al tener pocos datos no es posible calcular la media de recurrencia.

Conclusión: Con los resultados de este estudio no podemos clarificar un tamaño de margen quirúrgico que se relacione con una menor recurrencia de cáncer de vulva, algo importante que observamos de manera preliminar en este trabajo es que el tamaño de margen ≤ 3 mm no tienen mayor riesgo de recurrencia del cáncer de vulva en comparación con márgenes quirúrgicos más amplios.

Palabras clave: Factores pronósticos, Cáncer de vulva, margen quirúrgico, Recurrencia.

1 Marco teórico

1.1 Cáncer de vulva

El cáncer de vulva es una neoplasia maligna poco común en relación con otras neoplasias malignas del tejido genital femenino, ocupando el cuarto lugar después del cáncer del cuerpo uterino, ovario y cuello uterino. Este tipo de cáncer surge de los genitales femeninos externos y es reconocida como una enfermedad rara por la Unión Europea. Este tipo de cáncer tiene una mayor frecuencia de aparición en mujeres con una media de edad de entre los 65 a 70 años, aunque en años recientes las mujeres jóvenes también son susceptibles a presentar este tipo de cáncer como consecuencia del aumento en la prevalencia de infección por el virus del papiloma humano en esta etapa de la vida.¹

El número de casos de este tipo de cáncer se ha mantenido sin cambios o con un ligero aumento.² Esta baja prevalencia trae como consecuencia una menor sobrevivencia de estas pacientes³ debido a que al haber pocos casos no se pueden reclutar suficientes pacientes para realizar ensayos de tratamientos, aunado a esto las farmacéuticas no desarrollan nuevos tratamientos para esta enfermedad al ser un mercado pequeño, además, no se cuenta con técnicas de detección específicas.⁴

1.2 Epidemiología

El número de casos a nivel mundial de 2016 hasta el 2020 fue de 45.240 con una incidencia ajustada por edad de 0,85 por cada 100.000 habitantes y sin ajustar por edad de 2.5 casos por cada 100.000 mujeres. Las regiones con la incidencia más alta son Europa Occidental (2,4), América del Norte (1,9), Europa del Norte (1,9), Australia junto con Nueva Zelanda (1,8) y África Oriental (1,4).⁵

La organización mundial de la salud reporta que la incidencia en México del cáncer de vulva es de 548 casos nuevos en 2020 y con 174 muertes por esta causa en este mismo año, ocupando el 0.15% de los cánceres en la mujer. Durante los últimos diez años, ha habido un aumento del 0,6% en la incidencia de cáncer de vulva por año y un aumento del 1,2% en las tasas de mortalidad.⁶

Típicamente, se presenta en la séptima década de la vida; con una media de presentación de 68 años. (Tabla 1). Se espera un incremento en la incidencia de

esta patología dado el incremento en la esperanza de vida de la población y por la mayor prevalencia de infección por el virus del papiloma humano.

Según datos de la base de datos SEER, la tasa de supervivencia a 5 años varía desde el 86% para la enfermedad localizada (estadios I/II) hasta el 53% para la enfermedad regional o enfermedad localmente avanzada (estadios III/IVA), y finalmente al 19% para los pacientes con estadio IVB (que incluye pacientes con enfermedad de los ganglios pélvicos)⁶

Tabla 1. Subgrupos epidemiológicos del cáncer de vulva.		
	Infección por VPH	Inflamación crónica o enfermedades autoinmunes
Relación con el VPH	Frecuente (serotipos 16 y 33)	Infrecuente
Antecedente de VIN	Típico	Raro
Edad	Jóvenes (35-65 años)	Ancianas (séptima década)
Subtipos histológicos	Condilomatoso y basoloide	Escamoso
Antecedente de distrofia vulvar	Infrecuente	Frecuente
Otros factores de riesgo	Antecedente de displasia cervical	Asociación con Diabetes Mellitus e Hipertensión arterial

1.3 Etiología

No se establece con certeza una sola causa del cáncer de vulva, pero existen diferentes factores y condiciones aumentan o son factores de riesgo para el desarrollo de esta enfermedad. Uno de estos factores es la edad ya que este tipo de cáncer es más común en mujeres mayores y el riesgo aumenta con la edad. El fumar aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de vulva ya que las sustancias

químicas del tabaco pueden contribuir al desarrollo de este tipo de cáncer. Los procesos inflamatorios o irritación de la vulva de manera crónica como el liquen escleroso o el liquen plano, que causan irritación e inflamación a largo plazo de la piel de la vulva están asociadas con un mayor riesgo de cáncer de vulva. La Inmunosupresión debido a afecciones como el VIH/SIDA o tomar medicamentos inmunosupresores aumenta la susceptibilidad a la infección por VPH y aumenta el riesgo de cáncer de vulva. El historial de lesiones precancerosas puede ser otro factor de riesgo ya que las mujeres que han tenido lesiones precancerosas (como neoplasia intraepitelial vulvar) tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de vulva.⁸.

Aunque existe un consenso general de que el cáncer de vulva surge a través de dos vías distintas, una asociada con la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y una segunda independiente de ella. En los países de bajos ingresos, la enfermedad dependiente del VPH representa la mayoría de los casos de cáncer de vulva y afecta principalmente a mujeres premenopáusicas.⁹ Por el contrario, en los países de altos ingresos, la mayoría de las CV son independientes del VPH y surgen en mujeres mayores. El precursor de la CV asociada al VPH se denomina lesión intraepitelial escamosa de alto grado, neoplasia vulvar intraepitelial (NIV) 2/3 o NIV de tipo habitual, mientras que la NIV diferenciada (dNIV) se considera comúnmente la principal lesión precursora del cáncer de vulva¹⁰.

En el cáncer de vulva, se calcula que la prevalencia de la infección por VPH se sitúa alrededor del 43%. Se acepta que el cáncer de vulva se desarrolla a partir de NIV; siguiendo dos vías de etiopatogenia:

1. Los procesos autoinmunitarios crónicos.
2. Infección por el virus del papiloma humano (VPH). (Tabla 2)

Tabla 2

Características del cáncer escamoso de vulva en función del VPH¹¹		
	VPH – dependiente	VPH – Independiente
Edad de presentación	55 (33-65) años	77 (55- 85) años
Subtipo histológico	Condilomatoso / basaloide	Queratinizante
Precursor	VIN común	VIN diferenciada
Expresión molecular	ADN VPH Sobreexpresión p16 y p14	Mutación p53, PTEN, Inestabilidad microsatélites
Pronóstico	Favorable	Desfavorable
Frecuencia	30%	70%

1.4 Histología del cáncer de vulva

Los tumores malignos de la vulva deben confirmarse histológicamente y se clasifican como tales cuando el sitio primario de origen del tumor es la vulva. Esto incluye tumores que afectan tanto a la vulva como a la vagina, pero excluye los tumores secundarios de sitios genitales y extra genitales¹².

Los carcinomas de epidermoide (CCE) representan la mayoría de los cánceres de vulva (más del 80%), y los melanomas son el siguiente cáncer más común. Los tipos histológicos más raros incluyen: carcinoma de células basales, carcinoma verrugoso, adenocarcinoma relacionado con la enfermedad de Paget extramamaria, carcinoma de glándula de Bartolino (escamoso, adenocarcinoma o carcinoma de células de transición), sarcoma.¹⁵

Existen dos procesos de lesión, en el caso de las lesiones intraepiteliales escamosas vulvares de bajo grado, así como los condilomas acuminados habituales de la vulva, son causados por infección por el virus del papiloma humano (VPH), generalmente son lesiones de bajo riesgo (no oncogénicos).

En el epitelio escamoso normal de la vulva, las células basales se dividen y posteriormente se diferencian de forma post mitótica. A medida que ocurre la maduración, se adquiere citoplasma, se forman gránulos de pre-queratina y el

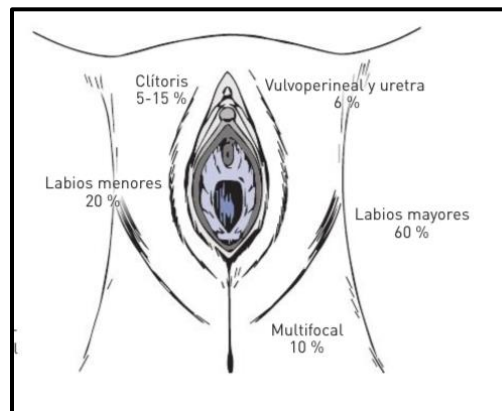
contorno celular, el núcleo eventualmente se pierde en la capa de queratina superficial. Sin embargo, en la lesión intraepitelial escamosa de alto grado relacionada con el virus del papiloma humano, las células epiteliales continúan exhibiendo núcleos grandes con hiper cromasia nuclear a medida que avanzan hacia los dos tercios superiores del epitelio. Estas células son atípicas, puede observarse multi nucleación, lo que implica una alteración del mecanismo de división celular. El pleomorfismo nuclear, la hiper cromasia y la pérdida de maduración son evidencia de desarrollo anormal. La tasa de división de las células epiteliales y el número de células que se someten a división celular pueden aumentar, lo que da como resultado una mayor densidad de la población celular de células anormales¹³.

1.5 Diagnostico.

1.5.1 Biopsia vulvar.

Las pacientes con cáncer de vulva pueden ser asintomáticas o presentar prurito, secreción sanguinolenta, masa palpable o dolor, sin embargo, ninguna característica macroscópica es confirmatorio de cáncer de vulva. El diagnóstico del cáncer de vulva es histológico; por lo que se requiere la biopsia de cualquier lesión sospechosa. A la exploración física se puede encontrar una lesión única, en forma de placa, masa o úlcera; debiéndose describir el tamaño, la localización y la distancia a la línea media¹⁴.

Localización de sitio de aparición de cáncer de vulva (Figura 1).



1.6 Etapificación del cáncer de vulva

El cáncer de vulva se ha estadificado quirúrgicamente desde 1988 y el diagnóstico final se basa en la evaluación histológica de las muestras de vulva y ganglios linfáticos. La Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) ha determinado la estadificación del cáncer de vulva desde 1969. En 1988, para la estadificación del cáncer de vulva se consideraron únicamente las características quirúrgicas y patológicas. Posteriormente, en 2009, se realizaron revisiones para incluir la extensión del tumor a estructuras adyacentes, el número y extensión de las metástasis a los ganglios linfáticos. Teniendo en cuenta la capacidad de pronóstico de la estadificación, FIGO ha introducido la estadificación revisada de 2021 para el cáncer de vulva. Las imágenes no tuvieron ningún papel en la clasificación FIGO 2009. Sin embargo, la revisión de 2021 incorporó hallazgos de imágenes tomográficas en la estadificación del cáncer de vulva, y esta estadificación se aplica a todos los tipos de cáncer de vulva, excepto al melanoma de vulva. (Tabla 3).^{16,23}

Tabla 3. Etapas Clínicas Cáncer de vulva.

ETAPA	DESCRIPCIÓN
I	Tumor confinado a la vulva IA Tumor < 2 cm e invasión estromal < 1mm IB Tumor >2 cm e invasión estromal > 1mm
II	Tumor de cualquier tamaño con extensión al tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, tercio inferior del ano con ganglios negativos
III	Tumor de cualquier tamaño con extensión a la parte superior de las estructuras perineales adyacentes o cualquier número de ganglios linfáticos no fijados y no ulcerados. <ul style="list-style-type: none">• IIIA: Tumor de cualquier tamaño con extensión de la enfermedad a los dos tercios superiores de la uretra, los

	<p>dos tercios superiores de la vagina, la mucosa de la vejiga, mucosa rectal o ganglios linfáticos ≤ 5 mm</p> <ul style="list-style-type: none"> • IIIB: Metástasis en ganglios linfáticos regionales > 5 mm • IIIC: Metástasis en ganlgios linfáticos regionales con diseminación extracapsular
IV	<p>Tumor de cualquier tamaño fijado al hueso o metástasis fijas, ganglios linfáticos ulceradas o metástasis a distancia</p> <ul style="list-style-type: none"> • IVA: Enfermedad fijada al hueso pélvico o metástasis en los ganglios linfáticos regionales fijas o ulceradas • IVB: Metástasis a distancia.

1.7 Tratamiento del cáncer de vulva

El tratamiento del cáncer de vulva depende de la histología y la estadificación. Otras variables que influyen en el manejo son la edad, la existencia de comorbilidades y el estado funcional de la paciente. El tratamiento es predominantemente quirúrgico. El estado del margen tumoral ha sido aceptado como un factor pronóstico importante para la recurrencia del tumor, se recomienda la escisión local radical con al menos un margen de 1 a 2 cm en el cáncer de vulva en estadio temprano. Los márgenes se pueden reducir si el tumor está cerca de estructuras de la línea media como el clítoris, el ano o la uretra para preservar su función. En caso de márgenes positivos (<8 mm del tumor), se recomienda una nueva escisión o, si no es resecable o afecta la uretra, el ano o la vagina, se recomienda radioterapia de haz externo adyuvante.^{17,23,25}

1.7.1 Manejo quirúrgico del carcinoma de células escamosas de vulva Cáncer de vulva microinvasivo (estadio IA)

Estas lesiones deben tratarse con escisión local amplia radical y no es necesaria la disección de los ganglios inguinales.¹⁸

Cáncer de vulva temprano (IB)

Los cánceres de vulva tempranos son aquellos confinados a la vulva y en los que no hay ganglios linfáticos sospechosos, ya sea en el examen clínico, la ecografía o la evaluación radiológica.¹⁹ El estándar de oro del tratamiento para los

cánceres de vulva tempranos es la escisión local amplia y radical del tumor. Esto es tan eficaz como una vulvectomía radical para prevenir la recurrencia local, pero disminuye sustancialmente la morbilidad psicosexual del tratamiento.²⁰

Se debe aspirar a márgenes quirúrgicos de 2 cm para lograr márgenes patológicos de al menos 8 mm, ahora se reconoce que muchos cánceres de vulva "recurrentes" son probablemente tumores nuevos que se han desarrollado en el tejido anormal circundante, en lugar de recurrencias debido a márgenes inadecuados.²¹ Las lesiones vulvares laterales generalmente drenan a los ganglios linfáticos ipsilaterales, mientras que las lesiones dentro de 1 cm de la línea media pueden drenar bilateralmente. Además, el tumor que afecta a estructuras adyacentes como la vagina, la uretra o el ano (por encima de la línea dentada) puede diseminarse directamente a los ganglios linfáticos pélvicos.²⁴

Los ganglios linfáticos es el factor más importante para reducir la mortalidad por cáncer de vulva temprano, ya que las recurrencias en la ingle se asocian con una peor supervivencia a pesar de utilizar terapias multimodales. Todas las mujeres que tienen cánceres en estadio IB o cánceres resecables en estadio II deben someterse a una linfadenectomía inguinofemoral.¹⁵ Las metástasis en los ganglios linfáticos son el factor pronóstico más importante, si son positivos, da como resultado una reducción en la tasa de supervivencia a 5 años del 95% al 62%. Alrededor del 88% de los pacientes con ganglios negativos están libres de la enfermedad en dos años, mientras que el 60%, el 43% y el 29% de los pacientes con uno, dos o ≥ 3 ganglios linfáticos tendrán recurrencia en los primeros dos años.²³

Las indicaciones para un procedimiento de ganglio centinela, según el estudio GROINSS-V, son:

1. Tumores unifocales confinados a la vulva.
2. Tumores de menos de 4 cm de diámetro.
3. Invasión estromal menor de 1 mm.
4. Ganglios inguinales clínica y radiológicamente negativos.

Considerando estos criterios para etapas IA.

1.7.2 Tratamiento adyuvante

Las indicaciones para la irradiación pélvica y de la ingle en pacientes con ganglios inguinales positivos son:

1. Presencia de diseminación extracapsular.
2. Dos o más ganglios inguinales positivos.¹⁷

La dosis de radiación está determinada por la extensión inicial de la enfermedad. Después de una linfadenectomía inguinal en la que se encuentran metástasis inguinales microscópicas, suele ser suficiente 50 Gy en fracciones de 1,8 a 2,0 Gy. En el caso de múltiples ganglios positivos o diseminación extracapsular, se pueden administrar dosis de radiación de hasta 60 Gy. La enfermedad residual macroscópica suele requerir entre 60 y 70 Gy para lograr una alta probabilidad de control regional de la enfermedad.¹⁸

1.7.3 Cáncer de vulva avanzado

El manejo del cáncer de vulva avanzado es una entidad que debe ser individualizada y atender a las necesidades de cada paciente por su complejidad. De acuerdo con la FIGO, entre el 30-35% de las pacientes con cáncer de vulva se presentan en etapas avanzadas; y aunque no existe una definición universal con aquellos casos que se consideran clínicamente inoperables o tumores mayores de 4 cm que es necesario realizar algún tipo de resección de uretra, vagina o ano.

Cuando se enfrenta un cáncer de vulva avanzado, lo ideal es determinar el estado de los ganglios inguinales antes de planificar el tratamiento.²² En cuanto al manejo del tumor primario, la escisión quirúrgica del tumor primario con márgenes quirúrgicos claros y sin daño esfinteriano, siempre que sea posible, constituye la forma óptima de tratar el cáncer de vulva avanzado, así como de paliar síntomas como dolor local²³

1.7.4 Posibilidades de tratamiento quirúrgico por etapas clínicas

Estadio II:

- Escisión local radical, con disección bilateral de los ganglios inguinales y femorales con un margen de resección de al menos 2 cm.

Estadio III

- Vulvectomía radical modificada, con disección ganglionar inguinal y femoral.

Estadio IVA

- Vulvectomía radical y exenteración pélvica. Valorar linfadenectomía inguinal bilateral.¹²

1.8 Pronóstico de las pacientes en el cáncer de vulva

1) RECURRENCIA DEL CÁNCER DE VULVA

Con una tasa de recurrencia del 37.5%, un tercio de las recurrencias reaparecerán incluso después de un tratamiento primario satisfactorio. La mayor parte de las recidivas del cáncer de vulva son locorregionales, siendo la vulva la localización más frecuente (53.4%), seguida de los ganglios inguinales (18.7%), localizaciones múltiples (14.2%) a distancia (7.9%) y pélvica (5.7%).²⁴

Factores asociados a la recurrencia:

- Edad
- Número de ganglios metastásicos
- Afectación ganglionar bilateral
- No haber realizado una linfadenectomía.
- Estado del margen quirúrgico: cuanto mayor es el margen libre de la enfermedad, menor será el riesgo de recurrencia (> 8 mm)
- Estadio tumoral
- Profundidad de la invasión
- Relación entre el número de ganglios afectados y la lateralidad.²⁵

1.9 Márgenes quirúrgicos asociado a recurrencia local.

Múltiples estudios retrospectivos han intentado evaluar los factores que pueden determinar la recurrencia vulvar y se han sugerido otros determinantes clínicos además de los márgenes de escisión inadecuados, aunque no está claro qué combinación de factores es más significativa.²⁶ Los pacientes con márgenes quirúrgicos estrechos (menos de 5 mm) pueden beneficiarse de la radioterapia posoperatoria, si no es posible volver a extirpar los márgenes.²⁷ En un estudio

reciente, tumores con márgenes libres de al menos 2 mm se asociaron con una recurrencia local menor.²⁸

Dudley y et al. exploraron los factores patológicos asociados a recurrencia local de forma retrospectiva desde 2000 al 2010, en pacientes con cáncer de vulva, etapa clínica FIGO I. Ellos tomaron en cuenta factores como márgenes quirúrgicos y factores propios del tumor. Y en su estudio multivariado, observaron que la distancia entre el margen quirúrgico no afectaba el riesgo de recurrencia local (8 mm, 5 mm o 3 mm). Observando que la presencia de liquen escleroso y la neoplasia intraepitelial vulvar eran los factores que más se asociaban a recurrencia local. El periodo libre de enfermedad y la supervivencia global fueron similares entre las pacientes que recibieron ampliación de margen o radiación vulvar y las pacientes que recibieron ninguna terapia adicional ($p = 0,10$ y $p = 0,16$, respectivamente). Dando como recomendación final un margen de 3 mm.²⁹

En un estudio realizado entre 2000 y 2018 en la Clínica Mayo. Se incluyeron un total de 335 pacientes, y se dividieron en tres grupos, de acuerdo con márgenes quirúrgicos; el grupo "1": < 3 mm; el grupo "2": > 3 mm y < 8 mm; y el grupo "3": > 8 mm. El seguimiento fue de 73 meses. La recurrencia local fue en 23.3% de todos los pacientes. No hubo diferencias en la recaída en los ganglios linfáticos de la ingle ($p = 0,850$), metástasis a distancia ($p = 0,253$) o supervivencia global (DSS) ($p = 0,289$) entre los tres grupos. El periodo libre de la enfermedad 5 años fue del 48,2%, 81,5% y 84,6% para los grupos 1, 2 y 3 respectivamente ($p = 0,001$). Márgenes < 8 mm, la enfermedad multifocal, las lesiones precancerosas en los márgenes y la profundidad de la invasión eran los factores de peor pronóstico para recurrencia local en el análisis multivariado. La enfermedad multifocal fue el predictor más importante en la recurrencia de enfermedad local en el análisis multivariado (HR 4,32, IC 95% 2,67–6,99). Dandó por conclusión que las pacientes sometidas a cirugía primaria por cáncer vulva con margen menor de < 8 mm tienen una tasa de recurrencia local más alta.³⁰

En otro estudio realizado del 2005 al 2016, fue un estudio multicéntrico retrospectivo usando la base de datos de 4 Hospitales Franceses; fueron tratadas 112 pacientes de forma quirúrgica para cáncer de vulva. Estudiándose el periodo

libre de enfermedad y el periodo libre de metástasis de acuerdo al margen libre de tumor. Se Tuvieron 3 grupos, el primer grupo: < 3 mm; el segundo grupo de >3 a <8 mm y el tercer grupo de > 8 mm. El 26.8% de las pacientes tuvieron recurrencia en una media de 8 meses; siendo en total 30 pacientes. Después de 5 años de seguimiento, no hubo diferencia entre periodo libre de recurrencia y periodo libre de metástasis. En este estudio se demostró que no existe impacto significativo entre el margen libre de tumor y la recurrencia. Sin embargo, sí existió beneficio en realizar una re-excisión en pacientes con márgenes menores de 3 mm o positivos.³¹

En este estudio realizado por Florin Andrei Taran, Jama Pasternal y et al. en el departamento de Ginecología y Obstetricia, en el Centro Médico de la Universidad de Freiburg, Alemania; Entre 2003 y 2016; el principal punto de estudio fue saber el impacto de la distancia patológica del margen libre de tumor en la supervivencia en pacientes con cáncer de vulva tratados solo con cirugía. Este estudio retrospectivo incluyó a 128 pacientes con enfermedad con ganglios negativos que no recibieron tratamiento adyuvante. La supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global se analizaron según la distancia patológica del margen libre de tumor. Los pacientes fueron subclasificados en tres grupos de categorías de margen de resección: "1 a 3 mm" (n = 42), ">3 a 8 mm" (n = 47) o ">8 mm" (n = 39). Treinta y nueve de los 128 pacientes (30,5%) desarrollaron enfermedad recurrente. La mediana de seguimiento para el periodo libre de enfermedad fue de 6,49 años y la mediana de seguimiento para la sobrevida global fue de 6,29 años. Con respecto al resultado de supervivencia, no hubo diferencias significativas independientes en periodo libre de enfermedad ($p = 0,300$) ni en la sobrevida global ($p = 1,000$) entre los pacientes dentro de las tres categorías de márgenes de resección libres de tumor. Los análisis multivariados no mostraron ninguna asociación estadísticamente significativa entre la distancia del margen de resección libre de tumor y la enfermedad recurrente o la muerte. Tomando en cuenta lo anterior se establece actualmente en las guías NCCN (Clinical Practice Guidelines in Oncology) 2024 de cáncer de vulva lo siguiente:

- “El cáncer de vulva tiene un alto riesgo de recurrencia local y los datos demuestran que el estado del margen tumoral es un parámetro que puede

ser pronóstico claro de esta recurrencia. El mayor riesgo de recurrencia fue asociado con márgenes ≤ 5 mm. La definición de un margen negativo continúa evolucionando y los datos más recientes confirman la importancia de un margen negativo, pero ponen menos énfasis en el efecto real distancia (en mm) del margen”.

La guía FIGO (Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia) en su reporte de cáncer de vulva del 2021 dice:

- “En las biopsias el cirujano debe aspirar márgenes quirúrgicos de 2 cm para tratar de asegurar márgenes patológicos de al menos 8 mm, aunque en la actualidad se ha encontrado que muchos cánceres de vulva que han diagnosticado como recurrentes son probablemente tumores nuevos que se han desarrollado en el tejido anormal circundante, en lugar de recurrencias debido a márgenes inadecuados”.

Por último la ESGO (European Society of Gynaecological Oncology) en Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer - Update 2023 nos dice:

- “Grandes estudios recientes no pudieron confirmar la relación entre la distancia del margen libre de tumor y la incidencia de recurrencias locales. La evidencia para el margen de 8 mm es muy bajo. La discusión sobre el margen libre de tumores óptimo para reducir el riesgo de recurrencias locales aún está en curso. El grupo de trabajo aconseja apuntar a márgenes libre de tumores. Un margen patológico mínimo de >2 a 3 mm parece suficiente, pero el margen óptimo aún queda por definir”

Al considerar estos tres parámetros, nos damos cuenta de que el margen establecido aún no está definido de forma exacta. Por lo que para creación de un conocimiento sólido deberá primero establecerse un margen inequívoco y universal, partiendo de tres guías internacionales y que cada una tuviera su representante en nuestro estudio. Siendo un estudio retrospectivo la forma más adecuada que podemos realizar en nuestra unidad Hospital de Oncología CMN Siglo XXI

El tratamiento de la enfermedad recurrente suele ser difícil y las opciones de tratamiento dependen del sitio de la recurrencia, el estado funcional del paciente y el tratamiento previo que se haya administrado, así como de los resultados de las investigaciones de reestadificación. Las opciones de tratamiento incluyen cirugía, quimio-radiación, quimioterapia neoadyuvante o paliativa, un agente dirigido (si está disponible) o la mejor atención de apoyo.

- ◇ En ausencia de irradiación previa: puede considerarse la administración de radioterapia radical con la administración concomitante de quimioterapia
- ◇ Si ya se ha administrado radioterapia: cabe la posibilidad de un rescate quirúrgico, con carácter paliativo y mediante la técnica menos agresiva posible.³²

1.10 Supervivencia en el cáncer de vulva

Las tasas de supervivencia a los 5 años según el sitio de recurrencia son vulvar (60%), inguinal y pélvica (27%), a distancia (15%) y múltiple (14%). En los estadios iniciales y sin afección ganglionar, la supervivencia global es del 90% a los 5 años; en cambio si hay ganglios inguinales afectados, la supervivencia global disminuye al 50%.

Con una tasa de recurrencia del 37%, la recurrencia aparecerá incluso después de un tratamiento primario satisfactorio. Alrededor del 75% lo hace en los primeros 2 años desde el tratamiento inicial. La recurrencia del cáncer de vulva son locorregionales, siendo la vulva el sitio más frecuente (53.4%), seguida de los ganglios inguinales (18.7%). La supervivencia después de una recurrencia regional es escasa, por lo que todos los intentos para evitar esta se deben realizar en el momento del tratamiento primario; por lo que de forma imperativa debemos saber el tratamiento adecuado, así como los factores asociados a la recurrencia local y que estos mismos puedan ser aplicados a nuestra población.³³ Sabiendo este punto se tomarán en cuenta pacientes con recurrencia en los primeros dos años que es tiempo esperado de la recurrencia.

2. Justificación

En las pacientes con cáncer de vulva en el Hospital de Oncología Siglo XXI UMAE, que se encuentran en etapas tempranas, son sometidas a tratamiento quirúrgico. De acuerdo con guías de tratamiento basadas en evidencia, como la NCCN, así como la FIGO, el margen quirúrgico en la pieza de patológica deberá ser al menos 8 mm de forma microscópica; y un margen macroscópico de al menos de 2 cm; sin embargo, evidencia reciente sugiere que un margen es suficiente con 5 mm e incluso en algunos artículos mencionan 2 mm. Ya que se ha observado que la recurrencia puede presentarse independientemente del estado del margen quirúrgico.

El propósito de este trabajo de investigación es buscar la relación entre el margen quirúrgico y las recurrencias locales. Para que en caso de contar con márgenes estrechos (menores de 8 mm), puedan plantearse nuevas estrategias de tratamiento, como, por ejemplo: ampliación de márgenes, valorar adyuvancia con radioterapia o incluso determinar vigilancia.

Por otro lado, en diversos estudios retrospectivos se ha determinado que el tamaño tumoral, profundidad de la enfermedad y la presencia de enfermedad ganglionar y metastásica, determinan el tratamiento quirúrgico, el periodo libre de enfermedad, recurrencia y la sobrevida. Por lo que es importante conocer si estos factores pronósticos son los mismos en la población que atendemos y con los recursos que tenemos.

Por lo cual, se plantea la siguiente pregunta:

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la relación entre el margen quirúrgico y la recurrencia local en cáncer de vulva en el Hospital de Oncología CMN Siglo XXI?

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

Establecer el margen quirúrgico adecuado que impacta en la recurrencia local en pacientes operadas por cáncer de vulva en el Hospital de Oncología Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el periodo 2017 al 2023.

3.1.1 Objetivos específicos

- Conocer la epidemiología de los casos con cáncer de vulva.
- Identificar el periodo libre de enfermedad entre el tratamiento quirúrgico y la aparición de la recurrencia.
- Determinar la relación entre el margen quirúrgico con la recurrencia local.
- Describir la supervivencia específica para el cáncer de vulva tratado de forma quirúrgica en el hospital.

3.1.2 Hipótesis

1. Las pacientes con margen quirúrgico mayor de 8 mm tendrán menor recurrencia local en comparación al grupo de “menor de 3 mm” y “3 -8 mm”
2. Las pacientes con margen quirúrgico menor de 3 mm tendrán mayor recurrencia local en comparación de las pacientes con margen quirúrgico entre 3-8 mm.

4. Material y métodos

En este estudio observacional, transversal, retrospectivo, analítico se incluyeron los expedientes de todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva, atendidas el servicio de Tumores Ginecológicos de la UMAE de Oncología CMN Siglo XXI, del año 2017 al 2023. Para lo cual se realizó un listado de los expedientes de las pacientes operadas por el servicio de Tumores Ginecológicos de dicho hospital. El estudio se realizó analizando expedientes de pacientes con cáncer de vulva que acuden al hospital antes mencionado. Para que los expedientes de las pacientes fueran incluidos en este estudio debieron de cumplir con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes adscritas al Hospital de Oncología CMN siglo XXI
- Edad en un rango de 18-90 años.
- Pacientes con cáncer de vulva con etapa IA, IB, II.
- Pacientes con cáncer de vulva desde 2017 – 2023
- Pacientes que se hayan sometido a resección amplia, vulvectomy radical total, hemivulvectomy radical.
- Pacientes con histología epidermoide
- Expedientes clínicos e histopatológicos completos.
- Recurrencia local confirmada por biopsia en un periodo de 2 años.
- Pacientes que hayan sido sometidas a radioterapia por márgenes menores de 8 mm
- Pacientes que hayan sido sometidas a ampliación de márgenes por márgenes menores de 8 mm.

Los expedientes de las pacientes que incluyeron alguno de los siguientes criterios de exclusión no se tomaron en cuenta:

- Pacientes transferidas a otra unidad u hospital.
- Pacientes con tratamiento primario fuera la unidad.
- Pacientes con histología diferente a epidermoide.

Se eliminaron del estudio los expedientes de las pacientes que presenten lo siguiente:

- Expedientes incompletos de las pacientes ingresadas al Hospital de Oncología CMN Siglo XXI.
- Estudios clínicos u histopatológicos incompletos.

Los datos histopatológicos, así como registro de intervención quirúrgica y complicaciones se tomaron de los expedientes. El número de las muestras fue a conveniencia del investigador y, se acumularon según el número de casos de las pacientes ingresadas al Hospital de Oncología CMN Siglo XXI por cáncer de vulva.

Procesamiento y análisis estadísticos.

La información se vació, agrupo y filtro en una base de datos en Excel. Para el análisis descriptivo se utilizaron medidas de tendencia central (media, mediana y moda) y dispersión (Rango de variación, Desviación estandar, coeficiente de variación) para las variables cuantitativas y porcentajes y frecuencias para las variables cualitativas. Para el análisis inferencial se realizó prueba de ji cuadrada para la asociación entre margen quirúrgico (grupos de <3 mm, 3-8 mm y más de 8 mm) y la recurrencia (si, no). Para la relación margen quirugico en el cáncer de vulva y su recurrencia el análisis estadístico se realizó con el método de Kaplan Meier, se estableció una p menor de 0.05. Prueba de Log Rank para comparar entre las curvas de recurrencia; tanto para pacientes que hayan recibido radioterapia, que se haya realizado ampliación de márgenes o vigilancia. Los datos se analizaron con el programa estadístico Graphpad Prism 8.

4.1 Aspectos éticos

La confidencialidad es un factor importante a la hora de realizar investigación en pacientes, por ello, los nombres de los pacientes y médicos se mantendrán en el anonimato. En el procesamiento de los datos no se utiliza ningún nombre de los participantes del proyecto, sino por un número asignado. No se identifica a las participantes en presentaciones o publicaciones que se deriven de este estudio, manteniéndose en todo momento la confidencialidad de la información. Para los análisis estadísticos se eliminarán los nombres de la base de datos. Se mantiene un respeto por los principios contenidos en los siguientes códigos:

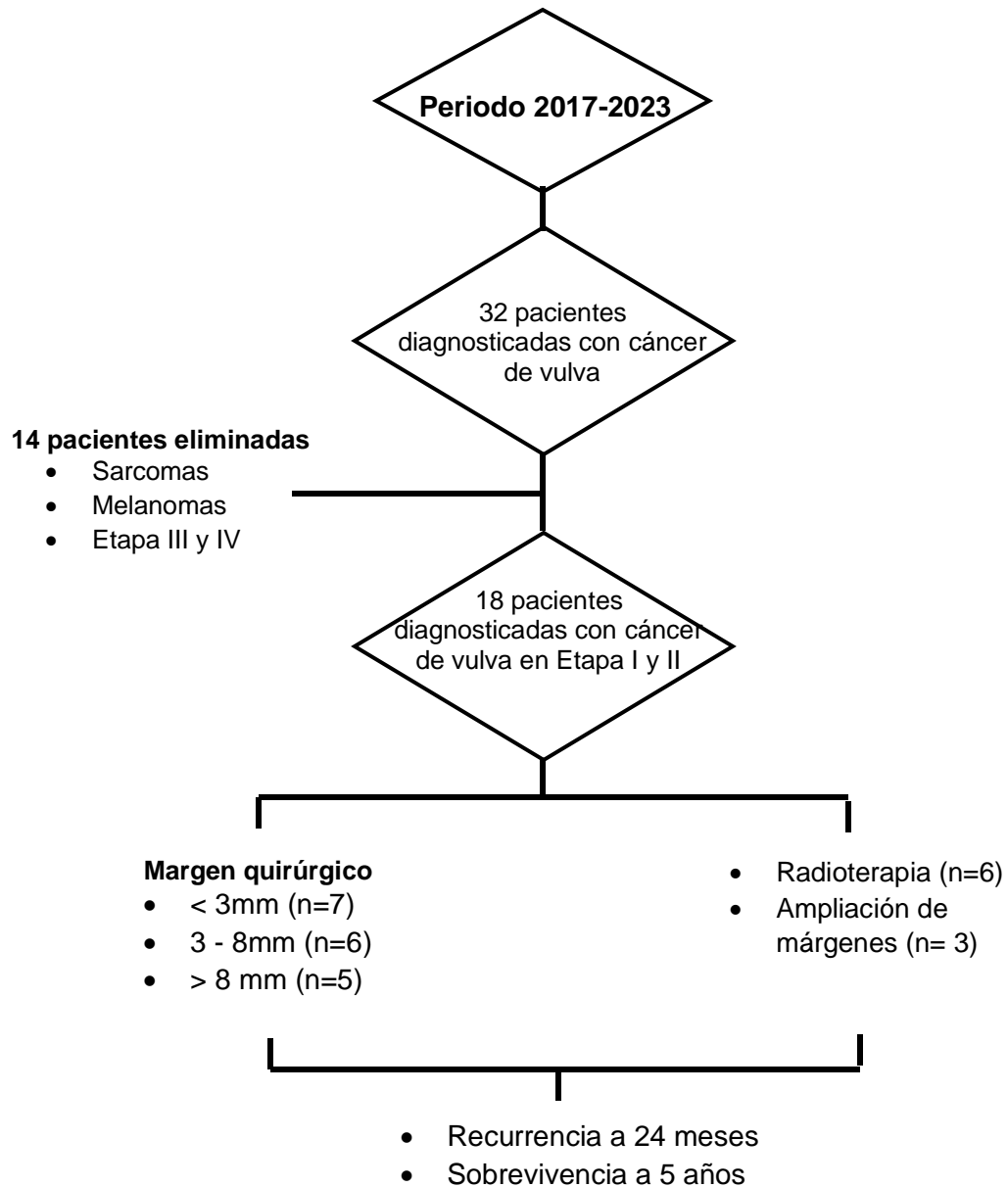
- Reglamento de la ley General de Salud: De acuerdo con el reglamento de la Ley. El artículo 14 en su fracción I, VI, VII, Y VIII, al artículo 16 que mencionan que se someterá a los principios éticos y científicos que debe ser realizado por profesionales de la salud. Y el artículo 17 en su fracción I mencionando que se trata de una investigación sin riesgo, dado que solamente se obtendrá la información del expediente clínico.
- Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación en las instituciones de atención a la salud.
- Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión Brasil 2013, además de los artículos 15, 20, 33, que recomiendan su privacidad del estudio.
- Potenciales beneficios: En cuanto al beneficio de esta investigación, existe beneficio colectivo a pacientes en el futuro que presenten esta misma patología, todo en función del conocimiento que se puede derivar de este estudio sobre este grupo de pacientes, en términos de la producción de información y conocimiento útiles a la sociedad, que buscaremos maximizar mediante instauración de nuevos protocolos en nuestra unidad.
- Potenciales riesgos: Se considera sin riesgo para los sujetos, por lo que no es necesario la firma de consentimiento informado adicional al recabado

durante la hospitalización ordinaria y para la realización de procedimientos invasivos. Los resultados conservarán la confidencialidad y en ningún momento se revelarán en los mismos nombres u otras características que pudiesen permitir la identificación de un paciente en específico.

- Balance riesgo / beneficio: Así dados este beneficio y estos riesgos, y la maximización del primero y la minimización del segundo, el balance queda ampliamente favorable al beneficio.

5. Resultados

Figura 2.-Flujograma de selección del grupo de estudio



Para este estudio se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de cáncer de vulva y que cumplían con los criterios de inclusión establecidos. En relación con el rango de edad fue de los 42 años a los 89 años con una media de edad de 69.3 años.

Al analizar en que rango de edad se presentaban la mayoría de los casos encontramos que en la década de los 81 a los 90 años con 5 casos (27.7 %) seguido de las décadas de 61 a 70 años y 71 a 80 años con 4 casos cada una (22.2 %) y la década con menor número de casos es la de 40 a 50 años con solo 2 casos (11.11 %), aunque no existe diferencia significativa entre los casos por rango de edad (ji cuadrada con $p= 0.7715$) (Figura 3).

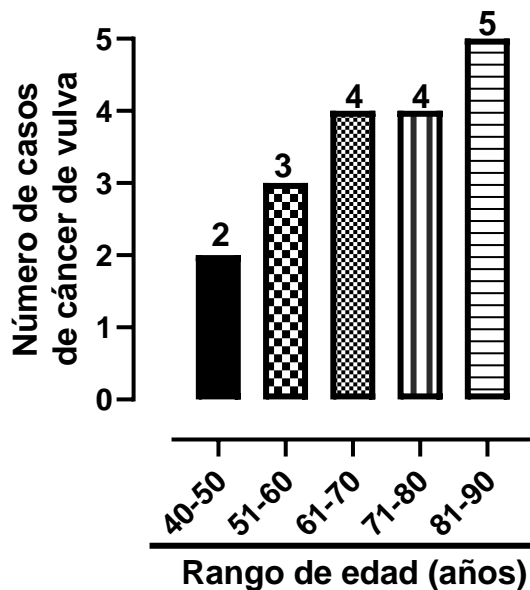


Figura 3.- En esta grafica representamos los casos por rango de edades de las pacientes diagnosticadas con cáncer de vulva (cada 10 años).

También evaluamos la calidad de vida de las pacientes basándonos en la escala ECOG, encontramos que el 44.4 % tienen puntuación de 0, lo que indica que son completamente activas y son capaces de realizar todas las actividades previas a la enfermedad, el 44.4% tenían una puntuación de 1, estas pacientes tienen restricciones de realizar actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos y solo el 11.2 tienen puntuación 3 que establece un deterioro mayor en la calidad de vida de estas pacientes ya que se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto y no es capaz de realizar autocuidado.

Tabla 4. Escala Eastern Cooperative Oncology Group (Escala ECOG) para evaluar el estado funcional de las pacientes con cáncer de vulva

Puntaje	Número de casos	Porcentaje (%)
0	8	44.4
1	8	44.4
2	0	0
3	2	11.2
4	0	0
5	0	0

Escala ECOG-0: Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, **1** Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, **2** Capaz de caminar y de autocuidado, pero incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo, **3** Capaz de autocuidado limitado, se mantiene postrado o en silla más de 50% de las horas que está despierto **4** Completamente incapacitado, **5** Muerte

Los resultados de la etapa clínica indican que las pacientes se encuentran en su mayoría en la etapa IB con un 83.3 % de las pacientes (15 pacientes), solo una paciente (5.6 %) se encuentran en el estadio IA y una paciente se encontró en la etapa II (Tabla 5).

Tabla 5.-Etapas clínicas del cáncer de vulva

Etapa	Número de casos	Porcentaje (%)
IA	1	5.6
I	16	88.8
II	1	5.6
III	0	0
IV	0	0

De las 18 pacientes con cáncer de vulva diagnosticadas 6 pacientes (33.3 %) recibieron radioterapia como tratamiento sistémico, solo 4 pacientes recibieron tratamiento quirúrgico (22.2 %) y 8 pacientes tratamiento adyuvante (44.4 %) (ji cuadrada con $p=0.3679$).

Tabla 6.-Tipos de tratamiento que recibieron las pacientes diagnosticadas con cáncer de vulva.

	Tratamiento sistémico (radioterapia)	Tratamiento quirúrgico (Ampliación de márgenes)	Tratamiento adyuvante
Si	6 (33.3 %)	3(22.2 %)	9 (44.4 %)
No	12 (66.7 %)	15 (77.8 %)	9 (55.6 %)

ji cuadrada con $p=0.3679$

Al analizar los márgenes encontramos que 7 pacientes (38.8 %) tienen margen menor a 3mm, 6 pacientes (33.3 %) tienen margen de 3 a 8 mm y 5 pacientes (27.9 %) tienen margen de más de 8 mm no existiendo diferencia significativa entre los grupos (ji cuadrada con $p=0.7778$).

Tabla 7.-Evaluacion del margen y tamaño de tumor en pacientes con cáncer de vulva

	Margen			Tamaño de tumor			
	< 3mm	3 - 8mm	> 8 mm	< 2 cm	> 2 cm - 3 cm	≥ 3 cm - 4 cm	> 4 cm
Número de pacientes	7 (38.8 %)	6 (33.3%)	5 (27.9 %)	1 (5.5 %)	9 (50 %)	2 (11.1 %)	6 (33.4 %)

ji cuadrada con $p=0.7778$

ji cuadrada con $p=0.0069$

En relación con el tamaño del tumor se encontró que el tamaño más frecuente fue el de 2 a 3 cm con 9 pacientes (50 %) y el de menor frecuencia fue el de menos de 2 cm con una sola paciente (5.5 %) (ji cuadrada con $p=0.0069$).

Las células cancerígenas pueden invadir tejido adyacente u otros tejidos, siendo la invasión linfovascular la que es indicativo de mal pronóstico y si lo relacionamos con el tamaño de los márgenes, encontramos que donde se presenta una tendencia a presentar menor invasión linfovascular es en el margen de 3-8 mm ya que de las 6 pacientes que presentan este tamaño de margen solo una paciente (16.6 %) presenta este problema, que si lo comparamos con los otros márgenes es menor que el que se presenta en el margen de menos de 3 mm

con 3 pacientes (42.8 %) y en el margen mayor a 8 mm con 3 pacientes (60 %) que presentaron invasión linfovascular, al hacer el análisis por ji cuadrada encontramos que nos son diferentes estadísticamente (ji cuadrada con $p=0.3077$ entre $< 3\text{mm}$ vs $3 - 8\text{mm}$ y $p= 0.1368$ entre $3 - 8\text{mm}$ vs $> 8 \text{ mm}$).

Tabla 8.- Las células de cáncer de vulva invaden tejido linfoide

	Invasión linfovascular de acuerdo con el margen		
	< 3mm	3 - 8mm	> 8 mm
Si	3 (42.8 %)	1 (16.6 %)	3 (60 %)
no	4 (57.2 %)	5 (83.4 %)	2 (40 %)

ji cuadrada con $p=0.3077$ entre $< 3\text{mm}$ vs $3 - 8\text{mm}$ y
 $p= 0.1368$ entre $3 - 8\text{mm}$ vs $> 8 \text{ mm}$

Evaluamos el grado de invasión al estroma vaginal medida en mm, lo que encontramos es que la invasión estromal de 1 a 5 mm es el más frecuente con 8 casos (44.4 %) y el de menor frecuencia es el de menor de 1 mm y el de mayor de 4 mm con 1 solo caso cada uno (5.5 %) (ji cuadrada con $p=0.0158$).

Tabla9.-Tamaño de la invasión estromal					
	Menor de 1 mm	1 mm a 5 mm	> 5mm - 20 mm	> 20 mm - 4 cm	> 4 cm
Número de pacientes	1 (5.6 %)	8 (44.5 %)	5 (27.7 %)	3 (16.6 %)	1 (5.6 %)

(ji cuadrada con $p=0.0158$)

Evaluamos la recurrencia a 24 meses tomando en cuenta el tamaño de los márgenes y lo que encontramos es que no hay una diferencia significativa entre los tres grupos (Grupo 1: $<3\text{mm}$, grupo 2: $3-8 \text{ mm}$ y grupo 3: $>8 \text{ mm}$) evaluada con una prueba ji cuadrada con $p=0.2147$ y con una prueba Logrank con $p=0.1287$, al tener pocos datos no es posible calcular la media de recurrencia.

Aunque en este análisis se presenta una tendencia mayor de presentar recurrencia en el margen $<3 \text{ mm}$ con el 9 % a los 18 meses y 13.5 % a los 24 meses de riesgo de desarrollar recurrencia a este tipo de cáncer en relación con el margen

de 3-8 mm donde encontramos una recurrencia del 2.3 % a los 24 meses, mientras que en el margen de más de 8 mm también encontramos una recurrencia del 2.3 % pero a los 18 meses.

Figura 4.-Evaluacion de la recurrencia del cáncer de vulva relacionado con el margen

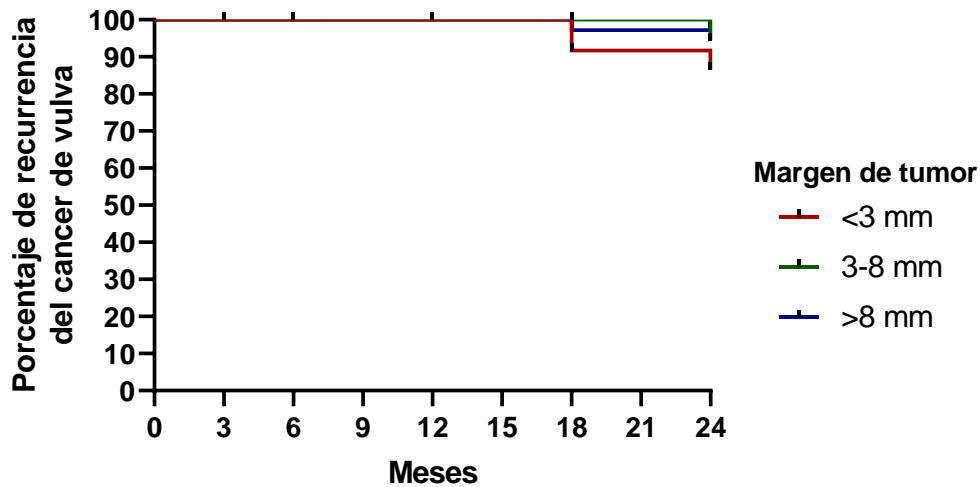


Figura 4.- En este análisis de recurrencia se observa que el margen menor a 3 mm presenta una mayor recurrencia desde los 18 meses, sin embargo, no existe diferencia significativa entre los grupos (Logrank con $p=0.1287$).

En este estudio la supervivencia global a 5 años es del 86.6 % (Análisis Kaplan meier), con el 14 % de muerte a 2 años del estudio.

Figura 5.-Evaluacion de la sobrevivencia a 5 años de pacientes con cáncer de vulva

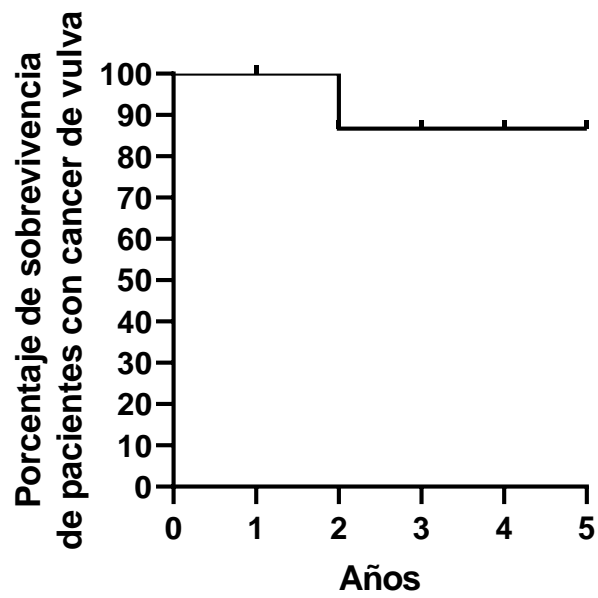


Figura 5.- La sobrevivencia de las pacientes con cáncer de vulva a 5 años es del 86.6 %.

6. Discusión de resultados.

Las neoplasias malignas del tejido de la vulva tienen una baja incidencia de aparición, representando aproximadamente el 2 al 5% de todos los tumores malignos que afectan a el tracto genital femenino.^{1,2} El tipo de lesión más frecuente en este tipo de cáncer está relacionado con la aparición de células escamosas las cuales pueden surgir a través de dos vías diferentes.³⁴ La primera vía está relacionada con la neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (dNIV) que afecta principalmente a mujeres adultas mayores con una edad de aparición reportada entre los 65 a los 70 años¹ y que en este trabajo encontramos algo similar ya que la media de edad de pacientes con cáncer de vulva que entraron en este estudio tuvo una media de edad de 69.3 ± 3.3 años.

Cuando analizamos el estado funcional de las pacientes con cáncer de vulva que de manera indirecta nos indica la calidad de vida de estas pacientes nos encontramos que más del 80 % presenta un estado funcional en el cual pueden ser capaces de realizar todas las actividades previas a la enfermedad y en otros casos podrían tener restricción de realizar actividad física extrema, pero son capaces de caminar y realizar trabajos livianos. La calidad de vida de estas pacientes puede ser afectada por la propia enfermedad y por los tratamientos a los cuales son sometidas estas pacientes afectando la parte emocional y física, considerar el bienestar y la calidad de vida es importante en la oncología ginecológica³⁵ porque las mujeres sometidas a tratamiento quirúrgico por cáncer de vulva pueden tener dificultades para aceptar su apariencia física, así como presentar trastornos urinarios y sexuales.³⁶ Conocer como el tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva puede tener un impacto importante en la calidad de vida de las pacientes podría ofrecer información que ayude a los ginecólogos oncólogos a tomar decisiones sobre realizar la mejor intervención que, además de ser el mejor tratamiento para curar este tipo de cáncer también genere los menores efectos secundarios sobre la función fisiológica y estética de estas pacientes, sin embargo, existen pocos estudios que evalúen la calidad de vida en mujeres que sobreviven al cáncer de vulva.

Por otro lado, la estadificación clínica del cáncer de vulva generalmente se basa en el sistema TNM, que considera la extensión del tumor primario (T), la afectación de los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). Sin embargo, la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) también proporciona un sistema de estadificación específico para el cáncer de vulva por etapas: Etapa I (IA y IB), II, III, IV y V, en nuestro trabajo 16 pacientes (88.8 %) se encuentran en el estadio IB en donde el tumor mide más de 2 cm habiendo y la invasión estromal mayor a 1mm, 1 paciente (5.6 %) están en estadio IA en donde el tumor es menor de 2 cm e invasión estromal de menos de 1mm y solo una paciente (5.6 %) se encontraba en la etapa II, en esta etapa el tumor ya es de cualquier tamaño con extensión al tercio inferior de la uretra, tercio inferior de la vagina, tercio inferior del ano con ganglios negativos. La determinación de la etapa de cáncer de vulva es importante porque nos puede indicar si el tumor ha aumentado su extensión a estructuras adyacentes, además de la posibilidad de generar metástasis a los ganglios linfáticos. En nuestro caso la mayoría de estas pacientes están en etapa I, en esta etapa del cáncer de vulva el tumor está limitado solo a la vulva y no se ha diseminado a la estructura ganglionar ni de órganos.³⁷ Determinar la etapa del cáncer de vulva en el momento del diagnóstico es un factor pronóstico que esta relacionado con la supervivencia ya que se ha encontrado que la etapa del cáncer de vulva es directamente proporcional al grado de enfermedad. Evaluando las tasas de supervivencia a 5 años se encontró que, la supervivencia en la etapa I es del 90%, para la etapa II es del 77%, en la etapa III la supervivencia es del 51,3%, mientras que para la etapa IV la supervivencia es tan solo del 18%. En nuestro trabajo la tasa de supervivencia a 5 años de las pacientes con cáncer de vulva que en su mayoría se encontraba en etapa I fue del 86.6 % muy similar a lo reportado en la bibliografía³¹.

Otro factor pronóstico de supervivencia es la invasión de las células cancerígenas a los ganglios inguinales, en estas pacientes encontramos que en ningún caso se presentó invasión ganglionar, la literatura reporta que cuando no hay invasión ganglionar la supervivencia es de aproximadamente el 90%, mientras que los pacientes con ganglios inguinales positivos la supervivencia ronda el 50%³⁸

Sin embargo, encontramos en 7 pacientes (38.8 %) invasión linfovascular, no encontrando relación con el tamaño del margen, esta invasión ganglionar es de mal pronóstico ya que si bien la diseminación hematológica es poco frecuentes, en este tipo de cáncer las células tumorales pueden diseminarse a través de los vasos linfáticos hasta los ganglios linfáticos inguinales (que en este estudio como lo mencionamos anteriormente no encontramos), incluso la invasión podría ser hasta zonas más allá de los ganglios pélvicos.³⁹ La invasión ganglionar entre otros factores como el estadio clínico de los ganglios, la edad, el estadio del tumor y la profundidad del estroma son factores de riesgo para metástasis,⁴⁰ por lo que se recomienda de rutina la evaluación de la presencia o ausencia de invasión del espacio linfovascular.

Para el cáncer de vulva en etapas tempranas, la cirugía es el tratamiento primario.⁴¹ y el riesgo de recurrencia este asociado con el tamaño del tumor, la afectación de los ganglios linfáticos y los márgenes positivos,⁴² por ejemplo cuando el tumor vulvar tiene una profundidad de invasión ≤ 1 mm, la escisión local amplia sin linfadenectomía es suficiente con un margen quirúrgico recomendado de 1 a 2 cm, pero si la profundidad del tumor es mayor de 1 mm o el diámetro del tumor excede los 2 cm, se debe realizar una resección radical con márgenes que se extiendan hasta la fascia perineal y una evaluación de los ganglios linfáticos inguinales. Se recomienda este tratamiento más agresivo debido al riesgo de metástasis ganglionar oculta y mayor riesgo de muerte por recurrencia en la ingle debido a que en algunos estudios reportan que los márgenes libres de tumor disminuyen el riesgo de recurrencia.⁴³ uno de estos estudios retrospectivos muestra que en cánceres escamosos de vulva unifocales tratados mediante escisión local radical, con el objetivo de lograr un margen histopatológico de ≥ 8 mm, lo que equivale a un margen quirúrgico de 1 cm comparado con márgenes < 5 mm se encontró que la recurrencia en el sitio primario fue mayor en el margen < 5 mm de todas las recurrencias vulvares (sitio primario y sitio remoto), mientras que aquellos con un margen de 5 a < 8 mm tuvieron un mayor riesgo de recurrencia en el sitio primario y un menor riesgo de recurrencia en el sitio remoto.⁴⁴

El ancho del margen quirúrgico sigue siendo en la actualidad muy controvertido. En artículos de los años 90 se consideraba apropiado un margen de 3 cm de piel normal en todos los lados del cáncer primario, como el reporte de un estudio en el año de 1990 en donde de 135 pacientes con cáncer de vulva en etapa temprana encontraron que cuando se obtenían márgenes quirúrgicos de 8 mm dio como resultado una alta tasa de control local, mientras que un margen de <8 mm se asoció con un 50% de posibilidades de recurrencia local.⁴⁵ Aunque también existen estudios que reportan lo contrario en donde no se encuentran diferencias entre la recurrencia y los márgenes quirúrgicos de <8mm y ≥8mm, por eso en este estudio evaluamos tres tamaños de márgenes quirúrgicos (<3mm, 3-8 mm y >8 mm) relacionado con la recurrencia de cáncer de vulva en estadio I, el resultado que obtuvimos es que no existe diferencia en la recurrencia entre los tres tamaños de márgenes indicándonos que aunque se hagan resecciones pequeñas no favorece a la recurrencia de este tipo de cáncer, este resultado es similar a lo reportado en un estudio en donde pacientes con cáncer de vulva en diferentes estadios según la escala FIGO (38,2% en estadio I, el 17,6% en estadio II, el 24,4% en estadio III y el 8,8% en estadio IV) en primera instancia el margen quirúrgico mínimo fue de 5 mm (rango de 5-25 mm), el resultado que obtuvieron es que solo el 15,6% desarrollaron recurrencia de la enfermedad, la mayoría de manera local, en ese mismo estudio los casos se dividieron en tres subgrupos con margen de resección <3 mm (28,4%), ≥3 a <8 mm (42,2%) y ≥8 mm (29,4%) tampoco revelaron una diferencia en la tasa de ausencia de enfermedad.⁴⁶

En otro estudio tampoco encontraron diferencia en la tasa de recurrencia del cáncer de vulva relacionado con el tamaño del margen en donde el tumor se extirpó radicalmente con márgenes mayores de 8 mm y a otro grupo de pacientes se obtuvieron márgenes menores de 8 mm encontrando que la tasa de recurrencia no difirió entre los pacientes en los que la distancia al margen fue de 8 mm o más y aquellos en los que la distancia al margen fue inferior a 8 mm.⁴⁷

Otro estudio en donde se analizó la supervivencia libre de enfermedad según la distancia patológica del margen libre de tumor en tres grupos con diferentes tamaños de margen de resección: 1 a 3 mm, >3 a 8 mm y >8 mm (n = 39) en donde el 30,5% desarrollaron recurrencia a los 6 años pero tampoco encontraron diferencia significativa en relación al tamaño de los márgenes quirúrgicos similar a lo que encontramos en este trabajo. Una posible explicación para nuestros resultados podría ser que no es el tamaño del margen sino la fisiopatología del tumor lo que desencadena el riesgo de recurrencia. En el cáncer de vulva, varios autores han descrito un riesgo creciente de recurrencia local en pacientes con cáncer de vulva con ganglios positivos.^{47,48} En nuestro estudio no encontramos ganglios positivos que podría estar relacionada con la baja tasa de recurrencia independiente del tamaño del margen.

Por otro lado, se ha reportado que existen casos de recurrencia en un sitio diferente al del tumor primario.⁵⁰ Lo que sugeriría que el tumor recurrente sea un segundo tumor primario y no recurrencias de tumor residual, de tal manera que, aunque se haga una resección de tumor amplio no se podría prevenir las recurrencias tardías. Sin embargo, una gran limitación de nuestro estudio es el bajo número de pacientes evaluadas en este estudio y debido a que este tipo de cáncer tiene una incidencia muy baja dificultaría completar un número grande de pacientes. Con los resultados de este estudio no podemos clarificar un tamaño de margen quirúrgico que se relacione con una menor recurrencia de cáncer de vulva, algo importante que observamos de manera preliminar en este trabajo es que el tamaño de margen ≤ 3 mm no tienen mayor riesgo de recurrencia del cáncer de vulva en comparación con márgenes quirúrgicos más amplios.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva ha cambiado en los últimos años. La vulvectomía radical ha evolucionado, promoviendo un enfoque conservador y personalizado. Así mismo el enfoque de la cirugía de ingle también ha cambiado profundamente. La escisión local amplia y la vulvectomía modificada son opciones quirúrgicas que preservan la calidad de vida de las mujeres, reduciendo efectos secundarios como linfedema, disfunción sexual, complicaciones urinarias y compromiso psicológico. No se ha realizado ningún ensayo clínico aleatorizado para comparar la escisión local amplia contra la vulvectomía radical; aunque la seguridad oncológica parece ser la misma.

Los resultados de esta investigación son de suma importancia. En este estudio evaluamos la asociación entre el margen quirúrgico y la recurrencia del cáncer de vulva epidermoide, dando información que genere una ventana de oportunidades; ya que en las Guías Internacionales (FIGO, NCCN, ESGO); existe una discrepancia entre cual es el límite quirúrgico aceptable para la indicación de nueva resección quirúrgica o la indicación de radioterapia adyuvante. Esto se traduce en mortalidad y morbilidad aumentada para las pacientes. El encontrar el punto ideal entre el margen quirúrgico y la recurrencia del cáncer de vulva representaría beneficios a corto, mediano y largo plazo para nuestras pacientes y para los sistemas de salud; ya que al saber este punto óptimo podremos omitir la terapia adyuvante con disminución de la morbilidad.

En el tiempo del estudio, un total de 32 pacientes con cáncer de vulva epidermoide fueron tratadas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, posterior a la categorización de estas, 18 pacientes se incluyeron en el grupo de estudio. En nuestro estudio encontramos que el grupo quirúrgico menor de 3 mm, y los otros dos grupos de 3 – 8 mm y > 8 mm no existió diferencia en recurrencia local, sin embargo, existen otros factores como el tamaño del tumor, invasión linfovascular, el grado del tumor, que puede hacer que la recurrencia se presente de manera temprana.

Por otro lado, parece no existir diferencia entre una escisión amplia contra una vulvectomy siempre y cuando los márgenes sean adecuados. Los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación nos proporcionan un escenario real y actual de las pacientes que cuentan con el diagnóstico de cáncer de vulva atendidas en el Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Ya que actualmente no se encuentran trabajos publicados en revistas indexadas que se relacionen al tema en nuestro medio.

7. Conclusiones

- En este estudio la supervivencia global a 5 años es del 86.6 %
- No encontramos diferencia estadística significativa entre el tamaño del margen quirúrgico (Grupo 1: <3mm, grupo 2: 3-8 mm y grupo 3: >8 mm) y la recurrencia de cáncer de vulva.
- Con los resultados de este estudio no podemos clarificar un tamaño de margen quirúrgico que se relacione con una menor recurrencia de cáncer de vulva, algo importante que observamos de manera preliminar en este trabajo es que el tamaño de margen ≤ 3 mm tienen mayor riesgo de recurrencia del cáncer de vulva en comparación con márgenes quirúrgicos más amplios.

8. Bibliografía

- 1.- Capria A, Tahir N, Fatehi M. Vulva Cancer. [Updated 2023 Jan 9]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-.
- 2.- Ramanah, R.; Lesieur, B.; Ballester, M.; Darai, E.; Rouzier, R. Trends in of late-stage squamous cell vulvar carcinomas: Analysis of the surveillance, epidemiology, and end results (SEER) database. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2012, 22, 854–859.
- 3.- Akhtar-Danesh, N.; Elit, L.; Lytwyn, A. Trends in incidence and survival of women with invasive vulvar cancer in the United States and Canada: A population-based study. *Gynecol. Oncol.* 2014, 134, 314–318.
- 4.- Preti, M.; Bucchi, L.; Micheletti, L.; Privitera, S.; Corazza, M.; Cosma, S.; Gallio, N.; Borghi, A.; Bevilacqua, F.; Benedetto, C. Four-decade trends in lymph node status of patients with vulvar squamous cell carcinoma in northern Italy. *Sci. Rep.* 2021, 11, 5661.
- 5.- Huang J, Chan SC, Fung YC, et al. Global incidence, risk factors and trends of vulvar cancer: A country-based analysis of cancer registries. *Int J Cancer.* 2023;153(10):1734-1745.
- 6.- Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas en México 2006.
- 7.- SEER Cancer Statistics Factsheets: Vulvar Cancer. Bethesda, MD: National Cancer Institute; Available at: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/vulva.html>.
- 8.- Hording U, Daugaard S, Junge J et al: Human papillomaviruses and multifocal genital neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 15: 230, 1996
- 9.- Horn LC, Klostermann K, Hautmann S, Höhn AK, Beckmann MW, Mehlhorn G. HPV-assoziierte Veränderungen an Vulva und Vagina [HPV-associated alterations of the vulva and vagina. Morphology and molecular pathology] *Pathologe.* 2011;32(6):467–475.
- 10.- Voss FO, Thuijs NB, Vermeulen RFM, Wilthagen EA, van Beurden M, Bleeker MCG. The Vulvar Cancer Risk in Differentiated Vulvar Intraepithelial Neoplasia: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2021 Dec 7;13(24):6170.
- 11.- Dasgupta S, Ewing-Graham PC, Swagemakers SMA, et al. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma - histology and biomarkers: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020;147:102866.
- 12.- Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet.* 2015; 131(Suppl 2): S76-83.
- 13.- Lininger RA, Tavassoli FA. The pathology of vulvar neoplasia. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1996;8(1):63-68.
- 14.- Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. *Am Fam Physician.* 2002;66(7):1269-1274.
- 15.-Olawaiye, AB, Cuello, MA, Rogers, LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021; 155(Suppl. 1): 7–18. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13881>.
- 16.-Hacker NF , Barlow EL . Estadificación del cáncer de vulva . *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* . 2015 ; 29 : 802-811.
- 17.-Rao YJ, Chin RI, Hui C, Mutch DG, Powell MA, Schwarz JK, Grigsby PW, Markovina S. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. *Gynecol Oncol.* 2017 Sep;146(3):572-579.

- 18.-Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical Management of Vulvar Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017 Jan;15(1):121-128. doi: 10.6004/jnccn.2017.0009.
- 19.-Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 131(Suppl 2): S76-83.
- 20.-De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, et al. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer*. 2002; 95: 2331-2338
- 21.-Yap J, O'Neill D, Nagenthiran S, Dawson CW, Luesley DM. Current insights into the aetiology, pathobiology, and management of local disease recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *BJOG*. 2017; 124: 946-954.
- 22.-Saito T, Tabata T, Ikushima H, et al. Japan Society of Gynecologic Oncology guidelines 2015 for the treatment of vulvar cancer and vaginal cancer. *Int J Clin Oncol*. 2018; 23: 201-234
- 23.-Dellinger TH, Hakim AA, Lee SJ, Wakabayashi MT, Morgan RJ, Han ES. Surgical management of vulvar cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017; 15: 121-128
- 24.-R.L. O'Donnell, et al., Locally advanced vulva cancer: A single centre review of anovulvectomy and a systematic review of surgical, chemotherapy and radio, *Gynecol Oncol* (2016).
- 25.-Nooij LS, Brand FA, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, de Hullu JA, Van Poelgeest MI. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol HEMATol*. 2016; 106:1-13
- 26.-Te Grootenhuis NC, Pouwer A-F, de Bock GH, et al. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2018; 148: 622-631
- 27-Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, Berkowitz R, Crum CP. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013; 130: 545-549.
- 28.-Arvas M, Kahramanoglu I, Bese T, et al. The Role of Pathological Margin Distance and Prognostic Factors After Primary Surgery in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28:623-631.
- 29.-Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vulva. *Int J Gynecol Obstet*. 2015; 131(Suppl 2): S76-83.
- 30.-Gaffney DK, King B, Viswanathan AN, et al. Consensus recommendations for radiation therapy contouring and treatment of vulvar carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2016; 95: 1191-1200.
- 31.-N.C. Te Grootenhuis, A.W. Pouwer, G.H. de Bock, H. Hollema, J. Bulten, A.G.J. van der Zee, et al., Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma, *Gynecol. Oncol*. 154 (2) (2019 /05/18) 262–271.
- 32.-Yang, J., Delara, R., Ghaith, S., Newman, H., Magrina, J. F., Butler, K. A., Kumar, A., Dinh, T. A., Chen, L., & Magtibay, P. M. (2020). Tumor-free margins and local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecologic Oncology*, 158(3), 555-561.
- 33.-Raimond, É., Delorme, C., Ouldamer, L., Carcopino, X., Bendifallah, S., Touboul, C., Darai, É., Ballester, M., & Graesslin, O. (2019). Surgical treatment of vulvar cancer: impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. *A*

multicentre cohort analysis from the Francogyn study group. *European Journal of Surgical Oncology*, 45(11), 2109-2114.

34.- H.P. van de Nieuwenhof, J. Bulten, H. Hollema R.G. Dommerholt L.F.A.G. Massuger A.G.J. van der Zee J.A. de Hullu L.C.L.T. van Kempen. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. 2011, *Modern Pathology*, Vol. 24, pp. 297-305.

35.- Frumovitz M, Sun CC, Schover LR, et al. Quality of life and sexual functioning in cervical cancer survivors. *Journal of Clinical Oncology* 2005; 23:7428–36.

36.- Likes WM, Stegbauer C, Hathaway D, Brown C, Tillmanns T. Use of the female sexual function index in women with vulvar intraepithelial neoplasia. *Journal of Sex and Marital Therapy* 2006;32:255–66.

37.- Olawaiye A.B., Cotler J., Cuello M.A., Bhatla N., Okamoto A., Wilailak S., Purandare C.N., Lindeque G., Berek J.S., Kehoe S., et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *Int. J. Gynecol. Obstet.* 2021;155:43–47. doi: 10.1002/ijgo.13880.

38.- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:997-1003.

39.- Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, Mortel R: Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:997–1003; discussion 1003–1004.

40.- Sago N, Nakao Y, Iwasaka T: [Prognostic factors of vulvar cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho* 2006;33: 1991–1997.

41.- Ansink A, van der Velden J. Surgical interventions for early squamous cell carcinoma of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;2000(2):CD002036.

42.- Maggino T, Landoni F, Sartori E, Zola P, Gadducci A, Alessi C, Soldà M, Coscio S, Spinetti G, Maneo A, Ferrero A, Konishi De Toffoli G. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF Study. *Cancer.* 2000 Jul 01;89(1):116-22.

43.- Zhang W, Wang Y, Chen W, Du J, Xiang L, Ye S, Yang H. Verrucous Carcinoma of the Vulva: A Case Report and Literature Review. *Am J Case Rep.* 2019 Apr 19;20:551-556.

44.- Barlow EL, Jackson M, Hacker NF. The Prognostic Role of the Surgical Margins in Squamous Vulvar Cancer: A Retrospective Australian Study. *Cancers (Basel).* 2020 Nov 14;12(11):3375.

45.- Heaps J.M., Fu Y.S., Montz F.J., Hacker N.F., Berek J.S. Surgical-pathologic variables predictive of local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol. Oncol.* 1990;38:309–314. doi: 10.1016/0090-8258(90)90064-R.

46.- Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, et al. Prognostic value of pathological resection margin distance in squamous cell cancer of the vulva. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(13):3811-3818.

47.- Groenen SM, Timmers PJ, Burger CW. Recurrence rate in vulvar carcinoma in relation to pathological margin distance. *Int J Gynecol Cancer.* 2010;20(5):869-873.

- 48.- 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;104:636–41
- 49.- Burke TW, Levenback C, Coleman RL, et al. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1995;57:215–20.
- 50.- Preti M, Ronco G, Ghiringhello B, Micheletti L. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: clinicopathologic determinants identifying low risk patients. *Cancer.* 2000;88:1869–76.

9. Anexo

Descripción de las variables

No.	Variable	Definición conceptual	Definición operacional*	Tipo de variable	Escala de medición	Unidades de medición
Variable independiente	Margen quirúrgico	La distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada	Es el borde de tejido sano que se extirpa junto con el cáncer *	Cuantitativa	Continua	Milímetros < 3mm >3 - <8 mm > 8 mm
Variable dependiente	Recurrencia*	Documentación histopatológica de cáncer vulvar	Documentación histopatológica de cáncer endometrial después de haber sido tratada y ser considerada libre de enfermedad mediante exámenes clínicos y estudios paraclínicos*	Cualitativa dicotómica	Dependiente	0= No 1= SI
1	Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Edad cumplida en años desde el nacimiento hasta la consulta**	Independiente	Cuantitativa continua.	Años 18, 19, 20...
2	Estado funcional	Escala que valora la evolución de las capacidades del paciente en su vida diaria manteniendo al máximo su autonomía.	El nivel de actividad que puede realizar un individuo y su capacidad para autocuidado**	Independiente	Cualitativa ordinal	1. 1 2. 2 3. 3 4. 4
3	Estadio cáncer	Extensión del cáncer en el cuerpo. Por lo general, la estadificación se basa en el tamaño del tumor, si los ganglios linfáticos contienen cáncer y si el cáncer se ha diseminado desde el lugar original hasta otras partes del	Cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo que se estudia mediante pruebas que se realizan antes de la cirugía o quimiorradiación*.*	Cualitativa	Nominal	Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV

		cuerpo. También se llama etapa.				
7	Invasión linfovascular	La presencia de células cancerosas en un espacio con revestimiento endotelial	Células cancerosas dentro de un vaso sanguíneo o un vaso linfático.**	Independiente	Cualitativa dicotómica	1.- Presente 2.- Ausente
8	Tamaño del tumor	Tamaño tumoral: es el adjetivo que refiere a la dimensión, el cuerpo, el grosor, la medida o el espesor del tumor.	Crecimiento anormal del tejido que aparece cuando las células se multiplican y adoptan características malignas**	Cuantitativa	Continua	Milímetros 1,2,3, etc.
9	Ganglios linfáticos	Estructuras ovaladas o reniformes (con forma de riñón), encapsuladas, que forman parte estructuralmente del sistema linfático y funcionalmente del sistema inmunitario.	Invasión de las células tumorales a tejido linfoide en la pieza de patología* *	Cuantitativa	Nominal Dicotómica	1.- Presente 2.- Ausente
10	Invasión estromal	El nivel de penetración que tiene el tumor dentro de tejido sano.	Propagación local, donde esté el tumor primitivo, el cual al crecer invade los tejidos de alrededor*	Cuantitativa	Continua	Milímetros 1,2,3.
11	Tipo histológico	Descripción de un tumor según cuán anormales se ven las células y los tejidos cancerosos al microscopio.	Características microscópicas del tumor. *	Cualitativa	Categoría	1.- Epidermoide 2.- Melanoma 3.- Otras
12	Periodo libre de enfermedad	Tiempo que pasa desde que comienza el tratamiento de una enfermedad (como el cáncer), y después del tratamiento, durante el cual un paciente convive con la	Valora el tiempo transcurrido desde la desaparición de la evidencia clínica, radiológica y analítica de la enfermedad tumoral, hasta la recurrencia de la misma o el fallecimiento	Cuantitativa	Numérica continua	Meses 1,2, 3,4, 5 ...

		enfermedad, pero esta no empeora.	del paciente por otra causa. **			
14	Sobrevida global*	Tiempo que pasa desde la fecha del diagnóstico o el comienzo del tratamiento de una enfermedad, como el cáncer, durante el cual los pacientes con la enfermedad siguen vivos.	Es el porcentaje de pacientes que siguen vivos transcurrido un período de tiempo definido desde que comenzó el tratamiento. **	Cuantitativa	Númerica continua	Meses 1,2, 3,4, 5 ...
15	Margen adecuado*	La distancia entre las células tumorales y el borde marcado con tinta de la pieza extirpada existiendo al menos 8 mm.	Es el borde de tejido sano que se extirpa junto con el cáncer de al menos 8 mm de tejido sano*	Cualitativa dicotómica	Dependiente	0= No 1= SI
16	Radioterapia	La radioterapia utiliza partículas u ondas de alta energía, tales como los rayos X, rayos gamma, rayos de electrones o de protones, para eliminar o dañar las células cancerosas.	La radioterapia es el uso de radiación de alta energía para dañar el ADN de las células cancerosas y destruir su capacidad para dividirse y crecer	Cualitativa dicotómica	Dependiente	0= No 1= SI
17	Ampliación de márgenes	Remover el tumor sobrante	Procedimiento quirúrgico para remover el tumor restante cerca del tejido sano	Cualitativa dicotómica	Dependiente	0= No 1= SI