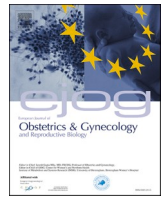




Listas de contenidos disponibles en [Ciencia Directa](#)

Revista Europea de Obstetricia y Ginecología y Biología reproductiva

revista Página de inicio: www.journals.elsevier.com/european-journal-of-obstetrics-and-gynecology-and-biología-reproductiva



Opinión experta

Directrices sobre el cáncer de vulva de la Sociedad Británica del Cáncer Ginecológico (BGCS): una actualización de las recomendaciones para la práctica 2023

Jose Morrison^{a,*}, Peter Baldwin^b, Luisa Hanna^c, Adrián Andréoud^d, Lynn Buckley^{mi,F}, Lisa Durrant^{gramo}, Katharine Edeyh^h, Asma Faruqiⁱ, Christina Fotopoulou^j, Raji Ganesan^k, Kathryn Hillaby^{yo}, Alexandra Taylor^{metro}

^aDepartamento de Oncología Ginecológica, Centro GRACE, Hospital Musgrove Park, Somerset NHS Foundation Trust, Taunton TA1 5DA, Reino Unido

^bAddenbrooke's Hospital, Cambridge University Hospital NHS Foundation Trust, Cambridge, Reino Unido

^cDepartamento de Oncología, Velindre Cancer Centre, Whitchurch, Cardiff CF14 2TL, Reino Unido

^dDepartamento de Radiología, Royal United Hospitals Bath NHS Foundation Trust, Combe Park, Bath BA1 3NG, Reino Unido

^{mi}Departamento de Ginecología y Oncología, Castle Hill Hospital, Hull University Teaching Hospitals NHS Trust, East Yorkshire HU16 5JQ, Reino Unido

^FPerci Health Ltd, 1 Vincent Square, Londres SW1P 2PN, Reino Unido

^{gramo}Departamento de Radioterapia, Beacon Centre, Musgrove Park Hospital, Somerset NHS Foundation Trust, Taunton TA1 5DA, Reino Unido

^hCentro para la salud de la mujer Royal Devon and Exeter NHS Foundation Trust, Barrack Road, Exeter EX2 5DW, Reino Unido

ⁱDepartamento de Patología Celular, The Royal London Hospital, Barts Health NHS Trust, Londres E1 2ES, Reino Unido

^jOncología Ginecológica, Facultad de Medicina del Imperial College de Londres, Londres SW7 2DD, Reino Unido

^kDepartamento de Patología Celular, Birmingham Women's Hospital, Birmingham B15 2TG, Reino Unido

^{yo}Departamento de Oncología Ginecológica, Cheltenham General Hospital, Gloucestershire, Hospitals NHS Foundation Trust, GL53 7AN, Reino Unido

^{metro}The Royal Marsden NHS Foundation Trust, Fulham Road, Londres SW3 6JJ, Reino Unido

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Palabras clave:

cáncer de vulva

cáncer de vulva

Liquen escleroso vulvar/Neoplasia

intraepitelial vulvar

Lesión intraepitelial de alto grado Virus

del papiloma humano

directriz nacional

Introducción

Grados de recomendaciones

Las recomendaciones se clasifican según el documento del Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Consejo de Gobernanza Clínica No. 1: Guía para el Desarrollo de las Directrices Green-top del RCOG, disponible en el sitio web del RCOG en:

<https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/clinical-governance-advice-1a/>. Ver [Tabla complementaria 1](#) y [Tabla complementaria 2](#) para detalles.

Se buscó evidencia en el Registro Cochrane Central de

Ensayos controlados (CENTRAL, Biblioteca Cochrane, abril de 2022, número 4), MEDLINE y EMBASE hasta abril de 2022, con búsquedas complementarias hasta julio de 2023, registros de ensayos clínicos, resúmenes de reuniones científicas, listas de referencias de estudios incluidos y expertos contactados en el campo.

Esta guía está dirigida a profesionales de la salud que atienden a mujeres y personas trans y no binarias con cáncer de vulva y afecciones relacionadas. En este documento utilizamos los términos mujer y salud de la mujer. Sin embargo, es importante reconocer que no sólo las mujeres son necesarias para acceder a servicios de salud y reproductivos para mantener su salud ginecológica y bienestar reproductivo. Por lo tanto, los servicios ginecológicos y obstétricos y la prestación de atención deben ser apropiados, inclusivos y sensibles a las necesidades de

* Autor correspondiente.

Dirección de correo electrónico: jo.morrison@SomersetFT.nhs.uk (J. Morrison).

URL: <https://www.percihealth.com/> (L. Buckley).

<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.11.013> Recibido el 3 de noviembre

de 2023; Aceptado el 10 de noviembre de 2023

Disponible en línea el 15 de noviembre de 2023 0301-2115 /© 2023

Elsevier BV Todos los derechos reservados.

aquellos individuos cuya identidad de género no se alinea con el sexo que les fue asignado al nacer.

El propósito de esta actualización de la guía es recopilar evidencia y proponer pautas basadas en evidencia para el tratamiento y diagnóstico de pacientes adultas con carcinoma de vulva tratados en el Reino Unido. El melanoma maligno puede presentarse por vías similares y se discutirá más adelante. Se remite al lector a la Guía sobre melanoma de la mucosa anourogenital.

[1] para recomendaciones más detalladas. El tratamiento del sarcoma vulvar está fuera del alcance de esta guía.

Proceso de desarrollo de directrices

El proceso de desarrollo de la guía se detalla a continuación:

- El presidente, los funcionarios, el consejo y el comité de directrices (GC) nombraron a un líder para cada tema de las directrices;
- Luego, el líder identificó un equipo llamado equipo de directrices (GT) para desarrollar el primer borrador;
- El primer borrador fue presentado al CG;
- El GC aprobó el borrador y los cambios recomendados;
- Los cambios fueron aceptados por el GT que elaboró las directrices;
- Luego se presentó el segundo borrador a los miembros y funcionarios del consejo;
- El consejo y los funcionarios aprobaron el segundo borrador y recomendaron cambios;
- Luego, GC y GT aceptaron los cambios;
- El tercer borrador se envió a revisión por pares nacionales e internacionales;
- Luego, GC y GT hicieron cambios basados en los comentarios de la revisión por pares;
- El cuarto borrador fue enviado al consejo para su aprobación;
- El cuarto borrador se envió a los miembros de BGCS para recibir comentarios;
- Luego, GC y GT hicieron cambios basados en los comentarios de los miembros;
- El quinto borrador se envió a consulta pública, incluidos grupos de apoyo a pacientes;
- Luego, GC y GT hicieron cambios basados en los comentarios de los no miembros;
- Borrador final aprobado por el consejo y los funcionarios.

Antecedentes y epidemiología

El cáncer de vulva es una enfermedad rara con ~1400 casos nuevos registrados por año en el Reino Unido durante (2016-18), lo que representa menos del 1 % de todos los casos nuevos de cáncer registrados en mujeres. En el Reino Unido es el vigésimo cáncer femenino más común y el cuarto cáncer ginecológico más común, con una tasa bruta de incidencia de 3,9/100.000.[2]. La incidencia en el Reino Unido es mayor en mujeres mayores de 90 años. La incidencia del cáncer de vulva ha aumentado un 17 % desde principios de los años 1990, debido principalmente a un aumento de la incidencia de más del 50 % en las menores de 60 años.[3], y se prevé que aumente otro 5 % en los próximos 15 a 20 años[2]. Si bien la mayoría de los cánceres de vulva todavía se diagnostican en mujeres mayores de 70 años, las tasas estandarizadas por edad han aumentado más del 100 % dentro de la cohorte de 50 a 59 años entre 1993 y 1995 y 2016-2018. Este aumento en la incidencia en cohortes más jóvenes probablemente se deba a un aumento en el VIN relacionado con el virus del papiloma humano (VPH) dentro de esos grupos.[3]. Sin embargo, los datos del Registro Holandés demuestran un aumento de casi el doble en la incidencia de liquen escleroso entre 1991 y 2011, por lo que es posible que el aumento no esté únicamente relacionado con el VPH.[4].

Aproximadamente el 90 % de los cánceres de vulva son carcinomas de células escamosas, siendo los principales factores de riesgo la infección por VPH de alto riesgo y la inflamación debida a dermatosis vulvares, como el liquen escleroso y el liquen plano. El 10 % restante está formado por melanoma primario de vulva, carcinoma de células basales, carcinoma de glándula de Bartolino, adenocarcinoma y, raramente, sarcoma.

En 2017-19, hubo 469 muertes relacionadas con el cáncer de vulva por año en el Reino Unido, lo que representa menos del 1 % de todas las muertes relacionadas con el cáncer en mujeres ese año. La tasa de mortalidad aumenta con la edad y la mayoría de las muertes ocurren en mujeres mayores de 70 años. Sin embargo, las tasas de mortalidad en general se han reducido en un 38 % desde la década de 1970.[2], y en los mayores de 70 años las muertes se han reducido en un 30 % desde principios de los años 1990[5].

La mayor incidencia de cáncer de vulva de células escamosas se refleja en datos de Alemania y Australia, donde las tasas casi se han duplicado en

la última década[6,7]. Es probable que pasen décadas antes de que se conozcan los efectos de la vacuna contra el VPH en la reducción del cáncer de vulva; sin embargo, se anticipa que ocurrirá una disminución, ya que el VPH16 es el subtipo viral más común asociado con el cáncer de vulva. Desafortunadamente, es probable que esto sea menos dramático que para otras neoplasias malignas relacionadas con el VPH, ya que las dermatosis vulvares representan una gran proporción de los cánceres de vulva.

A nivel mundial, hubo 45.240 nuevos cánceres de vulva en 2020, con una tasa de incidencia estandarizada por edad de 0,85/100.000 mujeres.[8]. Las tasas de incidencia fueron más altas en Europa occidental, con 2,4 por 100.000, aunque la mortalidad estandarizada por edad es menor (0,49/100.000) que en África oriental (0,89/100.000) y África central (0,85/100.000).

Prevención, cribado, presentación y diagnóstico.

Prevención y tratamiento de condiciones predisponentes.

Para obtener un resumen de recomendaciones sobre prevención y detección, consulte tabla 1. El tipo más común de cáncer de vulva es el carcinoma de células escamosas (VSCC). Esto puede ser independiente del VPH y desarrollarse sobre un fondo de dermatosis vulvares (liquen escleroso y liquen plano) y neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (dVIN), o puede ser dependiente del VPH con un fondo de neoplasia intraepitelial vulvar de tipo habitual (uVIN), más comúnmente conocida como lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) fuera del Reino Unido. Consulte a continuación una descripción de los sistemas de clasificación patológica. La combinación de los dos puede aumentar el riesgo de desarrollar VSCC en mujeres con VIN y LS fue del 19 % en un estudio de cohorte holandés durante 10 años[4].

Carcinoma de células escamosas relacionado con el VPH

Vacunación contra el VPH. La mayoría de los VSCC relacionados con el VPH son causados por el VPH16. [7]. La vacuna contra el VPH probablemente brindará una protección significativa a las personas vacunadas antes de la exposición al VPH. Sin embargo, dado que la historia natural del desarrollo de VIN y carcinoma vulvar suele transcurrir décadas después de la exposición original, es probable que los efectos de los programas de vacunación contra el VPH tarden muchos años en hacerse evidentes. La vacuna contra el VPH ya ha tenido un

tabla 1
Recomendaciones para la prevención y el cribado.

Recomendación	Grado de recomendación
Es probable que la vacuna contra el VPH reduzca la incidencia de uVIN y CCE vulvar relacionado con el VPH en el futuro. Imiquimod, cidofovir, escisión quirúrgica y ablación con láser son opciones de tratamiento para VIN de alto grado con eficacia similar. Sin embargo, actualmente el cidofovir no tiene licencia para su uso en uVIN.	Grado C Grado A
Buen control del liquen plano y liquen escleroso El mantenimiento con esteroides tópicos ultrapotentes mejora los síntomas y puede reducir la incidencia de desarrollar CCE.	Grado C
Actualmente no existe ninguna prueba de detección comprobada para prevenir cáncer de vulva.	Grado D
Las mujeres con enfermedad multifocal relacionada con el VPH deben ser seguidas con colposcopia del tracto genital inferior y examen digital anorrectal con derivación inmediata en caso de que se desarrollen síntomas de cáncer anal.	Grado D
Las mujeres con enfermedad multicéntrica relacionada con el VPH deben ser ofrecido pruebas de VIH.	Grado D
Las mujeres con uVIN de alto grado deben recibir seguimiento con inspección clínica cuidadosa±vulvosocopia. Mujeres con liquen escleroso o liquen no complicado planus puede tener seguimiento en atención primaria y una vez controlados los síntomas y confiados en su autocuidado, se sugiere una revisión cada 12 meses. Mujeres con liquen escleroso que desarrollan nuevas lesiones focales.	Grado D Grado C
las lesiones deben derivarse a atención secundaria a través de una vía de espera para el cáncer si no comienzan a responder a los esteroides nocturnos de potencia ultraalta en 1 a 2 semanas.	Grado C

efecto significativo sobre las tasas de verrugas genitales y neoplasia intraepitelial cervical en poblaciones vacunadas Bergman et al., 2019[9]. Sin embargo, el tiempo hasta el desarrollo desde la exposición es mucho más corto para las verrugas benignas que para la neoplasia intraepitelial de alto grado (uVIN) vulvar de tipo habitual, la lesión premaligna del VSCC relacionado con el VPH, por lo que estos beneficios tardarán más en materializarse.

Se ha demostrado que la vacunación profiláctica contra los VPH 6, 11, 16 y 18 produce una disminución sustancial en el desarrollo de lesiones vulvares preinvasivas y se anticipa que las proporciones relativas de tumores malignos asociados y no asociados al VPH pueden alterarse a medida que aumenta la cobertura de la vacuna. y con el uso de vacunas que protegen contra tipos adicionales de VPH[10]. Se espera que en breve se obtenga evidencia sobre el efecto de la vacunación contra el VPH a nivel poblacional en las tasas de uVIN a partir de una revisión Cochrane de estudios observacionales.[11]. Sin embargo, en los EE. UU., las tasas de uVIN en mujeres adolescentes (de 15 a 19 años) han disminuido en un 21 % desde la introducción de la vacuna contra el VPH.[12]. Esto en el contexto de un aumento del cáncer de vulva asociado al VPH de un 1,2 % anual, especialmente en mujeres de 50 a 59 años (2,6 %) y de 60 a 69 años (2,4 %). [13].

Se están realizando estudios para determinar si la vacuna contra el VPH después del diagnóstico de uVIN puede reducir el riesgo de recurrencia o desarrollo de CCE. Los estudios que analizaron el efecto de la vacuna contra el VPH sobre el desarrollo de NIC en personas ya expuestas al VPH no sugirieron un beneficio general significativo en la incidencia de NIC2+.[14]. Por el contrario, el análisis retrospectivo de subgrupos de un ensayo controlado aleatorio (ECA) de vacunación contra el VPH demostró una reducción del 46,2 % en la incidencia de enfermedades adicionales relacionadas con el VPH (intervalo de confianza (IC) del 95 %: 22,5 % a 63,2 %) en aquellos vacunados antes de la vacunación inicial. tratamiento para la enfermedad relacionada con el VPH, en comparación con la cohorte no vacunada[15]. Otros estudios sugieren que la vacunación contra el VPH después del tratamiento de la NIC puede reducir el riesgo de recurrencia y otras enfermedades relacionadas con el VPH.[dieciséis]y se están realizando ECA para analizar esto específicamente. Una revisión sistemática de la vacunación contra el VPH en pacientes tratados por enfermedades relacionadas con el VPH incluyó 16 estudios con 21 472 participantes asignados al azar a la vacunación contra el VPH en el momento del tratamiento quirúrgico versus tratamiento quirúrgico solo.[17]. Mientras que las tasas de recurrencia de NIC2+ y neoplasia intraepitelial anal (NIA) fueron menores (odds ratio (OR) para NIC2+ 0,31 (IC del 95 %: 0,14 a 0,72; cinco estudios prospectivos; 18 077 participantes) y AIN (13,6 % de no vacunados versus 30,7 % de vacunados). ; P = 0,005; 1 estudio; 202 participantes[18], no se observaron diferencias en las tasas de verrugas anogenitales (OR 1,04; IC del 95 %: 0,65 a 1,65; dos estudios; 656 participantes) o VIN/ VaIN (OR 0,81; IC del 95 %: 0,42 a 1,55; dos estudios; 740 participantes) . No hay evidencia suficiente que respalde la vacunación contra el VPH como prevención secundaria.

Tratamiento de uVIN.Una revisión sistemática de la historia natural del VIN de alto grado (tanto uVIN como dVIN) encontró 97 artículos que incluían un total de 3322 mujeres. Hubo una tasa de cáncer oculto del 3,2 % en aquellos con sospecha de VIN de alto grado y el 3,3 % desarrolló VSCC durante el seguimiento.[19]. De 88 mujeres con VIN de alto grado no tratada, el 9 % desarrolló VSCC en un período de 12 a 96 meses. Sin embargo, concluyeron que es probable que la tasa de progresión a VSCC esté sobreestimada.

Una revisión Cochrane de la intervención para el tratamiento de uVIN examinó los efectos del imiquimod, cidofovir, indol-3 carbinol y la cirugía.[20]. Descubrieron que el imiquimod tópico, un modulador inmunológico, fue más eficaz que el placebo para lograr una respuesta (completa o parcial) al tratamiento 5 a 6 meses después de la aleatorización (cociente de riesgos [RR] 11,95; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 3,21 a 44,51). ; evidencia de alta certeza). Se produjo una respuesta completa en el 58 % de las mujeres en los grupos de imiquimod y ninguna en los grupos de placebo (RR 14,40; IC del 95 %: 2,97 a 69,80). Poco más de un tercio de las mujeres presentaron respuestas persistentes después de 12 meses. Sólo un estudio informó tasas de cáncer de vulva a los 12 meses de seguimiento (1/24 y 2/23 en los grupos de imiquimod y placebo, respectivamente). Los eventos adversos fueron más frecuentes con imiquimod que con placebo (RR 7,77; IC del 95 %: 1,61 a 37,36; evidencia de certeza alta). Un estudio de seguimiento muy pequeño y a largo plazo de aquellos con respuesta completa a

imiquimod demostró tasas de recurrencia muy bajas de uVIN[21]. En un pequeño estudio observacional, fumar redujo las tasas de respuesta al imiquimod, aunque esta asociación no se observó en un ECA mucho más grande. [22,23].

Las tasas de respuesta completa después de seis meses fueron similares para un ciclo de 16 semanas de imiquimod y cidofovir (imiquimod 45 % y cidofovir 46 %; RR 1,00; IC del 95 %: 0,73 a 1,37; evidencia de certeza moderada). Un estudio de seguimiento encontró que las respuestas de los pacientes con respuesta completa se mantuvieron después de 18 meses, especialmente en el grupo de cidofovir (94 % para cidofovir (IC del 95 %: 78,2 a 98,5) versus 71,6 % para imiquimod (IC del 95 %: 52,0 a 84,3))[24]. Los efectos secundarios, principalmente dolor de cabeza, fatiga e interrupción del tratamiento debido al dolor, fueron ligeramente más frecuentes con imiquimod que con cidofovir. Actualmente, el cidofovir tópico no tiene licencia para su uso en uVIN en el Reino Unido.

La misma revisión Cochrane examinó la evidencia sobre el tratamiento quirúrgico de la uVIN y encontró evidencia de baja calidad de los mejores estudios en los que los datos se ajustaron por factores de confusión.[20]. Hubo poca o ninguna diferencia en el riesgo de recurrencia de VIN entre la escisión quirúrgica y la vaporización con láser (51 % (37/70) de las mujeres en general, con una mediana de 14 meses). Como era de esperar, la recurrencia fue más común en aquellos con uVIN multifocal (66 % versus 34 %). Sólo hubo evidencia de certeza muy baja para otros tratamientos, incluida la terapia fotodinámica, la aspiración quirúrgica ultrasónica Cavitron y la escisión electroquirúrgica con asa. No hay datos publicados que respalden el uso de plasmajet.

En los pequeños estudios quirúrgicos incluidos en la revisión Cochrane, el cáncer de vulva se produjo en 11 mujeres (15,1%) en total en una mediana de 71,5 meses (9 a 259 meses). Concluyeron que si se sospecha cáncer a pesar de que una biopsia solo muestre uVIN, "la escisión quirúrgica sigue siendo el tratamiento de elección". Sin embargo, si no se sospecha un cáncer oculto, el tratamiento de uVIN se puede individualizar, teniendo en cuenta las preferencias de las mujeres y el sitio y la extensión de la enfermedad, utilizando un enfoque combinado para optimizar los resultados, que puede incluir un tratamiento conservador y un seguimiento estrecho con vulvoscoopia en pacientes seleccionados. Cabe destacar que el volumen de datos en esta área, como ocurre con gran parte del campo vulvar, es limitado. Las directrices del Colegio Estadounidense de Obstetras y Ginecólogos de 2016 señalan que las tasas de recurrencia son más bajas, pero aún altas, si los márgenes están claros (R0, definido como un margen libre de 1 mm en el examen microscópico) y recomiendan dibujar márgenes de escisión de 0,5 a 1 cm alrededor de las lesiones.[25]. Sin embargo, estas directrices son anteriores a las recomendaciones recientes de márgenes más conservadores para el cáncer de células escamosas de vulva invasivo y el melanoma maligno, y señalan que esto "puede modificarse para evitar lesiones en el clítoris, la uretra, el ano u otras estructuras críticas". Si los márgenes están afectados por uVIN, en ausencia de invasión dentro de la lesión, las opciones incluyen observación, nueva escisión o consideración del tratamiento con imiquimod, teniendo en cuenta los deseos, el estado general y la anatomía del paciente.

Un ECA más reciente demostró la no inferioridad del imiquimod frente a la cirugía para el tratamiento de la uVIN[26]. Se observaron tasas de respuesta clínica completa en 37/46 pacientes (80 %) en el grupo de imiquimod en comparación con 41/52 pacientes (79 %) después de una intervención quirúrgica (diferencia en proporción -0,016, IC del 95 % -0,15 a 0,18; pag = 0,0056). Ninguno de los tratados por el grupo de imiquimod del protocolo desarrolló cáncer invasivo durante el estudio.

Una revisión sistemática de la vacunación contra el VPH para el tratamiento de la VIN y la neoplasia intraepitelial vaginal (VaIN) encontró solo siete estudios que cumplieran con sus criterios de inclusión. Todas eran series de casos y tenían alto riesgo de sesgo, por lo que la evidencia fue de muy baja calidad y muy incierta.[27].

Carcinoma de células escamosas sobre un fondo de liquen escleroso (LS)/liquen plano (LP)

El liquen escleroso se asocia con un mayor riesgo a lo largo de la vida de desarrollar cáncer de vulva, con estimaciones del riesgo que varían entre el 2,2 y el 6,6 % según las series.[4,28]. Una revisión sistemática reciente analizó la incidencia del desarrollo de cáncer de vulva en mujeres con LS y LP vulvovaginales.[29]. Encontraron 14 estudios sobre LS vulvar, que incluyeron a 14.030 mujeres sin un diagnóstico previo de LS vulvar.

neoplasia. Durante el seguimiento, el 2,2 % (rango del 0 % al 2,7 %) desarrolló cáncer de vulva, el 1,2 % dVIN y el 0,4 % uVIN. Para aquellas con LP, hubo ocho estudios de 14.268 mujeres; El 0,3 % desarrolló cáncer de vulva y el 2,5 % dVIN. El cáncer de vulva fue precedido por dVIN en aproximadamente la mitad (52 %) de las mujeres en un estudio y el riesgo de que dVIN progresara a una enfermedad invasiva fue del 18,1 %, aunque se basó en solo 11 mujeres con dVIN.[28,30]. Sin embargo, estos datos no se basan en datos a nivel poblacional y el liquen escleroso frecuentemente se subdiagnostica, por lo que es probable que estos datos tengan un alto riesgo de sesgo y sobreestimen el riesgo.

Los datos de estudios no aleatorios sugieren que un buen control de LS/LP con esteroides tópicos ultrapotentes (como 17-propionato de clobetasol al 0,05 %) y tratamiento de mantenimiento cuando es asintomático (p. ej., 1-2 veces por semana) puede reducir el riesgo de progresión a CCS[28,29,31,32]. Todavía no hay datos a nivel de ECA que respalden esto, aunque se debe recomendar el control de LS/LP activo para mejorar los síntomas, reducir las cicatrices y puede reducir el riesgo de desarrollar malignidad. A menudo las mujeres tienen miedo de usar "demasiada" crema con esteroides y se les debe asegurar que el uso apropiado (menos de 30 g de tubo de ungüento/crema con esteroides ultrapotentes, como Dermovate (propionato de clobetasol al 0,05 %), durante un período de 3 meses período) es poco probable que sea perjudicial y puede ser beneficioso, tanto para la apariencia de cicatrices/vulva como para el riesgo de cáncer a largo plazo. Por las mismas razones, se debe aconsejar a las mujeres que eviten irritantes que puedan exacerbar el LS/LP, por ejemplo, detergentes como jabón, ropa interior sintética, almohadillas de plástico, toallitas o cremas/aceites tópicos.

Melanoma maligno de las mucosas

A diferencia de los melanomas cutáneos, los melanomas de la mucosa vulvar no están relacionados con la exposición a la luz ultravioleta. Una pequeña minoría puede estar relacionada con mutaciones de c-kit, que son más comunes que en el melanoma cutáneo.

[33].

Poner en pantalla

Actualmente no existen pruebas de detección comprobadas para el carcinoma de vulva. Aquellos con VIN conocido y liquen escleroso/liquen plano tienen un mayor riesgo. Las tasas de progresión a carcinoma de vulva fueron del 5,7 % en una serie de 14 años para uVIN[34]. Algunos estudios han demostrado un riesgo general del 2,6 al 6,6 % para las personas con liquen escleroso/liquen plano [28,35], que aumenta significativamente cuando se asocia con VIN[4]. Una revisión sistemática reciente encontró 31 estudios que analizan la asociación de VSCC y liquen escleroso y liquen plano. Debido a la heterogeneidad de poblaciones y diseños de estudio, se realizó una síntesis narrativa; Es muy difícil dar una indicación precisa del riesgo.[36]. Descubrieron que el riesgo absoluto de desarrollar VSCC en pacientes con liquen escleroso oscilaba entre el 0,0 % (IC del 95 %: 0,0 a 5,52) y el 21,88 % (IC del 95 %: 9,28 a 39,97) y era del 1,16 % (IC del 95 %: 0,1 a 4,1) con liquen plano

[36]. La incidencia de VSCC por 1000 personas-año para aquellos con un diagnóstico de liquen escleroso osciló entre 1,16 (IC del 95 %: 0,03 a 6,44) y 13,67 (IC del 95 %: 5,50 a 28,17).[36]. Por el contrario, los estudios han demostrado que la dVIN, que surge en un contexto de liquen escleroso, tiene un riesgo muy alto de progresión a cáncer en comparación con la uVIN e idealmente debería extirparse quirúrgicamente (riesgo relativo (RR) de progresión: dVIN RR = 38,5 (9,8–150,8); uVIN = 0,065 (0,03–0,15)[37,38]. Las pautas actuales de la Asociación Británica de Dermatólogos recomiendan una revisión anual en atención primaria en personas con liquen escleroso, luego de una revisión a los 3 meses para verificar la respuesta al tratamiento inicial y un seguimiento a los 6 meses para verificar el cumplimiento y la comprensión del autocuidado.

[39]. Es importante destacar que las pacientes deben ser conscientes del pequeño riesgo de desarrollar cáncer de vulva e informar sobre nuevas lesiones a su médico de cabecera, especialmente si son sintomáticas. Datos recientes sugieren que el riesgo de cáncer de vulva en presencia de una lesión es de alrededor del 13 % y la presencia de una lesión vulvar sospechosa debería provocar una derivación rápida del "tiempo de espera del cáncer" a atención secundaria.

[40,41]. Las mujeres con uVIN deben recibir seguimiento con vulvoscopia formal. Estas mujeres tienen un mayor riesgo de padecer enfermedades multicéntricas, por lo que es importante asegurarse de que tengan una evaluación adecuada de los niveles más bajos.

tracto genital y zona perianal con examen cervical oportuno. donde anal/peri-Se identifica una neoplasia intraepitelial anal, es posible que se requiera un enfoque multidisciplinario para su seguimiento y tratamiento. No hay datos publicados que respalden el seguimiento virtual/remoto/iniciado por el paciente y el uso de fotografías digitales realizadas por el paciente aún no está probado.

El riesgo de recurrencia de la enfermedad es alto, especialmente en los dos primeros años. [42]. Los regímenes de seguimiento deben reflejar este hecho y se sugiere una mayor vigilancia en los dos primeros años, en particular para aquellos con enfermedad multifocal. El régimen de seguimiento óptimo aún está por definirse, pero, en ausencia de una base de evidencia sólida, se sugiere un seguimiento semestral durante dos años y un seguimiento anual de hasta cinco años, como mínimo. Los pacientes con enfermedad unifocal tratada pueden ser dados de alta en ese momento, con instrucciones de regresar si se desarrollan nuevas lesiones o síntomas. Los pacientes con enfermedad multifocal o recurrente pueden requerir un seguimiento más prolongado. Las pruebas del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) deben ofrecerse según las recomendaciones de 2020 de la Asociación Británica del VIH, la Asociación Británica de Salud Sexual y la Sociedad Británica de Infecciones del VIH.[43].

La eficacia del cribado anal en esta población no ha sido probada y la mayoría de los datos sobre anoscopia y citología anal se limitan a poblaciones de mayor riesgo (hombres VIH positivos (VIH+) que tienen sexo con hombres (HSH)), revisado en[44]. Un grupo de revisión de expertos formado por la Sociedad Estadounidense de Colposcopistas y Patólogos Cervicales y la Sociedad Internacional de Neoplasia Anal examinó los datos e hizo recomendaciones sobre la infección anal por VPH, la neoplasia intraepitelial anal (AIN) y el cáncer anal en mujeres. No encontraron datos que respalden la citología anal o anoscopia de rutina en mujeres con uVIN o cáncer de vulva, aunque señalaron que tenían mayor riesgo que la población general.[45]. Recomendaron la detección del cáncer anal con un examen anorrectal digital y una evaluación si se desarrollaban síntomas de cáncer anal, como dolor o sangrado. Señalaron que no se demostró que la detección y el tratamiento de rutina de AIN2/3 sean efectivos para reducir el cáncer anal en esta población.

Presentación

Para recomendaciones sobre presentación y diagnóstico, verFigura 1y Tabla 2. La mayoría de los carcinomas vulvares se presentarán con una lesión específica. El riesgo de cáncer en presencia de una "lesión vulvar sospechosa" fue del 12,8 % en un estudio reciente de mujeres remitidas a una "clínica de acceso rápido" de atención secundaria con síntomas vulvares.[40]. Este riesgo de invasión fue mayor si la lesión era sintomática (dolor y/o sangrado). Era extremadamente improbable que las mujeres con irritación vulvar generalizada sin una lesión visible en un examen cuidadoso tuvieran un diagnóstico de cáncer.

Mujeres con características clínicas altamente sospechosas de cáncer de vulva, por ejemplo una lesión fungosa, ganglios inguinales palpables, deben ser remitidos a un centro oncológico sin necesidad de esperar los resultados de la biopsia. Es posible que las biopsias por punción no muestreen adecuadamente la lesión, especialmente si es grande y/o profunda, y no se justifica retrasar la biopsia de diagnóstico.

El melanoma vulvar es raro, se presenta como una lesión vulvar, que puede estar pigmentada o no y puede desarrollarse o no en el contexto de una displasia melanocítica. Los síntomas pueden incluir alteración de la pigmentación vulvovaginal, picazón o sangrado. Alternativamente, se observa una lesión asintomática, que puede ocurrir como una mácula, pápula, parche o nódulo pigmentado o no pigmentado de contorno irregular con o sin ulceración. Algunas lesiones se encontrarán en el examen clínico después de notar un agrandamiento de los ganglios linfáticos de la ingle.

El carcinoma de células basales de la vulva tiende a presentarse con una lesión vulvar discreta o una úlcera clásica elevada y de borde enrollado, sin dermatosis de fondo ni evidencia de NIVu.

El carcinoma de glándula de Bartolino es poco común y puede presentarse con una masa en la vulva/vagina inferior sobre el área de la glándula de Bartolino. Estas lesiones suelen ser dolorosas y pueden diagnosticarse erróneamente como quiste o absceso de Bartolino. El diagnóstico debe sospecharse y excluirse en personas mayores de 40 años que presentan un "absceso de Bartholin", ya que la "escisión" o marsupialización inadvertida de la glándula de Bartholin puede retrasar el diagnóstico y/o hacer que el tratamiento quirúrgico posterior sea más desafiante.

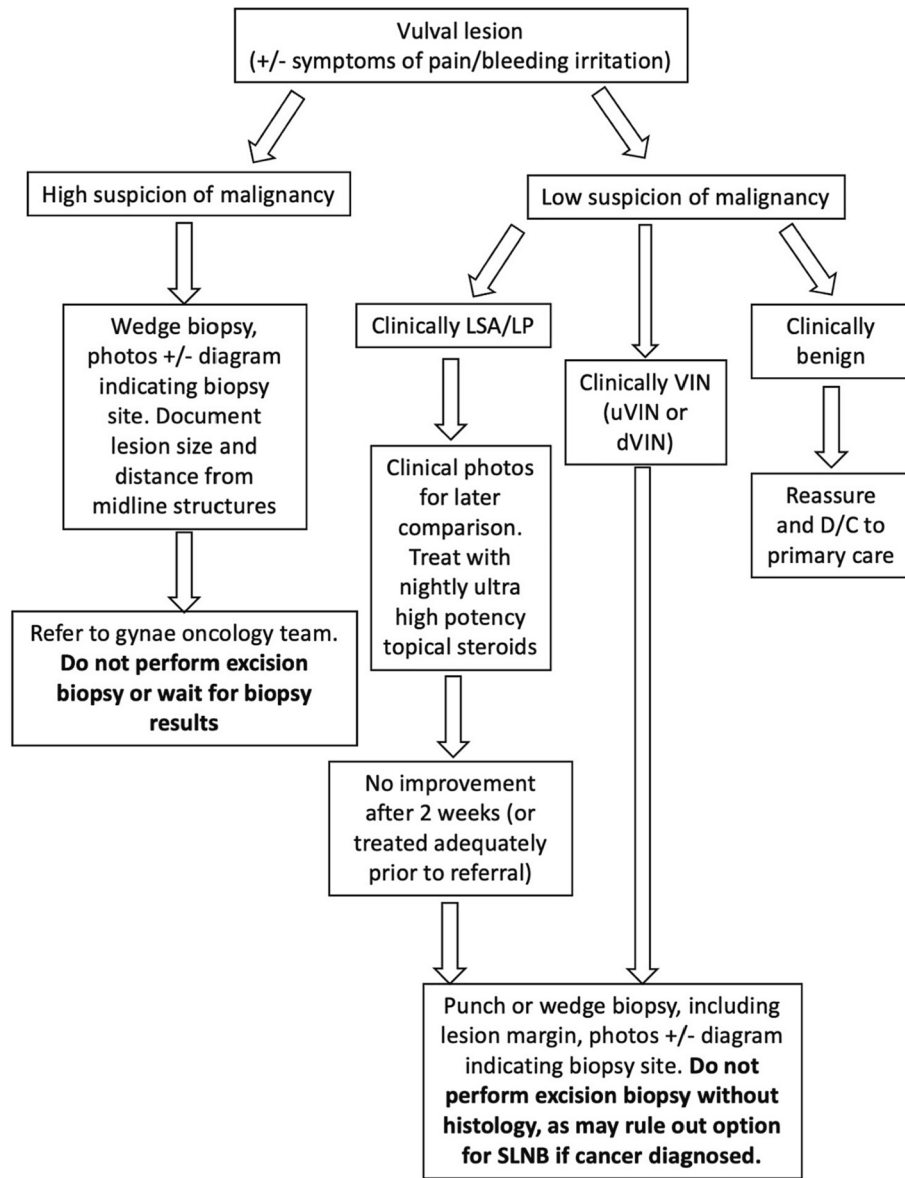


Figura 1. Diagrama de flujo que demuestra la investigación de una lesión vulvar sospechosa. LSA = liquen escleroso atrófico; LP = liquen plano; VIN = neoplasia intraepitelial vulvar; uVIN = VIN de tipo habitual; dVIN = VIN diferenciado; D/C = descarga.

Diagnóstico

Biopsia incisional (biopsia por punción o en cuña), idealmente incluyendo el borde de una lesión, donde hay una transición de tejidos normales a anormales. Las biopsias deben evitar una úlcera central, ya que ésta puede no ser diagnóstica. Las biopsias deben tener una profundidad adecuada para permitir la diferenciación entre superficialmente invasivas y aquellas con invasión. >1 mm, ya que esto informará la gestión posterior.

Siempre que sea posible, se debe evitar la biopsia por escisión, ya que esto puede limitar las opciones de un tratamiento más conservador con escisión local amplia y biopsia del ganglio centinela. Este es especialmente el caso si la lesión es pequeña, ya que la vulva puede sanar bien y el sitio original es difícil de determinar en el momento de un tratamiento más definitivo. Sin embargo, puede haber excepciones a esto, por ejemplo, en alguien muy anciano o frágil, puede ser aceptable extirpar una pequeña lesión sintomática con anestesia local para paliar y planificar el tratamiento posterior. Lo ideal es que lo realice el oncólogo ginecólogo quien realizará el tratamiento posterior. Se requiere confirmación histológica antes de considerar y planificar un tratamiento más radical.

Como mínimo, se requiere un diagrama detallado de la vulva, indicando que cada sitio de biopsia es obligatorio. Se recomienda el uso de un diagrama esquemático que pueda anotarse (p. ej., <https://www.nva.org/what-is-vulvodinia/vulvar-anatomy/>). Idealmente, siempre que sea posible, también se deberían tomar fotografías vulvoscópias de la biopsia "antes y después" (con una indicación de escala). Esto ayudará a localizar la lesión para el oncólogo ginecológico tratante y ayudará a planificar previamente un tratamiento más definitivo. Se deben seguir las directrices del Consejo Médico General y locales sobre la captura y almacenamiento de imágenes. Si hay más de una lesión, se debe tomar una muestra de cada biopsia individual por separado, enviarse en recipientes separados y etiquetarse cuidadosamente para que el sitio de la lesión pueda identificarse en una fecha posterior.

Investigaciones preoperatorias

Para recomendaciones sobre investigaciones preoperatorias, consulte [Tabla 3](#).

Carcinoma de células escamosas (CCE)

El carcinoma de células escamosas se disemina con mayor frecuencia a través de los ganglios linfáticos inguinofemorales (ingle) y rara vez se presenta en sitios distantes, si

Tabla 2
Recomendaciones de presentación y diagnóstico.

Recomendación	Grado de recomendación
Las mujeres con lesiones vulvares sospechosas deben ser remitidas a una clínica de acceso rápido para una evaluación urgente, según las pautas de NICE[40,41].	Grado C
Mujeres con alta probabilidad de tener cáncer de vulva en la clínica Por estos motivos se debe derivar a un centro oncológico ginecológico sin esperar los resultados de la biopsia.	Grado D
Documentación clara del tamaño del examen clínico de la lesión. Es obligatoria la distancia a la línea media/clitoris/ano/vagina/uretra y la palpación de los ganglios linfáticos. Las imágenes, con indicación de los sitios de biopsia y/o dibujos clínicos, son esenciales para una mayor planificación del tratamiento.	Grado D
Lo ideal es tomar muestras de lesiones vulvares sospechosas con un Se evitan la biopsia por punción o en cuña y la biopsia por escisión hasta que se haga un diagnóstico.	Grado D
Las biopsias deben incluir el borde de una lesión para determinar la condición de fondo.	Grado D
Como mínimo, un diagrama detallado que indique la lesión y Se deben dibujar los sitios de biopsia.	Grado D
Idealmente fotografías clínicas, antes y después de la biopsia. debe tomarse, con indicación de la escala. Las biopsias de lesiones separadas deben enviarse por separado.	Grado D
mactetas y claramente etiquetados.	
Todos los casos de cáncer de vulva deben tener el diagnóstico. confirmado por un equipo multidisciplinario (MDT) especializado antes de planificar un tratamiento radical.	Grado D

Tabla 3
Recomendaciones para imágenes preoperatorias.

Recomendación	Grado de recomendación
La afectación ganglionar macroscópica debe excluirse mediante pruebas clínicas. examen y estadificación imagenológica/radiológica adecuada.	Grado D
Si se considera la biopsia del ganglio linfático centinela, las imágenes de las ingles (ultrasonido, resonancia magnética o tomografía computarizada) es obligatorio para identificar posibles metástasis en los ganglios linfáticos. La ecografía tiene mejor especificidad y sensibilidad en los estudios, pero depende del operador.	Grado D
Se puede utilizar FNA o biopsia central para evaluar muestras sospechosas. ganglios cuando esto alteraría el tratamiento primario, por ejemplo, biopsia del SLN. La extirpación de los ganglios linfáticos afectados debe considerarse un tratamiento estándar.	Grado D
Se recomienda una estadificación adicional con CT/PET-CT en el presencia de enfermedad metastásica comprobada (es decir, ganglios linfáticos positivos) y/o enfermedad avanzada antes del tratamiento/cirugía radical.	Grado D
No se requieren imágenes adicionales en el preoperatorio. Evaluación de lesiones de BCC, a menos que exista una sospecha clínica de enfermedad ganglionar.	Grado D
Se deben evaluar el melanoma y el cáncer de Bartolino con imágenes combinadas (MRI y CT) para proporcionar información sobre la extensión de la enfermedad local y la enfermedad metastásica. La PET-CT puede ser apropiada en casos seleccionados.	Grado D

los nodos regionales son negativos. Las imágenes son deficientes para excluir metástasis microscópicas en los ganglios inguinales; por lo tanto, se recomienda la cirugía de ganglios inguinales para aquellos con CCE superior al estadio FIGO IA.

Antes de la biopsia del ganglio linfático centinela (GCN), se requiere un examen clínico y unas imágenes de las ingles para identificar la enfermedad metastásica, ya que la afectación evidente de los ganglios inguinales sería una contraindicación para la GCLC.

La ecografía (USS) tiene buena precisión para evaluar los ganglios inguinales; sin embargo, depende del operador y del equipo. En un metanálisis de la evaluación ecográfica de los ganglios inguinales en pacientes con cáncer de vulva, se obtuvo una sensibilidad agrupada del 85 %; especificidad del 86 %; Se registraron un valor predictivo positivo (VPP) del 65 % y un VPN del 92 %.[46]. Aquellos con ganglios inguinales sospechosos en el examen clínico y/o en las imágenes pueden ser

se investigó más a fondo con aspiración con aguja fina (PAAF) guiada por USS o biopsia central, donde la positividad de los ganglios cambiaría el tratamiento.

Cuando el tumor invade las estructuras medianas (uretra, vagina, ano, recto), las imágenes no deben limitarse solo a los ganglios inguinales, debido al mayor riesgo de drenaje de los ganglios pélvicos, y se recomienda una evaluación adicional de los ganglios pélvicos con imágenes transversales. aconsejado.

Las imágenes transversales (con tomografía computarizada de tórax, abdomen y pelvis (CT CAP), imágenes por resonancia magnética (MRI) o tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT-CT)) también se pueden utilizar para evaluar los ganglios de la ingle y tienen la beneficio de permitir también la evaluación de los ganglios pélvicos, lo cual se recomienda antes de realizar linfadenectomía.

Se debe considerar la estadificación con imágenes transversales de cuerpo completo (CT CAP) para todos aquellos con sospecha o diagnóstico de enfermedad en estadio III o superior, ya que la presencia de enfermedad metastásica a distancia influirá en el alcance de las opciones de tratamiento locorregional. La TC también se sugiere para aquellos con enfermedad localmente extendida que no son aptos para un tratamiento radical, para ayudar en la discusión y planificación de las opciones de tratamiento.

Debido a su alta resolución de tejidos blandos, se debe considerar la resonancia magnética para tumores con afectación clara o equívoca de las estructuras de la línea media, si esto dirigirá el tratamiento quirúrgico.[47].

No se recomienda la tomografía por emisión de positrones (PET-CT) para la estadificación rutinaria del cáncer de vulva. La PET-CT tiene un valor limitado para detectar metástasis en los ganglios linfáticos de menos de 5 mm y en los ganglios necróticos, y los ganglios inflamatorios pueden dar resultados falsos positivos. Se han informado sensibilidades que oscilan entre el 50 % y el 100 % y especificidades que varían entre el 67 % y el 100 % en la evaluación de los ganglios linfáticos inguinales mediante PET-CT con 18F-FDG.[48]. Sin embargo, la PET-CT puede tener una función si se propone una cirugía radical para ayudar a detectar metástasis en los ganglios pélvicos y más distantes.

Melanoma

El melanoma vulvar comúnmente se presenta con una lesión localmente más avanzada que el melanoma cutáneo, ya que el área es difícil de visualizar. El riesgo de enfermedad metastásica (tanto linfática como hematogena) es alto. Las imágenes recomendadas en el momento del diagnóstico incluirían CT CAP y también CT o MRI de cabeza, ya que las enfermedades sistémicas y las lesiones intracraneales no son infrecuentes. Consulte la Guía completa sobre melanoma de la mucosa anourogenital para obtener más detalles.[1].

Carcinoma de células basales

La diseminación a distancia de la enfermedad es rara y no se requieren imágenes específicas, a menos que exista sospecha clínica de enfermedad ganglionar.

Carcinoma de glándula de Bartolino

El carcinoma de glándula de Bartolino puede presentarse con una enfermedad más avanzada, ya que surge profundamente en la superficie de la piel y es menos evidente clínicamente. Por lo tanto, se recomienda la obtención de imágenes preoperatorias con CT CAP, ya que estas lesiones no son adecuadas para un abordaje del GC y existe un mayor riesgo de diseminación locorregional en el momento del diagnóstico. La resonancia magnética de pelvis puede ayudar a delimitar el grado local de afectación.

Enfermedad de Paget de la vulva

Consulte a continuación la discusión sobre el manejo de la enfermedad de Paget de la vulva, incluidas las investigaciones preoperatorias.

Patología

Para obtener un resumen de los subtipos patológicos, consulte [Tabla 4](#).

Lesiones precursoras

Neoplasia intraepitelial vulvar asociada al VPH

Neoplasia asociada al VPH es el término utilizado en la quinta edición de la clasificación de tumores del tracto genital femenino de la OMS[49]. Los términos aceptables para describir la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) incluyen: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (VIN1 o LSIL); Alto grado

Tabla 4

Patología de las neoplasias malignas vulvares y sus lesiones precursoras.

Subtipo patológico	Lesión(es) precursora(s)
Carcinoma de células escamosas de vulva (VSCC)	Neoplasia intraepitelial vulvar asociada al VPH (VIN); neoplasia intraepitelial vulvar independiente del VPH (precursores dVIN y p53 de tipo salvaje) VIN asociada al VPH en algunos SCC
Carcinoma de glándula de Bartolino (escamoso carcinoma de células de transición (CCE), adenocarcinoma, carcinoma adenoide quístico o carcinoma de células de transición)	
Melanoma maligno vulvar	
Enfermedad de Paget invasiva (adenocarcinoma)	Enfermedad de Paget vulvar (EPV) (adnecarcinoma in situ)
Carcinoma de células basales	

lesión intraepitelial escamosa (VIN2 o HSIL); lesión intraepitelial escamosa de alto grado (VIN3 o HSIL); VIN2 o 3 de tipo habitual[50].

Los términos lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL) y lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) no se utilizan ampliamente en el Reino Unido y el uso de los términos alternativos VIN de bajo grado (o VIN 1) y VIN de alto grado puede ser utilizado, con una subcategorización de este último como VIN 2 o VIN 3. El VIN de alto grado se caracteriza por una atipia citológica que se extiende más allá del tercio medio del epitelio, generalmente acompañada de actividad mitótica y falta de maduración de las células escamosas con o sin asociación. estigmas de la infección por VPH como la coilocitosis.

Neoplasia intraepitelial vulvar independiente del VPH

La neoplasia intraepitelial vulvar, independiente del VPH, también descrita aceptablemente como VIN diferenciada (dVIN), es una lesión independiente del VPH que se observa a menudo en mujeres mayores con antecedentes de liquen escleroso. Se caracteriza por atipia de células basales y diferenciación anormal de queratinocitos. El VIN diferenciado generalmente se asocia con TP53 mutaciones.

Ha habido una mayor conciencia sobre p53 de tipo salvaje, precursores independientes del VPH de los carcinomas de células escamosas de vulva. La lesión intraepitelial vulvar exofítica diferenciada (DEVIL) y la acantosis vulvar con diferenciación alterada (VAAD) se caracterizan por crecimiento exofítico, arquitectura acantósica o verruciforme y ausencia de atipia nuclear significativa. [51]. Recientemente, ha habido una propuesta para combinar estas entidades bajo el término neoplasia intraepitelial vulvar acantósica verruciforme de tipo salvaje p53 independiente del VPH (HPV(i)p53wt) vaVIN[52]. Existe cierto apoyo para utilizar el término maduración aberrante vulvar (VAM) como término general para las lesiones que surgen en la dermatitis liquenoides y carecen de la atipia necesaria para diagnosticar dVIN. Estas lesiones tienen un riesgo no cuantificable de dVIN posterior.[53].

Inmunohistoquímica auxiliar en la neoplasia intraepitelial vulvar.

Aunque la distinción entre VIN asociado al VPH e independiente del VPH suele ser sencilla, puede existir una superposición morfológica entre los dos.[54,55]y crear dificultad diagnóstica.

La inmunohistoquímica para p16, un inhibidor de la quinasa dependiente de ciclina que se acumula en la infección por VPH transformante, es obligatoria en todas las biopsias índice con un diagnóstico de VIN. La tinción con bloqueo positivo es un marcador sustituto de la etiología del VPH y permite una distinción precisa entre VIN asociada e independiente del VPH.

Se ha descrito una tinción intensa y difusa de p53 de la capa basal con extensión suprabasilar en ~85 % de los casos de dVIN.[56]También se ha descrito pérdida completa de tinción (patrón nulo).[57]. Por el contrario, la tinción de p53 normal (tipo salvaje) se identifica como tinción de intensidad variable. Los diferentes patrones pueden ser difíciles de interpretar en muestras de biopsia pequeñas donde no se dispone de epitelio "normal" para su evaluación. Se recomienda la tinción de p53 para todos los casos de VIN, especialmente cuando p16 muestra una tinción sin bloqueo (mosaico).

Se ha descrito la utilidad de la inmunohistoquímica de CK17 en el diagnóstico de dVIN, con una expresión fuerte y difusa que favorece a dVIN sobre

uVIN y liquen simple crónico[58].

Patología del carcinoma de células escamosas.

Tipos de carcinomas de células escamosas

Los carcinomas invasivos de células escamosas constituyen el 90 % de los cánceres de vulva. Existen dos vías patogénicas que se correlacionan con las lesiones precursoras: una vía asociada al VPH que se asocia con una edad más temprana, infección por VPH y tabaquismo, y una vía mutada en p53 independiente del VPH que se asocia con una edad de inicio más avanzada y liquen escleroso. Cada vez hay más conciencia sobre una vía de tipo salvaje p53 independiente del VPH que a menudo se asocia con carcinomas verrugosos.

Características macroscópicas de importancia.

La documentación del tamaño de la muestra permite la correlación entre las apariencias clínicas de la muestra. La medición del tumor y la distancia desde los márgenes de resección es importante, ya que el tamaño se incluye en la estadificación FIGO y TNM.[59–61].

Características microscópicas de importancia.

*Calificación.*Los carcinomas escamosos de vulva ya no se clasifican[60]. Esto se debe a que el estado del VPH tiene mucha más importancia pronóstica que el grado. No existe un sistema de clasificación acordado para el adenocarcinoma de vulva.

*Profundidad de la invasión.*Este es un factor pronóstico independiente que, junto con el tamaño del tumor, ayuda a distinguir entre los tumores en estadio IA y IB de FIGO. Se recomienda consultar el conjunto de datos sobre cáncer de vulva del Royal College of Pathologists para obtener más detalles.[60]. En el sistema de estadificación FIGO actualizado de 2021 hubo una recomendación para cambiar la forma en que se mide la profundidad de la invasión. La profundidad de la invasión ahora "se mide desde la membrana basal de la cresta rete displásica, adyacente, libre de tumores y más profunda (o la rete peg displásica más cercana) hasta el punto más profundo de invasión". Este método se asocia con una menor variación interobservador y los primeros datos retrospectivos sugieren que la reducción de estadificación que se produjo como resultado de las nuevas pautas de medición no se asoció con una mayor recurrencia ganglionar.[62,63]. Esto se ha implementado en el Reino Unido desde enero de 2022. Otros grupos de directrices, incluido ESGO, no han adoptado el sistema FIGO 2021 actualizado, debido a preocupaciones sobre la baja calidad y la escasez de evidencia para guiar las decisiones clínicas sobre la estadificación ganglionar.[64]. Ver<https://www.rcpath.org/G070-Dataset-for-histopathological-reporting-of-vulval-carcinomas.pdf>.

*Invasión linfovascular y/o perineural (PNI).*Ambos factores están asociados con un mayor riesgo de recurrencia. La presencia de células malignas en las capas de la vaina nerviosa se asocia con un peor pronóstico[sesenta y cinco].

*Liquidación de márgenes.*Esto se analiza a continuación.

*Enfermedad preneoplásica y no neoplásica.*La presencia de liquen escleroso y/o VIN diferenciada en los márgenes de escisión se asocia con un mayor riesgo de recurrencia local.[66,67].

*Estado p16.*Cada vez se reconoce más que los carcinomas escamosos asociados al VPH tienen mejores resultados que los cánceres independientes del VPH. La tinción con bloqueo positivo de p16 mediante inmunohistoquímica es un marcador sustituto de la etiología del VPH y la tinción con p16 se recomienda en todos los carcinomas de células escamosas de vulva.[68,69]. Se recomienda encarecidamente la documentación del estado del VPH del tumor (ya sea asociado al VPH o independiente del VPH).[49].

Desparramar

Metástasis en los ganglios linfáticos

Se debe registrar el número de ganglios linfáticos afectados, el tamaño del depósito metastásico más grande y la presencia o ausencia de diseminación extracapsular. Se ha demostrado que los depósitos ganglionares de más de 2 mm de tamaño se correlacionan con una peor supervivencia. En los ganglios centinela, es importante documentar el tamaño exacto de las metástasis ganglionares (incluida la presencia de células tumorales aisladas), ya que esto tendrá una influencia directa en las opciones de tratamiento posteriores.[70,71].

Ganglios linfáticos centinela (GCS)

Un ganglio centinela se puede definir como cualquier ganglio linfático que recibe drenaje directamente del tumor primario. Las indicaciones y pruebas de la biopsia del ganglio linfático centinela se analizan a continuación.[72]. La sección intraoperatoria congelada de los ganglios linfáticos puede provocar pérdida de tejido y, por lo tanto, se recomienda el examen del tejido incluido en parafina. Se toman muestras de todo el tejido ganglionar. La técnica se describe en detalle en el documento de la Asociación Británica de Patólogos Ginecológicos sobre protocolos para el procesamiento de ganglios linfáticos centinela. (<https://www.thebagp.org/download/bagp-sentinel-node-protocol/>)[60].

Definiciones de afectación ganglionar. El tamaño de las metástasis en el ganglio linfático afecta el estadio. Estos se definen según los de la estadificación cervical de la FIGO.[73]:

Macrometástasis: >2 mm pN1;

Micrometástasis: >0,2 mm a ≤2 mm pN1 mi;

ITC – células tumorales aisladas – grupos microscópicos y células individuales ≤0,2 mm pNO(+).

El manejo macroscópico del SLN es importante. Se deben examinar los ganglios linfáticos y la grasa adherente. Los ganglios linfáticos de hasta 2 mm están incrustados enteros. Se cortan los ganglios linfáticos de 2 a 4 mm de tamaño y se presentan ambas mitades. Los nodos que tengan 4 mm o más en su dimensión más grande deben cortarse a intervalos de 2 mm. La representación esquemática está disponible en el documento de la Asociación Británica de Patólogos Ginecológicos sobre protocolos para el procesamiento de ganglios linfáticos centinela. (<https://www.thebagp.org/download/bagp-sentinel-node-protocol/>) Se debe mantener un índice de bloque.

Justificación de la ultraestadificación. Cuando la tinción inicial con H&E del GC no identifica enfermedad metastásica, se debe realizar una evaluación patológica mejorada o una ultraestadificación. La tasa de falsos negativos del examen de un solo portaobjetos H&E oscila entre el 5 y el 58,3 %.[74], la cifra más alta se debe a la detección adicional de micrometástasis con ultraestadificación[75].

El protocolo recomendado implica cortar cuatro secciones a 200 μm intervalos a través del bloque y teñir una sección cada una con H&E y tinción con pancitocqueratina (anticuerpo AE1/AE3)[76]. Se conservan dos secciones adicionales en cada nivel en caso de que haya un problema con la tinción H&E o IHC. Este intervalo debería garantizar que se identifique un gran porcentaje de micrometástasis.

Diseminación extracapsular

La extensión del tumor fuera del ganglio linfático es un predictor independiente de peor supervivencia y está incluida en los sistemas de estadificación FIGO y TNM.[61].

Patología de la enfermedad de Paget vulvar y adenocarcinoma invasivo de vulva.

La enfermedad de Paget vulvar (EPV) es un adenocarcinoma intraepitelial poco común que surge con mayor frecuencia en la vulva, generalmente en mujeres caucásicas posmenopáusicas. La mayoría de las lesiones surgen de una célula madre epidérmica pluripotente dentro de la epidermis interfoliolar o unidad foliculoapocrina-sebacosa. Ocasionalmente se origina en un adenocarcinoma de apéndice cutáneo subyacente o en un carcinoma de región anorrectal o urotelial.

Se ve el origen. En la mayoría de los casos, la enfermedad se limita al epitelio, pero hasta en un 20% de los casos hay invasión del estroma subyacente. El riesgo de progresión a enfermedad invasiva o metástasis después del tratamiento para VPD no invasiva es bajo[77].

La lesión se caracteriza por una lesión eczematoide eritematosa, dolorosa y aparentemente bien delimitada, generalmente en los labios mayores. Histológicamente existe una población de células grandes y redondas con citoplasma pálido y núcleos con nucléolos prominentes distribuidos por todo el epitelio como células individuales o en racimos. Las células tumorales expresan citoqueratina 7, antígeno carcinoembrionario y marcador de células apocrinas GCDPF15, lo que puede ayudar a distinguir la VPD de otras neoplasias intraepidérmicas como el melanoma maligno in situ y la VIN. Los bordes de las lesiones observadas clínicamente se correlacionan mal con la extensión histológica de la enfermedad, lo que puede explicar la alta tasa de recurrencia después de la cirugía primaria.

Los datos sobre la patogénesis de la VPD son limitados. Los receptores de andrógenos pueden detectarse en >50 % de los casos de EPV y representan un objetivo terapéutico potencial. La sobreexpresión de HER2/neu (ERBB2) está presente en al menos un tercio de las lesiones de VPD. La positividad de HER2 puede conferir un peor pronóstico con respecto a la invasión, la recurrencia y la metástasis ganglionar, pero se necesitan más estudios para establecer la importancia biológica precisa de este marcador.[78].

Patología del melanoma vulvar.

El melanoma vulvar primario es poco común en comparación con aquellos en sitios expuestos a la luz ultravioleta (con una proporción de piel expuesta al sol y melanoma de vulva de 71:1) y generalmente se diagnostica a una edad más avanzada. Hasta el 40 % de las mujeres presentan metástasis regionales o a distancia. En comparación con otros melanomas cutáneos y mucosos no ginecológicos, el pronóstico es relativamente malo (la supervivencia a cinco años es del 58 % para el melanoma vulvar, frente a hasta el 81 % para la enfermedad cutánea). Las lesiones suelen ser asimétricas, con bordes irregulares y pigmentación desigual y puede haber ulceración superficial. Hasta un 25 % puede ser amelanótico. Los factores pronósticos adversos son estadio clínico avanzado, espesor de Breslow mayor a 1 mm, fase de crecimiento vertical, ulceración e índice mitótico mayor a 1 por mm.2. Las lesiones microsatélites y la invasión perineural se asocian con una mayor recurrencia local[79,80].

La comprensión de las alteraciones moleculares del melanoma ha llevado a la ampliación de las opciones de tratamiento y a una mayor supervivencia. El melanoma vulvovaginal parece ser diferente tanto del melanoma cutáneo como de los de otros sitios mucosos. Las mutaciones BRAF están presentes en el 26 % de los melanomas vulvovaginales, menos que en otros sitios, mientras que las mutaciones cKIT se encuentran en el 22 % de los melanomas vulvovaginales en comparación con el 8,8 % en otros melanomas mucosos. PD-L1 (56 %) y PD1 (75 %) se encuentran entre los marcadores expresados con más frecuencia, lo que destaca el uso potencial de la inmunoterapia dirigida a esta vía.[81].

Tratamiento de la enfermedad primaria.*Cirugía**Gestión del sitio primario.*

Carcinoma de células escamosas de vulva (VSCC). La cirugía con intención curativa es la base del tratamiento de todos los carcinomas de vulva localmente limitados. En los tumores en estadio IV de la FIGO, es poco probable que la cirugía radical sea apropiada y la cirugía se limita a la paliación de los síntomas. Para obtener detalles sobre el sistema de estadificación FIGO, consulte [Tabla 5](#) [61]. Para recomendaciones de tratamiento quirúrgico ver [Tabla 6](#) y [Figura 2](#).

El tratamiento moderno del cáncer de vulva viene dictado por el tamaño y la localización del cáncer y se individualiza para cada paciente. Históricamente, estos tumores se manejaban mediante escisión radical en bloque de toda la vulva y el IFLN, pero la evidencia no demostró ningún beneficio para esta técnica sobre la escisión local radical, con incisiones separadas para la ingle.

Tabla 5
Adaptado del sistema de estadificación revisado de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO 2021)[85].

Escenario	Descripción
Etapa I	Tumor confinado a la vulva
Estadio IA	Lesiones ≤2 cm de tamaño, confinado a la vulva o perineo y con invasión estromal ≤1 milímetro. Sin metástasis ganglionares
Estadio IB	Lesiones >2 cm de tamaño o con invasión estromal >1 mm confinado a la vulva o perineo. Sin metástasis ganglionares
Etapa II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de la uretra; 1/3 inferior de la vagina; ano) con nodos negativos
Escenario III	Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de uretra; 1/3 inferior de vagina; ano), o con cualquier número de tumores regionales positivos (inguino-femorales) ganglios linfáticos
Escenario IIIA	Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (1/3 inferior de la uretra; 1/3 inferior de la vagina; ano) o metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Metástasis en ganglios linfáticos regionales de 5 mm. >5mm
Escenario IIIB	
Escenario IIIC	Metástasis en ganglios linfáticos regionales con diseminación extracapsular
Escenario IV	Tumor de cualquier tamaño fijado al hueso, o metástasis fijas, ulceradas en ganglios linfáticos, o metástasis a distancia
	Tumor de cualquier tamaño fijado al hueso, o metástasis fijas, ulceradas en ganglios linfáticos, o metástasis a distancia
	Tumor de cualquier tamaño fijado al hueso, o metástasis fijas, ulceradas en ganglios linfáticos, o metástasis a distancia
	Tumor de cualquier tamaño fijado al hueso, o metástasis en ganglios linfáticos regionales fijos o ulcerados, o metástasis a distancia
Escenario IVA	Tumor de cualquier tamaño fijado al hueso, o metástasis en ganglios linfáticos regionales fijos o ulcerados.
Escenario IVB	Cualquier metástasis a distancia, incluidos los ganglios linfáticos pélvicos.

Tabla 6
Recomendaciones para el tratamiento quirúrgico del sitio primario de VSCC.

Recomendación	Grado de recomendación
La muestra de piel extirpada debe asegurarse de manera que permite una orientación precisa por parte del patólogo (p. ej., sutura marcadora y fijado con alfileres a un tablero de corcho).	Grado D
La escisión debe planificarse con aclaramiento macroscópico de tumor con el objetivo de lograr márgenes claros (R0) en la evaluación patológica.	Grado C
La radicalidad óptima (márgenes) de la escisión no está clara. Él Es aceptable (y a menudo deseable) limitar la radicalidad para preservar la estructura y la función (p. ej., preservación del clítoris, el ano y la uretra).	Grado D
Los márgenes de escisión deben extenderse superficialmente hasta incluir VIN diferenciado adyacente y/o liquen escleroso para reducir el riesgo de recurrencia local.	Grado D
La enfermedad multifocal discreta se puede tratar con escisión local amplia múltiple. La vulvotomía puede ser necesaria en aquellas personas con invasión multifocal que surge sobre un fondo de dermatosis vulvar.	Grado D
Si VSCC se extiende a los márgenes de escisión patológica, vuelva a la escisión es el tratamiento de elección.	Grado D
Algunos pacientes requieren acceso a técnicas reconstructivas. en el momento de la cirugía vulvar.	Grado D
Planificación preoperatoria conjunta con ginecológicos. Los cirujanos oncológicos y reconstructivos, incluido un examen bajo anestesia, deben considerarse para aquellos con lesiones grandes.	Grado D

Linfadenectomía, que es mucho menos mutilante para las mujeres y conlleva una tasa mucho menor de morbilidad y mortalidad.[82,83]. Las tasas de recurrencia en el puente cutáneo entre el ganglio linfático positivo y el tumor primario son bajas[82]La excepción a esto es en presencia de ganglios grandes y/o fijos donde la recurrencia en el puente cutáneo es mayor y aún puede ser útil la resección en bloque.[84].

El tratamiento debe planificarse cuidadosamente antes de la operación e, idealmente,

diagramas dibujados para el paciente para garantizar que se logre el consentimiento adecuado. Se debe advertir a los pacientes sobre los efectos sobre la función sexual después de la cirugía, especialmente si está afectada la zona del clítoris. Mostrar a los pacientes imágenes de los resultados de cirugías de pacientes anteriores puede ser útil para informar el proceso de consentimiento, como se hace comúnmente en el cáncer de mama.

El objetivo de la cirugía para el tumor primario es la extirpación del cáncer con eliminación de todos los márgenes microscópicos, incluido el margen profundo (R0). Históricamente, se recomendaba un margen macroscópico libre de tumor de 1 a 2 cm basándose en datos retrospectivos muy limitados. Estudios más recientes han demostrado que los márgenes deben estar libres de enfermedad, pero que no se requieren márgenes negativos grandes en pacientes con ganglios negativos tratados solo con cirugía.[86-90]. Otra serie contemporánea no mostró una asociación con el estado de los márgenes a menos que los márgenes fueran <2 milímetros [91]. Una revisión sistemática de los factores pronósticos del cáncer de vulva encontró una tasa de recurrencia local anual del 4 % y que los márgenes patológicos <8 mm no se asociaron con un mayor riesgo[92]. La recurrencia vulvar es más a menudo un nuevo tumor primario dentro de un área de cambio de campo, como lo indica la presencia de liquen escleroso o VIN en los márgenes. [67,93].

Los márgenes de escisión planificados deben marcarse con una regla y un rotulador antes de comenzar la cirugía. Se debe tener cuidado de que esté en estado natural, es decir, que el tejido no se estire antes de marcar. También se debe considerar las líneas Langer para lograr una curación y cosmética óptima. Para facilitar el examen patológico, la muestra de piel extirpada debe fijarse de manera que permita al patólogo una orientación precisa (p. ej., con una sutura marcadora y fijada con alfileres a un tablero de corcho).

En tumores que surgen en un contexto de dVIN o enfermedad de Paget, se debe considerar la posibilidad de extirpar toda el área anormal. Las tasas de recurrencia si los márgenes están involucrados con dVIN son altos [34,94]

VSCC en estadio IA. Los tumores pequeños se pueden tratar mediante escisión, asegurando que se logren márgenes alrededor del tumor primario, como se describió anteriormente. Para la mayoría de los tumores se puede lograr el cierre primario, pero para las lesiones posteriores o las lesiones laterales más grandes, se debe considerar la cirugía reconstructiva (descrita a continuación) para permitir que el defecto se cierre más fácilmente y se mantenga la función vaginal. Este es especialmente el caso de mujeres con recurrencia de VSCC, donde puede haber menos tejido disponible para el cierre.

VSCC en estadio IB. El manejo de estos está determinado por la localización del tumor. Si el tumor es lateral a la línea media, definido por el borde del tumor que se encuentra a más de 1 cm de las estructuras de la línea media, como la uretra, el clítoris y el ano, se debe realizar una escisión local radical amplia, que posteriormente se puede adaptar para una mejor aproximación de los tejidos y cosmesis. Si el tumor es *peri-clítoris*, puede ser necesaria una vulvotomía anterior o, si el tumor está cerca de la línea media, la cirugía a menudo implicará el lado contralateral de la vulva para garantizar que se logre un margen adecuado y que el defecto pueda cerrarse sin tensión. Se debe asesorar a los pacientes sobre el riesgo de perder la sensación del clítoris y el impacto en la función sexual. Cuando la lesión está cerca de la uretra, se debe considerar la posibilidad de extirpar los 1 a 2 cm distales de la uretra para lograr un margen adecuado, que generalmente no compromete la continencia urinaria.

Las lesiones en la parte posterior de la vulva se tratan mejor con una vulvotomía posterior, teniendo cuidado de garantizar que el esfínter anal no esté comprometido y que se pueda lograr un margen adecuado en el margen anal. Estas incisiones son difíciles de cerrar con cierre primario, por lo que se deben considerar técnicas reconstructivas y también puede ser necesaria la participación del equipo de cirugía rectal y estoma.

La enfermedad multifocal se puede tratar con escisiones locales amplias separadas. Se recomienda precaución en tumores grandes o aquellos que demuestran invasión multifocal que surgen en el contexto de una dermatosis vulvar donde se debe considerar la vulvotomía radical. Los principios de tal

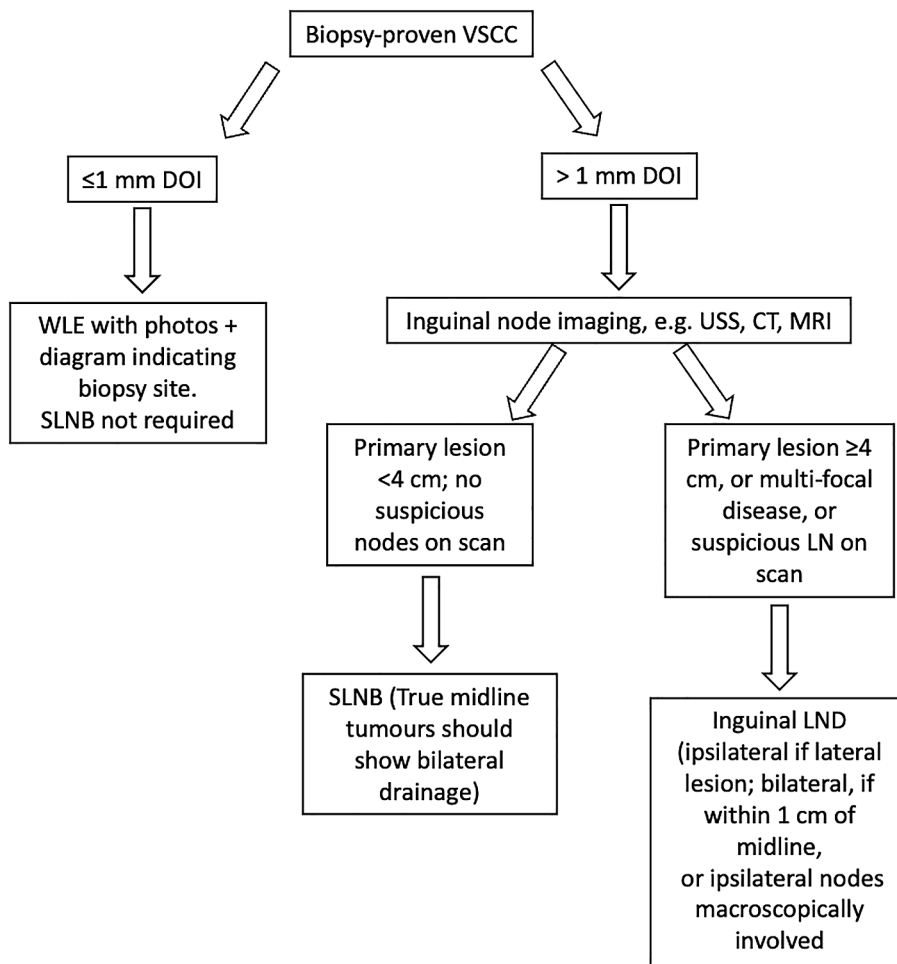


Figura 2. Manejo de la lesión primaria. VSCC = carcinoma de células escamosas de vulva; DOI = profundidad de la invasión; WLE = escisión local amplia; TC = tomografía computarizada; BSGC = biopsia del ganglio linfático centinela; IFLND = disección de ganglios linfáticos inguino-femorales.

La cirugía consiste en extirpar el tumor con márgenes microscópicamente libres (R0), que abarcan el clítoris, ambos lados de la vulva y el perineo. Para lograr esto, se secciona la vagina y se tiene cuidado para garantizar que los márgenes uretral y anal se tomen sin comprometer los esfínteres. Se desarrolla un plano desde el monte de Venus hasta el perineo a nivel de la fascia lata y se elimina la piel afectada.

Los principios de las reconstrucciones se consideran a continuación y pueden implicar un cierre primario o técnicas reconstructivas más complejas.[95]. Sin embargo, la curación por segunda intención, como se ha utilizado históricamente, puede lograr buenos resultados y puede ser apropiada en pacientes que no son aptos para intervenciones más complejas.

VSCC en estadio II. En estos tumores se mantienen los principios de adecuación de los márgenes quirúrgicos y se debe considerar la escisión de la uretra distal y la vagina. Cuando el tumor afecta el ano, se debe considerar el tratamiento primario con quimiorradiación definitiva en un esfuerzo por preservar la función. Alternativamente, la reducción de la estadificación con quimiorradiación de forma neoadyuvante puede permitir la escisión quirúrgica posterior sin pérdida de la continencia fecal (consulte las secciones pertinentes a continuación para obtener más detalles).[96-101]. Sin embargo, para algunas mujeres, la escisión quirúrgica puede requerir la formación de una colostomía, ya sea como medida temporal para ayudar a curar la herida después de técnicas reconstructivas o después de una cirugía para extirpar el ano y la parte inferior del recto.

VSCC en estadio III. El tratamiento del tumor primario es el mismo para estos que para las etapas anteriores; la extirpación de los ganglios linfáticos de la ingle se describe más adelante.

VSCC en estadio IV. La cirugía rara vez desempeña un papel en la enfermedad avanzada. Se pueden considerar procedimientos paliativos para aliviar el malestar, que de otro modo sería difícil de controlar. En casos de fístula del tumor a intestino o vejiga, se pueden considerar estomas disfuncionales y/o derivaciones urinarias o nefrostomías.

Manejo quirúrgico de otros cánceres de vulva.

El carcinoma no escamoso se puede clasificar en cuatro categorías principales:

- Carcinoma de glándula de Bartolino (puede ser escamoso, adenocarcinoma, carcinoma de células transicionales o carcinoma adenoide quístico);
- Adenocarcinomas derivados de la enfermedad de Paget no mamaria;
- Carcinoma de células basales;
- Melanoma maligno.

Para recomendaciones de tratamiento del cáncer no escamoso, consulte [Tabla 7](#).

Carcinoma de glándula de Bartolino. Estos tumores raros representan aproximadamente el 5 % de las neoplasias malignas vulvares. Hay menos de 300 casos en la literatura reportada.[102], por lo que la evidencia para el tratamiento se basa en series de casos o se extrapola del tratamiento de los cánceres escamosos de vulva.

Estos tumores surgen de las glándulas de Bartolino o de sus conductos y su clasificación se basa en los criterios de Honan. El tumor debe estar: en la posición correcta; profundamente en el labio mayor; tener piel suprayacente normal;

Tabla 7

Recomendaciones para el tratamiento de neoplasias malignas vulvares raras.

Recomendación	Grado de recomendación
carcinoma de bartolino Los pacientes con carcinoma de glándula de Bartolino pueden necesitar Se recomienda el tratamiento multimodal y la obtención de imágenes de cuerpo completo con CT CAP antes de la cirugía, ya que es más probable que la enfermedad se presente en una etapa avanzada.	Grado D
Carcinoma adenoide quístico de la vulva La escisión quirúrgica adecuada es clave para la supervivencia	Grado D
En pacientes con márgenes de resección afectados, el postoperatorio La radioterapia puede reducir el riesgo de recurrencia. Las metástasis a distancia parecen ser relativamente comunes y Los datos que respaldan las terapias sistémicas adyuvantes son muy limitados.	Grado D
Enfermedad de Paget vulvar Investigaciones para excluir una neoplasia maligna coexistente, por ejemplo, de mama, ginecológico, urológico y colorrectal, sólo se requieren si hay síntomas relacionados con otras neoplasias malignas.	Grado D
La cirugía debe tener como objetivo eliminar la enfermedad visible invasiva con márgenes macroscópicamente claros. La afectación microscópica de los márgenes es común y la nueva escisión puede no ser beneficiosa.	Grado C
Imiquimod puede ser beneficioso y reducir la necesidad de cirugía, si se excluye la enfermedad invasiva. La radioterapia o la terapia fotodinámica se han utilizado en VPD, pero la certeza de esta evidencia es muy baja y debe considerarse con precaución.	Grado C
Melanoma maligno vulvar Los pacientes deben ser tratados con la estrecha colaboración del MDT de gineco-oncología y melanoma. La cirugía debe apuntar a lograr una resección R0 (no enfermedad microscópica dentro <1 mm de márgenes) con la menor radicalidad.	Grado D
La disección del ganglio centinela puede ayudar a guiar el adyuvante inmunoterapia y debe considerarse después de discutirlo con el MDT de melanoma.	Grado D
La enfermedad ganglionar regional metastásica puede considerarse para la eliminación como tratamiento puede mejorar la calidad de vida, pero sin evidencia de beneficio en la supervivencia.	Grado D

y debería haber alguna glándula normal presente. Las glándulas y sus conductos se componen de varios tipos de células diferentes: el epitelio de revestimiento cambia de escamoso estratificado en la superficie vulvar a epitelio de transición en los conductos terminales. Por lo tanto, puede haber una variedad de tipos histológicos de carcinomas de glándula de Bartolino que incluyen: adenocarcinoma; carcinoma escamoso; carcinoma de células transicionales y carcinoma adenoide quístico (ver más abajo).

Debido a que los tumores se desarrollan profundamente en la vulva, el tratamiento quirúrgico implica una disección extensa en la fosa isquiorrectal y potencialmente en el esfínter anal. La cirugía puede requerir reconstrucción plástica. No existen datos actuales sobre el uso de la biopsia del ganglio centinela, por lo que se recomienda la linfadenectomía inguinofemoral para el tratamiento de las ingles.

El carcinoma de glándula de Bartolino se asocia más comúnmente con enfermedad metastásica en el momento de la presentación; en una serie de casos reciente, el 60 % se presenta con enfermedad en estadio III/IV.[103]. Debido a limitaciones anatómicas, los pacientes pueden requerir múltiples modalidades de tratamiento o considerar la quimiorradioterapia primaria. Al igual que con otros VSCC, se debe realizar una TC de estadificación antes de planificar el tratamiento (consulte más arriba para obtener más detalles).

El tratamiento se basa en la experiencia previa de carcinomas vulvares más comunes y en series de casos, en lugar de datos de ensayos controlados aleatorios. Una revisión de 14 casos, de 1955 a 1980, recomendó el tratamiento mediante vulvectomía radical y linfadenectomía inguinal-femoral (IFLND), similar a otros carcinomas vulvares.[104]. Otra serie de 36 pacientes se basó en 30 años de experiencia clínica.[105]. Nueve pacientes tenían enfermedad en estadio I, 14 en estadio II, diez en estadio III y dos en estadio IV. La tasa de supervivencia a cinco años fue del 84 %. El tratamiento recomendado fue local amplio.

escisión, con IFLND ipsilateral y, cuando esté indicado, radioterapia a los ganglios linfáticos vulvares y regionales. La radioterapia postoperatoria redujo la tasa de recurrencia local del 27 % al 7 %. Consulte a continuación la discusión sobre las opciones de tratamiento adyuvante recomendadas.

Carcinoma adenoide quístico de la vulva

Fondo.El carcinoma adenoide quístico de la vulva es un tumor muy raro que surge de las glándulas de Bartolino y Skene. Se encuentra más comúnmente en las glándulas salivales. No existen ECA que orienten el manejo y el tratamiento se basa en informes y series de casos. Las pacientes con carcinoma adenoide quístico de vulva deben ser remitidas a un especialista en MDT.

El carcinoma adenoide quístico representa aproximadamente el 10 % de todas las neoplasias malignas de la glándula de Bartholin, mientras que el carcinoma de la glándula de Bartholin es responsable del 0,1 al 5,0 % de todos los carcinomas vulvares y del 0,001 % de las neoplasias malignas femeninas. La edad media en el momento del diagnóstico es 49 años (rango 25-80 años) [106].

Características patológicas.Histológicamente, el carcinoma adenoide quístico se compone típicamente de islas redondeadas de células epiteliales malignas uniformes con un patrón cribriform.[107]. Los carcinomas adenoides quísticos puros de la vulva parecen no estar relacionados con la infección por VPH[108]. Un estudio reciente mostró reordenamientos del gen NFIB en seis de nueve carcinomas adenoides quísticos vulvares, y dos mostraron un patrón de fusión MYB-NFIB.[109].

Desparramar.Los carcinomas adenoides quísticos de la vulva suelen ser tumores de crecimiento lento. Tienen propensión a la invasión perineural, lo que puede explicar síntomas de picazón o ardor.[110]. La propagación a los ganglios linfáticos es menos común que los tipos más comunes de cáncer de vulva. [111]. Hay una tendencia a la recurrencia local y la diseminación metastásica a distancia. El sitio más común de metástasis a distancia es los pulmones, sin embargo, también se han informado metástasis en huesos, hígado y cerebro. [112].

Características clínicas.Los síntomas del carcinoma adenoide quístico suelen ser los de un bulto vulvar en la parte posterior de la vulva, que puede sangrar. Otros síntomas incluyen dolor, dispareunia, prurito y secreción de un absceso.[106]. La piel suprayacente puede estar intacta o ulcerada.[110]. Debido a su rareza y similitud clínica inicial con los quistes benignos, puede diagnosticarse erróneamente, incluso como endometriosis, lo que provoca retrasos en el tratamiento.[113,114]. En una serie, a siete de 14 pacientes menores de 42 años se les diagnosticaron tumores vulvares adenoides quísticos asociados con el embarazo.[115].

Tratamiento.No existe consenso sobre el tratamiento quirúrgico óptimo, aunque la piedra angular del tratamiento es la extirpación quirúrgica completa. [112]. Se han informado escisión local amplia y vulvectomía radical, con o sin extirpación de ganglios linfáticos, con recurrencia en el 68,9 % para la escisión local amplia, en comparación con el 42,9 % para la vulvectomía radical. [116]. Aunque la vulvectomía radical puede reducir la recurrencia local en comparación con procedimientos más simples, no tiene impacto en las tasas de metástasis a distancia.[110].

Para pacientes con márgenes de resección positivos, la radioterapia adyuvante puede reducir la incidencia de recurrencia local[115,117]. Una revisión de la literatura identificó 16 pacientes que recibieron radioterapia adyuvante; de los diez pacientes con márgenes de resección positivos, ninguno tuvo una recurrencia local, pero seis desarrollaron metástasis a distancia[110]. Hay menos informes de radioterapia primaria o quimiorradioterapia, aunque un informe de caso de una paciente que desarrolló múltiples recurrencias locales y a distancia, en quien la radioterapia logró un control local completo, concluyó que el carcinoma adenoide quístico de la vulva es radiosensible.[118]. Una revisión retrospectiva de diez pacientes con carcinoma primario de glándula de Bartolino, incluidos dos con carcinoma adenoide quístico, tratados con radioterapia o quimiorradioterapia con cisplatino, informó tasas de supervivencia a tres y cinco años o 71,5 % y 66 %, respectivamente[119].

Debido a la rareza del carcinoma adenoide quístico de la vulva, faltan datos de ensayos clínicos sobre terapia paliativa sistémica contra el cáncer. Hay informes de: enfermedad estable después de ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino en un paciente con metástasis pulmonares[116];

enfermedad estable después de doxorubicina y cisplatino en un paciente con metástasis pulmonares; enfermedad estable en un paciente que recibió tamoxifeno [110]; y enfermedad progresiva en otro paciente que recibió ciclofosfamida, doxorubicina y cisplatino, e ifosfamida como agente único para la enfermedad recurrente [120]. Más recientemente, un estudio de fase 2 del inhibidor multitirosina quinasa dicitinib en 34 pacientes evaluables con carcinoma adenóide quístico recurrente o metastásico mostró una tasa de respuesta parcial del 6 % y el 65 % tenía la enfermedad estable durante más de cuatro meses. El sesenta y tres por ciento de los pacientes presentó toxicidad de grado 3-4, principalmente fatiga y anorexia, y el 94 % requirió modificación de la dosis. [121]. Se requieren más estudios.

Pronóstico. El intervalo libre de progresión y la supervivencia global se informan como 47 % y 71 % a cinco años; 38 % y 50 % a los 10 años [115].

Carcinoma de células basales. Los carcinomas de células basales (CBC) son raros (~5% de los cánceres de vulva), normalmente se comportan de manera localmente invasiva y solo metastatizan a los ganglios linfáticos si son muy grandes e invasivos. [122]. Se recomienda la escisión local, con aclaramiento macroscópico; la recurrencia se asocia con márgenes comprometidos. La cirugía debe realizarse con el objetivo de lograr márgenes libres de enfermedad microscópica (R0). En una serie retrospectiva de 45 pacientes, la edad media de presentación fue 76 años y la mayoría murió por otras causas. [122]. No se recomienda la cirugía de los ganglios inguinales a menos que exista evidencia clínica de enfermedad ganglionar.

Para pacientes con múltiples carcinomas de células basales (p. ej., en el síndrome de Gorlin), el tratamiento quirúrgico debe tener en cuenta los síntomas y la carga tumoral y realizarse en conjunto con dermatología y cirugía plástica.

Enfermedad de Paget vulvar. La enfermedad de Paget vulvar (EPV) es una enfermedad rara con solo unas pocas series de casos presentadas en la literatura. El VPD invasivo representa entre el 1 y el 2 % de todos los cánceres de vulva. Sin embargo, la literatura diferencia muy mal la VPD no invasiva, la VPD invasiva, el adenocarcinoma vulvar y la VPD con malignidad subyacente, por lo que la incidencia proporcional es difícil de estimar. La VPD puede ser asintomática o presentarse con picazón, ardor e irritación. La VPD clásicamente se presenta como una placa eritematosa con descamación blanca, denominada "descamación en forma de torta". Sin embargo, puede presentarse con una variedad de colores con nódulos o enfermedades similares a placas en el momento de la presentación.

Los pacientes con EPV pueden tener un mayor riesgo de una enfermedad maligna subyacente y un estudio estimó una relación de incidencia estandarizada de 1,39 (IC del 95 %: 1,11 a 1,73). [123]. Los riesgos son menores que con la enfermedad de Paget mamaria y algo inciertos debido a la falta de estandarización de la edad en los estudios y a si un adenocarcinoma anogenital invasivo subyacente se considera una neoplasia maligna asociada o no. Sin embargo, se han informado cánceres urológicos, colorrectales, uterinos y de mama subyacentes. En un estudio longitudinal de 89 pacientes con EPV, a 41 (46,1 %) se les diagnosticaron 53 cánceres sincrónicos o metacrónicos y siete (7,9 %) tenían cáncer de vulva invasivo con ≥ 1 mm de profundidad de invasión [124]. Por lo tanto, en el momento del diagnóstico se recomiendan cistoscopia, colonoscopia, histeroscopia, tomografía computarizada y examen mamario. [125]. Sin embargo, datos más recientes del registro de patología holandés sugieren que la detección rutinaria de neoplasias malignas secundarias podría omitirse de manera segura en aquellos pacientes con EPV cutánea primaria según lo definido por inmunohistoquímica. [126].

El tratamiento de la VPD consiste principalmente en cirugía. ±Linfadenectomía, si hay evidencia de ≥ 1 mm de profundidad de invasión [127]. La revisión Cochrane actualizada sobre el tratamiento de la EPV en 2019 señaló que había una ausencia de evidencia en el tratamiento de la EPV y que se requerían estudios de buena calidad. [127]. La VPD recurrente es común (60-70 %) y es tan frecuente en aquellos con márgenes microscópicamente claros en comparación con aquellos con márgenes comprometidos. [128]. Es posible que una escisión adicional no reduzca el riesgo de recurrencia y se deben considerar seriamente alternativas, incluido el imiquimod o la espera vigilante, si se excluye la invasión. No existen datos sobre la seguridad o eficacia de la biopsia del ganglio centinela en la EPV con evidencia de invasión. ≥ 1 mm y actualmente se recomendaría linfadenectomía, ya sea ipsilateral o bilateral, según la posición.

Varios estudios pequeños no aleatorios han analizado el efecto

de imiquimod en VPD no invasivo y demostró buenas tasas de respuesta. Estos se resumieron en un artículo de revisión que concluyó que el imiquimod parecía ser eficaz. [77]. Sin embargo, también observaron que los esquemas de tratamiento difieren mucho entre los estudios y existe un riesgo significativo de sesgo de publicación. En los estudios incluidos en su revisión narrativa, 64 mujeres con EPV fueron tratadas con crema de imiquimod. Se informó que ocho mujeres tenían enfermedad residual después del tratamiento y 43 (67 %) tuvieron una respuesta completa, y otras 13 (21 %) tuvieron una respuesta parcial. [77]. Otra revisión sistemática de imiquimod en VPD identificó informes de casos y evidencia de series de casos de 63 pacientes. [129]. La tasa de recurrencia para aquellas con una respuesta completa (dos de 35 mujeres (5,7%)) fue un orden de magnitud menor que en los estudios de cirugía, cuando los márgenes quirúrgicos estaban claros. En el ensayo Paget, un estudio clínico observacional prospectivo multicéntrico de los Países Bajos [130], 24 mujeres con EPV fueron tratadas con imiquimod al 5 % cada 3 semanas durante 16 semanas. La mayoría (83 %) respondió al tratamiento al final del curso, y más de la mitad (52 %) tuvo una respuesta completa. Los efectos secundarios de fatiga (67–71 %) y dolor de cabeza (17–46 %) fueron comunes y un tercio de los pacientes redujo el tratamiento a dos veces por semana y 3/24 lo suspendieron. De los 12 pacientes con una respuesta completa, dos recayeron con 12 meses de tratamiento y, en general, seis pacientes tuvieron recurrencia después de una mediana de 31 meses (14 a 46 meses). Si bien las tasas de respuesta de estos pequeños estudios son alentadoras, los datos deben interpretarse con cautela ya que los períodos de seguimiento en los estudios disponibles son cortos, los efectos secundarios comunes y las tasas de recurrencia no se basaron en el estándar de oro de la histología.

Pequeñas series de casos han examinado el uso de radioterapia y terapia fotodinámica para el tratamiento de la EPV. Las respuestas clínicas se han informado y se resumen en una revisión narrativa. [77]. Sin embargo, la certeza de la evidencia es muy baja y el riesgo de sesgo de información es muy alto. En pacientes con enfermedad de Paget extramamaria refractaria o incapaz de tolerar imiquimod, un estudio observacional en tres mujeres (dos con VPD) de una mezcla 1:1 de fluorouracilo al 5 %, crema y calcipotrieno al 0,005 %, crema demostró paliación en los tres pacientes y respuesta histológica en dos, aunque no respuestas completas. [131].

Al igual que con el melanoma in situ, el riesgo de recurrencia o desarrollo de enfermedad invasiva es alto (~70 % en una serie [128]y, ante la falta de datos para guiar las recomendaciones, se sugiere un seguimiento a largo plazo en una clínica especializada en enfermedades vulvares premalignas. [132].

Melanoma maligno. El melanoma maligno es la segunda neoplasia maligna vulvar más común después del carcinoma de células escamosas y representa entre el 7 y el 10 % de todos los cánceres vulvares. Las tasas de recaída son altas y se correlacionan con la profundidad de la invasión (espesor de Breslow) [133]. Cuarenta y cuatro pacientes del suroeste de Inglaterra, con una edad media de 71 años, tuvieron una mediana de supervivencia general de 32,5 meses (IC del 95 %: 17,8 a 46,5 meses) y una mediana de supervivencia libre de recurrencia de 12,6 meses (IC del 95 %: 7,7 a 46,5 meses). 17,4 meses) [134]. En un estudio internacional sobre el cáncer de vulva, VULvar CANcer, participaron 100 centros internacionales [135]. De las 1.727 pacientes incluidas, 42 fueron diagnosticadas de melanoma vulvar (2,4%). Durante un período medio de seguimiento de 44,1 meses, la tasa de recurrencia fue del 50 %. La supervivencia global media de los melanomas vulvares fue de 45,9 \pm 4 meses y la tasa de supervivencia global a 5 años fue del 78,6 %. El tamaño del tumor fue el único factor pronóstico significativo para la recurrencia local (P = 0,003). La anchura de los márgenes de resección, la tasa de linfadenectomía o el tratamiento adyuvante no se asociaron con la recurrencia ni con la supervivencia general. La recurrencia a distancia se relacionó con el sistema de estadificación del American Joint Committee on Cancer (AJCC), que incluye factores pronósticos importantes para el melanoma cutáneo (incluido el grosor del tumor, la ulceración del tumor, el estado de los ganglios linfáticos regionales, el sitio de la metástasis a distancia y la lactato deshidrogenasa sérica). Una edad más joven se asoció con una mejor supervivencia general (P < 0,001). Las recomendaciones de tratamiento del melanoma vulvar están cubiertas por la reciente Guía completa sobre melanoma de la mucosa anourogenital, que debe consultarse para obtener evidencia y recomendaciones más detalladas. [1].

Todo melanoma vulvar debe ser discutido tanto en el MDT especialista en ginecología como en el MDT de melanoma. Debería haber apropiada

vías para permitir una comunicación efectiva entre los equipos, particularmente con respecto a la posible asignación de pruebas.

Actualmente no hay evidencia de que la supervivencia del melanoma ginecológico haya mejorado en los últimos 40 años.[136]. Sin embargo, nuevos agentes de inmunoterapia están empezando a mostrar una mejor supervivencia en los melanomas cutáneos y deben considerarse. Por lo tanto, las pacientes deben someterse al menos a pruebas para detectar mutaciones en c-KIT y BRAF, aunque son poco frecuentes en los melanomas vulvovaginales.[33,137].

No se ha demostrado que la linfadenectomía/disección de ganglios linfáticos inguino-femoral (IFLND) mejore la supervivencia. La SLNB se ha utilizado en el melanoma vulvar y puede influir en las opciones de tratamiento. Una guía reciente del NICE sugiere un papel de la inmunoterapia (Nivolumab) para mejorar la supervivencia libre de recurrencia en pacientes con melanoma con ganglios positivos resecaados quirúrgicamente[138]. Se puede considerar la resección quirúrgica de los ganglios regionales afectados para paliar y mejorar la calidad de vida, aunque la cirugía de los ganglios inguinales no está exenta de morbilidad significativa.[139].

El manejo quirúrgico debe consistir en una escisión local amplia para lograr márgenes libres de enfermedad microscópica mediante >1 mm (R0) de la forma menos radical. No hay evidencia de que una cirugía más radical sea beneficiosa [135]. Si los márgenes están microscópicamente afectados (R1), normalmente se recomienda una cirugía de rescate adicional. Si esto no es posible o se rechaza, las opciones incluyen:

- Observar y esperar, tratando las recurrencias según se identifiquen y sean apropiadas en el momento;
- Radioterapia adyuvante con el objetivo de reducir la recurrencia local;
- Terapia sistémica.

Cuando corresponda, se debe alentar a los pacientes a participar en ensayos clínicos.

Manejo de los ganglios linfáticos inguinales.

Fondo. Para recomendaciones para el tratamiento de los ganglios linfáticos inguinales y pélvicos, consulte **Tabla 8**. Al igual que los carcinomas de células escamosas en otros sitios, la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos en el VSCC tiene una importancia pronóstica crucial.[140,141]. La estadificación de la FIGO se actualizó en 2009 para reflejar el impacto del tamaño y la cantidad de metástasis en los ganglios linfáticos en el resultado.[142]. Se han recomendado modalidades de imágenes que incluyen ultrasonido, resonancia magnética y TC/PET-CT para la estadificación preoperatoria, pero tanto la sensibilidad como la especificidad de estas técnicas siguen siendo subóptimas. [142,143]. A la luz de la escasa supervivencia asociada con la recurrencia de los ganglios inguinales, la cirugía ha conservado su papel central en la detección de metástasis en los ganglios linfáticos. Los estudios anatómicos han demostrado

Tabla 8
Recomendaciones para el manejo del IFLN.

Recomendación	Grado de recomendación
Se requiere tratamiento en la(s) ingle(s) donde la profundidad de el tumor primario es >1 mm (>FIGO IA; pT1a) La biopsia del ganglio linfático centinela (BSGC) es el tratamiento de elección para pequeños (<4 cm), tumores unifocales sin evidencia clínica o radiológica de metástasis en los ganglios linfáticos en el momento de la presentación, siempre que sea posible una inyección y un análisis patológico representativos, y el tumor no afecte la uretra, la vagina o el ano. >4 cm y/o enfermedad multifocal,	Grado C Grado B
Se recomienda la linfadenectomía inguino-femoral (IFLND) mediante incisiones separadas en la ingle.	Grado C
La IFLND debe incluir la extirpación de los ganglios femorales profundos. La preservación de la vena safena puede reducir el riesgo de complicaciones postoperatorias y se recomienda cuando sea posible	Grado D Grado D
Los pacientes con enfermedad avanzada o recurrente requieren El manejo individualizado y multimodal y la elección y el orden óptimos de las modalidades de tratamiento deben decidirse dentro del equipo multidisciplinario.	Opinión experta (✓)

Drenaje linfático reproducible con flujo linfático de posterior a anterior. Los linfáticos no cruzan los pliegues labio-cruales sino que se decusan en el monte de Venus.[144]. La diseminación del tumor en los vasos linfáticos es embólica en la enfermedad en etapa temprana, y los tumores de la "línea media" tienen el potencial de drenar a ambos campos de la ingle. La tasa consistentemente baja (<1%) riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos para tumores de ≤1 mm de profundidad de invasión[145] significa que para este grupo limitado, se puede omitir con seguridad la evaluación quirúrgica de los ganglios inguinales. IFLND también debe omitirse para los subtipos de células basales y verrugosos. Para recomendaciones sobre el manejo de los ganglios linfáticos y el diagrama de flujo del manejo inicial, consulte **Tabla 8**, **Tabla 9**, **Tabla 10** y **Figura 2**.

La IFLND formal se asocia con altas tasas de complicaciones, incluida la rotura de heridas y el linfedema.[75]. La SLNB debe ser el estándar de atención, cuando esté indicada, ya que es precisa y se asocia con una morbilidad reducida.[75,146]. Los ganglios centinela se pueden identificar con radioisótopos y colorantes vitales o fluorescentes.[147]. No se recomienda el uso de colorante vital solo debido a tasas de detección más bajas.[72]. El uso de combinaciones de radiocoloide y colorante vital (azul) se asocia con altas tasas de detección y bajas tasas de recurrencia en la ingle (<3%) cuando se utiliza para evaluar unifocales, pequeños (T2, <4 cm) tumores primarios [148,149,75]. Las tasas de falsos negativos rondaron el 9 % en un *meta*-análisis que incluyó múltiples estudios más pequeños[149]. La técnica se asocia con una sensibilidad reducida y tasas más altas de falsos negativos para tumores más grandes.[150] y la IFLND formal debería ser, por lo tanto, el estándar de atención para este grupo (T3, >4 centímetros).

La detección fluorescente con fluorescencia verde de indocianina (ICG) proporciona una alternativa potencial al uso de tinte azul. Cuando se usa de forma aislada, el ICG puede superar al tinte azul, pero el hábito corporal puede limitar la utilidad de este enfoque.[151,152]. El uso en combinación con isótopo parece proporcionar una precisión comparable a la combinación de isótopo y tinte azul [153]. Al igual que con otros métodos de SLNB, existe una curva de aprendizaje asociada con la técnica.[154]. Aún no se ha definido el protocolo óptimo para el uso de ICG, pero es probable que siga los mismos principios que la inyección de otros trazadores, con inyección intradérmica en cuatro sitios alrededor del tumor antes de la disección de los ganglios. Si utiliza más de un trazador, se recomienda que el mismo operador inyecte todos los trazadores utilizados para mejorar la correlación.

La selección de casos y la formación adecuada son de suma importancia. Los criterios recomendados para el uso de SLNB en el cáncer de vulva temprano se enumeran en **Tabla 9**. Directrices de la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO)[72] recomendar un rendimiento mínimo para mantener la competencia en esta técnica. El número exacto de casos necesarios es un tema de debate. Una base de datos centralizada de procedimientos podría ayudar con el control de calidad a nivel nacional y sería muy valiosa. Esto debería estar financiado y coordinado de manera centralizada, y todos los casos deberían ser cargados por los centros locales. Esto podría modelarse en torno a otras bases de datos en ginecología en el Reino Unido, por ejemplo, <https://bsug.org.uk/pages/information/bsug> - base de datos de auditoría/103.

Actualmente, la mayoría de los centros emplean la linfogammagrafía preoperatoria y se recomienda para permitir la identificación preoperatoria del número y la ubicación de los ganglios centinela. Para los tumores que verdaderamente se encuentran en la línea media, debe realizarse un drenaje bilateral. Donde solo drenaje unilateral

Tabla 9
Criterios para la realización de biopsia del ganglio centinela (BSGC).

Criterios	Comentario
Enfermedad unifocal	Tasa de falsos negativos mayor para la enfermedad multifocal
Profundidad de la invasión > Tumor de 1mm <4 cm en vivo	Metástasis de NL de bajo riesgo sis1 milímetro >4 cm asociados con una mayor tasa de falsos negativos
Representante <i>peri</i> -la inyección lesional es posible	Riesgo de falso negativo si la inyección no representativa No es posible una inyección representativa
El tumor no debe afectar la uretra ni el ano. o vagina	
No hay evidencia clínica o radiológica de nodos involucrados	US±Se recomiendan imágenes transversales

Tabla 10
Recomendaciones para la biopsia del ganglio centinela (BSGC).

Recomendación	Grado de recomendación
Se recomienda la disección del ganglio centinela en pacientes pequeños (<4 cm), tumores unifocales sin evidencia clínica o radiológica de metástasis en los ganglios linfáticos en el momento de la presentación, siempre que sea posible una inyección representativa y el tumor no afecte la uretra, la vagina o el ano.	Grado B
Existe una clara curva de aprendizaje para SLNB y la técnica. deben ser realizados por médicos/centros con niveles adecuados de formación y experiencia para mantener la práctica.	Opinión experta (✓)
El uso de radioisótopos es obligatorio para SLNB. Vital o Se pueden utilizar tintes fluorescentes además del trazador radiactivo.	Grado B
Se recomienda la linfogramagrafía preoperatoria para Permitir la identificación, localización y número de ganglios centinela.	Grado C
Cuando no se encuentra un ganglio linfático centinela (GC) (método fracaso) se debe recomendar la linfadenectomía inguino-femoral (IFLND).	Opinión experta (✓)
Para tumores que afectan la línea media, la BSGC bilateral debe realizarse. La identificación de un GC unilateral en tales tumores debe considerarse como un "fracaso del método" y se recomienda el IFLND de la ingle contralateral (no se encontró centinela).	Opinión experta (✓)
La evaluación patológica del SN debe incluir ultraestadificación si los cortes iniciales son negativos. La ultraestadificación debe incluir cortes en serie cada 200µm con el uso de inmunohistoquímica donde las secciones H&E son negativas.	Grado C
Cuando se identifica enfermedad macrometástasis en el GC, La IFLND para la ingle afectada por enfermedad metastásica es el tratamiento de elección actual, con la adición de radioterapia según sea necesario posteriormente.	Grado C
Para pacientes con enfermedad micrometástasis o TIC detectada en En el SLN, el tratamiento adicional con radioterapia sola (sin cirugía) es eficaz y se asocia con menos complicaciones que el IFLND.	Grado C
Cuando se demuestra drenaje bilateral, pero metastásico La enfermedad sólo se identifica en una ingle, la incidencia de metástasis contralateral es baja y el tratamiento adicional puede limitarse a la ingle afectada, pero la evidencia al respecto es limitada.	Grado C

Si se identifica un tumor de la línea media, se debe realizar una linfadenectomía inguino-femoral en la ingle en la que la técnica ha fracasado.

Queda por definir la utilidad de la SLNB en casos de cáncer recurrente. La técnica parece factible en este contexto.[155], pero las tasas de detección parecen más bajas y el drenaje linfático puede ser inusual después de una cirugía previa. Se requiere más investigación sobre la seguridad y eficacia de la técnica en este contexto.

Valoración patológica del GC.La evaluación intraoperatoria y/o la sección congelada del ganglio linfático centinela (GC) son controvertidas. Existe un mayor riesgo de que se pierdan micrometástasis en la patología final debido a la pérdida de tejido que surge del procesamiento para la evaluación de la sección congelada. [149,156]. Un estudio institucional retrospectivo proporciona cierta tranquilidad a este respecto[157]. Sin embargo, la confirmación de las macrometástasis mediante sección congelada respaldaría el procedimiento de IFLND en el momento de la cirugía inicial. Si los cortes iniciales son negativos, se debe realizar ultraestadificación del GC, con cortes seriados (a 200µm) e inmunohistoquímica con marcador epitelial (normalmente AE1/AE3) para detectar enfermedad macro y especialmente micrometastásica. La enfermedad metastásica encontrada mediante ultraestadificación en pacientes con ganglios negativos según la histología convencional se asocia con tasas de recurrencia más altas.[158]. El uso de técnicas de detección combinadas con ultraestadificación patológica es altamente precisa y rentable en el tratamiento de la enfermedad en etapa temprana.[149,156]. El protocolo patológico para la evaluación del ganglio linfático centinela se analiza en detalle anteriormente.

Manejo del GC positivo.Cuando se identifica enfermedad en el GC, se debe realizar un tratamiento adicional en las ingles, ya que existe un riesgo significativo de enfermedad (8-35 %) en otros ganglios dentro de la cuenca linfática. [70,75].

GROINSS-VII fue un ensayo prospectivo de tratamiento de un solo grupo de fase II, que incluyó pacientes con cáncer de vulva en estadio temprano (diámetro <4 cm) que tuvieron tratamiento quirúrgico (escisión local amplia con biopsia del GC)[71]. De los 1213 participantes con GC negativo, 31 desarrollaron recurrencia inguinal aislada (2,7 % a los 2 años, IC del 95 %: 1,7 a 3,6). Si el GC estaba afectado (metástasis de cualquier tamaño), se administraba radioterapia inguino-femoral (50 Gy). El diseño del ensayo se modificó después de que la incidencia de recurrencias en la ingle excediera su regla de interrupción, de modo que aquellos con metástasis en el ganglio centinela >2 mm se sometieron al tratamiento estándar (IFLND ipsilateral); pacientes con micrometástasis del GC (≤2 mm incluyendo células tumorales aisladas) continuaron recibiendo radioterapia inguino-femoral. Se encontraron GC positivos en el 21 % de los participantes. En pacientes con micrometástasis del SLN, 126 de 160 participantes recibieron radioterapia inguino-femoral; la tasa de recurrencia inguinal aislada ipsilateral fue del 1,6 % después de 2 años de seguimiento. Para los 162 participantes con >Metástasis de 2 mm en el GC, la tasa de recurrencia inguinal aislada fue del 22 % en los que fueron tratados con radioterapia y del 6,9 % en los que fueron sometidos a linfadenectomía inguino-femoral ipsilateral.±RT después de 2 años de seguimiento (P = 0,011). El linfedema fue poco común en aquellos que recibieron SLNB sola (4,1 % a los 12 meses) y menos común en aquellos tratados con SLN y radioterapia en comparación con IFLND ipsilateral.±radioterapia (10,7 % versus 22,9 % a los 12 meses). Por lo tanto, la radioterapia es una mejor opción que completar la IFLND para aquellos con micrometástasis en el GC. El estudio en curso GROINSS-V III está investigando el aumento de dosis concurrente de quimioterapia y radioterapia para la ingle afectada como alternativa a IFLND.±RT en caso de macrometástasis en el GC[159].

El tratamiento de la ingle no afectada en pacientes con drenaje bilateral pero GC unilateral positivo es un tema de debate. Los primeros estudios retrospectivos proporcionaron resultados contradictorios. Tres estudios observaron tasas de ganglio positivo no centinela contralateral del 0 % (0/28), 5,3 % (1/19) y 0 % (0/62), respectivamente[160-162]. Sin embargo, otro estudio pequeño realizado en una sola institución encontró que esta tasa era mucho más alta (22 %; 4/18) [163]. Los datos prospectivos del grupo de ensayo GROINS-V brindan la tranquilidad de que omitir el tratamiento adicional en la ingle contralateral no positiva puede ser seguro, siempre que se haya identificado drenaje bilateral para tumores verdaderos de la línea media. Los autores informan sobre 244 de los 366 pacientes con un ganglio positivo unilateral que recibieron IFL o ningún tratamiento en la ingle contralateral. La incidencia de metástasis contralateral no centinela fue del 2,9 % (7/244; IC del 95 %: 1,4 a 5,8 %). Esta tasa es comparable al riesgo de recurrencia en la ingle después de la identificación de un SLN negativo unilateral. La mayoría de las recurrencias contralaterales no centinela ocurrieron en tumores de >3 cm y el tratamiento contralateral parecería más prudente para aquellos con tumores primarios con drenaje bilateral >3 cm donde el ganglio ipsilateral es positivo[164].

Seguimiento después de SLNB.Aún no se ha establecido el protocolo de seguimiento óptimo para detectar recurrencia inguinal en casos de BSGC negativa. El tratamiento de rescate con linfadenectomía inguino-femoral y radioterapia puede ser eficaz en casos de recidiva ganglionar tras resultados falsos negativos en la disección del ganglio centinela[165]. El riesgo de recurrencia es mayor en los primeros dos años.[165,166]y los regímenes de seguimiento deben estar dirigidos a detectar metástasis en una etapa temprana durante este período. La ecografía es más eficaz para detectar metástasis en los ganglios linfáticos que la evaluación clínica, pero los datos que respaldan la rentabilidad de la ecografía de rutina en estos pacientes son limitados.[167].

Disección de ganglios linfáticos (ingle) inguino-femorales.IFLND sigue siendo la modalidad de tratamiento principal para los tumores de las ingles >4cm. La IFLND debe incluir los ganglios femorales profundos mediales, ya que la omisión de este grupo se asocia con un mayor riesgo de recurrencia de los ganglios inguinales.[168]. Hay datos contradictorios que apoyan la preservación de la vena safena mayor

para reducir el riesgo de complicaciones posteriores, particularmente linfedema, ya que en algunos estudios las diferencias no alcanzaron significación estadística. Sin embargo, dado que en muchas otras series hubo un aumento estadísticamente significativo de la morbilidad en los pacientes en los que no se conservó la vena safena, recomendamos preservar la vena safena cuando y donde sea posible.[169,170]. No existe evidencia consistente sobre el impacto del recuento de ganglios en el pronóstico del cáncer de vulva.[171-174]. En las primeras etapas de la enfermedad, la diseminación en los vasos linfáticos parece ser embólica y se pueden utilizar incisiones separadas para las disecciones vulvares e inguinales para reducir la morbilidad quirúrgica.[82,175]. Para tumores lateralizados >1 cm de la línea media, se puede omitir la linfadenectomía bilateral en favor de la linfadenectomía ipsilateral, aunque en el caso de tumores más grandes aumenta el riesgo de afectación contralateral.[176]. Se debe realizar linfadenectomía inguino femoral contralateral cuando los ganglios ipsilaterales muestran enfermedad metastásica.[68]. Para los pacientes con ganglios positivos, el número y tamaño de las metástasis en los ganglios linfáticos determina el resultado.[70,177-179]. La diseminación extracapsular del tumor se asocia con un pronóstico particularmente desfavorable[177,178].

Cuando se identifican metástasis en los ganglios linfáticos inguino femorales durante la linfadenectomía, el tratamiento adyuvante con radiación se asocia con una mejor supervivencia en los casos con >Depósitos de 5 mm y/o presencia de afectación ganglionar extracapsular[180]. Limitar la cirugía a la citorreducción de los ganglios inguinales afectados en lugar de la IFLND formal puede reducir la morbilidad del tratamiento de modalidad dual sin efectos adversos sobre el control de la enfermedad.[181,182]. Cuando las imágenes sugieren ganglios pélvicos negativos, la radioterapia adyuvante debe incluir al menos la ingle ipsilateral y la parte distal de los ganglios ilíacos con un límite superior al nivel de la bifurcación de la arteria ilíaca común.[72]. Se debe considerar el tratamiento de los ganglios pélvicos ipsilaterales debido al alto riesgo de afectación de los ganglios pélvicos en este grupo. El tratamiento con quimiorradiación parece superior a la disección de los ganglios pélvicos, ya que aunque la recurrencia pélvica fue menor en el grupo tratado quirúrgicamente, la recurrencia en la ingle fue mayor, ya que en este estudio anterior se omitió la radioterapia (sin quimioterapia concurrente)[183]. Cuando se identifica una enfermedad ganglionar pélvica voluminosa, anteriormente se recomendaba la citorreducción quirúrgica antes de la radioterapia para mejorar el control ganglionar.[72]. Los avances recientes en radioterapia significan que ahora es factible aumentar la dosis ganglionar con un refuerzo integrado o secuencial. La extrapolación de los datos del tratamiento del carcinoma de células escamosas del cuello uterino sugeriría que no se requiere cirugía cuando se utilizan tales técnicas.[184].

Complicaciones de la linfadenectomía.La alta incidencia de complicaciones (particularmente rotura de heridas (34 %), formación de linfoquistes y linfedema (25-45 %) después de IFLND ha sido confirmada en estudios recientes.[75,185]). Se han sugerido diversas estrategias en un esfuerzo por reducir la tasa de complicaciones, pero falta evidencia de alta calidad que respalde las recomendaciones. Un estudio de cohorte poblacional realizado en Suecia demostró tasas de complicaciones a corto plazo del 21,8 %, 39,6 % y 54,2 % después de cirugía vulvar únicamente, vulvar más SLNB y vulvar más IFLND, respectivamente.[186]. La preservación de la vena safena mayor durante la linfadenectomía puede reducir el riesgo de celulitis y linfedema y se recomienda[170]. Generalmente se emplea drenaje por succión después de IFLND, pero aún no se ha definido el manejo óptimo del drenaje de la herida Pontre et al., 2018; Thomson y otros, 2014 [187-188]. En un estudio observacional, se compararon dos regímenes de drenaje por succión: volumen controlado (eliminación una vez que el drenaje ≤30 ml, después de un mínimo de 48 h y hasta un máximo de 28 días después de la cirugía); versus drenaje corto (extracción después de cinco días después de la cirugía) [189]. Incluyeron 77 participantes (139 ingles) para drenaje controlado por volumen y 64 pacientes (112 ingles) para drenaje corto. No hubo diferencias en las tasas de infección o rotura de las heridas, pero hubo menos linfoquistes en la cohorte controlada por volumen. En general, las tasas de complicaciones por herida en la ingle fueron del 46 % por ingle después del drenaje controlado por volumen versus el 75 % después del drenaje corto (DR 29 %, IC del 95 %: 8 % a 49 %; P = 0,006).

El uso de sellador de fibrina no reduce el linfedema y puede aumentar las tasas de infección postoperatoria.[190]. Un pequeño ECA doble ciego de 19 pacientes (38 IFLND) no encontró ningún efecto beneficioso del uso de un parche sellador de colágeno-fibrina.[191]. Las mediciones objetivas de las piernas a lo largo del tiempo revelaron una prevalencia de linfedema de grado 1 del 44,4 % y 50 % en los brazos de investigación y control, respectivamente (P = 0,744), y un tercio (33,3 %) de los pacientes en ambos brazos tenían linfedema de grados 2 y 3 en ambos brazos (P = 1). Estos datos sugieren que el linfedema es muy común y no está suficientemente registrado en la mayoría de los estudios. Se ha recomendado la transposición del músculo sartorio, particularmente cuando se prevé radiación adyuvante en la ingle, pero datos más recientes han sugerido que la técnica no se asocia con ningún beneficio en las tasas de complicaciones de la herida o linfedema.[192]. Consulte la sección siguiente para el tratamiento del linfedema.

Un pequeño ECA multicéntrico sobre el uso de un dispositivo energético, Ligasure™, para disección y sellado linfático durante la disección de ganglios inguinales en 20 pacientes (40 IFLND) se encontró que la incidencia de una o más complicaciones fue del 29 % después de LigaSure™ versus 70 % después de IFLND convencional (usando disección cortante/diatermia) (diferencia de riesgo 41 %, IC del 95 %: 19 a 62; P < 0,001) [193]. Los resultados informados por los pacientes en cuanto a restricción de las actividades de la vida diaria y dolor fueron similares con ambos métodos de tratamiento.

Enfermedad recurrente después de linfadenectomía.El resultado después de la recurrencia inguinal después de IFLND se considera históricamente malo[194]. Los datos recientes limitados sugieren que se puede lograr la supervivencia a largo plazo con el tratamiento multimodal (SG 50 % a los 7 años; n = 30)[166]. Se recomienda reestadificar con CT/PET CT y normalmente se emplea un tratamiento combinado con cirugía y quimiorradiación posoperatoria (en pacientes que nunca han recibido radioterapia). El tratamiento individualizado en un entorno multidisciplinario es esencial para estos pacientes complejos.

Cirugía reconstructiva.Desde la publicación de las primeras directrices del RCOG para el tratamiento del cáncer de vulva en 2006, ha habido un "aumento gradual en el número de mujeres que se someten a cirugía plástica o reconstructiva".[132]. Las directrices de la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica sobre el cáncer de vulva también recomiendan la "disponibilidad de habilidades reconstructivas tanto para la enfermedad temprana como para la tardía".[72]. Sin embargo, a pesar del uso cada vez mayor de técnicas reconstructivas en cirugía oncológica ginecológica, existe evidencia muy limitada en este campo, tanto sobre cuándo se necesita la cirugía reconstructiva como sobre qué técnicas utilizar. Por lo tanto, esta sección se basa en experiencias personales, informes y series de casos, y extrapolaciones de otros campos de la cirugía reconstructiva. Muchas mujeres obtendrán buenos resultados después del cierre primario con técnicas de liberación adecuadas. Dejar las heridas abiertas para que cicatricen por segunda intención también es una opción válida en algunos casos y puede conseguir buenos resultados funcionales y estéticos.

Objetivos de la cirugía reconstructiva.En el caso del cáncer de vulva, el objetivo principal de la cirugía reconstructiva es facilitar la resección quirúrgica curativa completa de la enfermedad con márgenes apropiados y la preservación de las funciones de los órganos. Los objetivos secundarios son permitir la cicatrización de heridas por intención primaria y reducir la morbilidad debida a las cicatrices.

La anatomía de la vulva significa que, para resecciones pequeñas, a menudo es posible el cierre directo. Sin embargo, las resecciones más amplias o las escisiones pequeñas repetidas pueden provocar tirantez y cicatrices alrededor del introito vaginal con dispareunia, dolor al orinar o incluso molestias al sentarse y caminar. En última instancia, la tensión del cierre de la herida reducirá el suministro de sangre a los márgenes de la piel y, por tanto, afectará la cicatrización de la herida. La radioterapia reduce la división celular efectiva y, por lo tanto, reduce la capacidad de curación de la piel. Las heridas irradiadas pueden tardar mucho en sanar si se cierran bajo tensión. Se pueden utilizar técnicas de cirugía reconstructiva para reducir la tensión en la piel previamente irradiada o para introducir tejido no irradiado en el lecho de la herida.

El cirujano reconstructivo empleará una variedad de técnicas para cerrar una herida perineal, teniendo en cuenta la patología de la enfermedad y los tejidos que se van a extirpar; anatomía local; comorbilidades; y paciente

preferencias. Estas técnicas incluyen injertos de piel divididos y de espesor total; colgajos locales y regionales; y solapas libres. También se pueden utilizar técnicas similares para liberar áreas de cicatrices incómodas y tensas después de la escisión y el cierre directo. La opción del cierre primario mediante técnicas de liberación es apropiada para la gran mayoría de las resecciones y se debe considerar dejar las heridas abiertas para que cicatricen por segunda intención en casos seleccionados.

Planificación quirúrgica.

- El cirujano resecante no debe verse tentado a limitar su escisión quirúrgica por las limitaciones del cierre de los tejidos blandos.
- Cuando se prevé una cirugía reconstructiva, lo ideal sería realizar un examen combinado de escisión/reconstrucción, ya sea en la clínica o bajo anestesia, para planificar qué tejidos extirpar y permitir un asesoramiento preoperatorio completo sobre la reconstrucción.
- Si la enfermedad afecta el margen anal, los posibles enfoques son: tratamiento primario con quimiorradiación, estoma temporal o permanente con escisión de la cantidad requerida de margen anal; o (quimio)radioterapia neoadyuvante con el objetivo de reducir el tamaño de la enfermedad y permitir la preservación del ano.
- La reconstrucción local del colgajo es posible después de la radioterapia en el campo del colgajo, pero es posible que sea necesario modificar la relación longitud-anchura del colgajo para evitar la necrosis de la punta.
- Si los márgenes de escisión son difíciles de evaluar, se debe considerar la sección congelada antes de planificar colgajos para la reconstrucción.
- Después de la reconstrucción con colgajo, si los márgenes laterales están incompletos, se puede extirpar el margen del colgajo y una cantidad adecuada de tejido nativo. Si el margen profundo está afectado, se puede levantar un colgajo grueso en un plano más superficial y reemplazarlo después de la escisión de los tejidos más profundos. Sin embargo, es posible que sea necesario extirpar por completo un colgajo delgado con el tejido blando subyacente para obtener un margen claro. Por esta razón, si hay incertidumbre sobre los márgenes quirúrgicos, se debe considerar la reconstrucción tardía con colgajo, ya sea con apósitos, cierre directo o injerto de piel mientras se obtiene la patología.

La compleja anatomía tridimensional y la piel especializada de las diferentes regiones de la vulva suponen un desafío reconstructivo. Es difícil igualar completamente la piel vulvar extirpada en términos de color, textura, pelo, secreciones y grosor. Sin embargo, la región vulvar tiene un rico suministro de sangre, por lo que abundan las opciones de colgajos locales y regionales. Ver [Tabla 11](#) para un resumen.

- Injertos de piel: los injertos de piel divididos o de espesor total son útiles para vulvectomías de piel donde un colgajo local sería más voluminoso que el tejido extirpado. Los injertos de piel divididos son más propensos a contracturarse que los injertos de espesor total. Los sitios donantes de injertos de espesor total se cierran directamente, por lo que se necesita un sitio donante con la laxitud adecuada.
- Reemplazo dérmico: este es un campo en desarrollo y puede ser útil en el futuro como complemento del injerto de piel dividida para permitir una piel más flexible.
- Colgajos locales: los colgajos romboides, los colgajos de pétalos de loto y los colgajos de avance local se pueden utilizar de forma unilateral o bilateral incluso ante cirugía o radioterapia previa. Considere el impacto de la cicatriz en la zona donante; espesor del colgajo (pueden requerir adelgazamiento secundario); y potencial de linfedema después de la disección de los ganglios linfáticos, que puede afectar la cicatrización de la herida.
- Colgajos distantes: gracilis, recto abdominal y colgajos anterolaterales del muslo llegarán a la herida vulvar sin tensión y ofrecerán más versatilidad para defectos más grandes o más profundos, por ejemplo después de la exenteración.

Tabla 11

Opciones reconstructivas para el cierre de heridas.

Injerto y colgajos	Ventajas	Contras
Injerto de piel dividida	No agregue volumen de los tejidos subyacentes, a diferencia de los colgajos.	Propenso a contracturas; efecto en el sitio donante
Reemplazo dérmico	Se utiliza con injertos de piel divididos para permitir una piel más flexible. Unilateral o bilateral; relativamente simple	Aún en desarrollo
Colgajos locales: romboidal; loto pétalo; local avance	Tensión mínima; opción para cubrir defectos grandes y más profundos; se puede tomar de la piel fuera de radioterapia previa/ zona de linfedema	Puede ser más grueso de lo necesario, requiriendo secundaria adelgazamiento; afectado por radioterapia previa; riesgo de linfedema que afecta cicatrización de la herida
Colgajos distantes: gracilis; recto abdominal; muslo anterolateral solapa	Más personalizado reconstrucción	Un colgajo más grande/grueso puede causar problemas y riesgo de devascularización; efecto en los sitios donantes
solapas gratis		Mayor riesgo de devascularización; efecto en los sitios donantes

Pueden ser útiles si una cirugía previa, radioterapia o linfedema han comprometido las opciones del colgajo local.

- Colgajos libres: rara vez se utilizan en la vulva debido a las diversas opciones locales, pero ofrecen la posibilidad de una reconstrucción más personalizada.

Cierre asistido por vacío (VAC)

El cierre asistido por vacío o los apósitos VAC pueden ser útiles en el tratamiento de las heridas vulvares, pero los desafíos de obtener un sellado adecuado debido a la anatomía local pueden limitar su utilidad. Los apósitos VAC pueden tener un lugar limitado en el tratamiento de heridas inguinales que se han abierto debido a una infección; Una revisión Cochrane sugiere que los apósitos de presión negativa pueden disminuir el tiempo de cicatrización de las heridas por segunda intención, pero los datos son limitados y de muy baja certeza. [195]. Los datos de otra revisión Cochrane sobre apósitos de presión negativa después del cierre primario sugieren que puede haber una ligera disminución en las infecciones del sitio quirúrgico, pero nuevamente la certeza de la evidencia es muy baja. [196].

Radioterapia

La cirugía suele ser el tratamiento de elección para el cáncer de vulva, pero existen indicaciones para la radioterapia, con o sin quimioterapia concomitante, tanto en el ámbito primario como adyuvante y recurrente. [Tabla 12](#) Incluye las recomendaciones de radioterapia adyuvante y primaria. Las directrices del Royal College of Radiologists sobre radioterapia para el cáncer de vulva están en borrador y proporcionarán más detalles sobre los volúmenes objetivo de radioterapia, los regímenes de fraccionamiento de dosis, la planificación del tratamiento, la quimioterapia concurrente y la atención durante el tratamiento. Consulte este documento para obtener más detalles una vez publicado (actualmente disponible para consulta).

Radioterapia adyuvante/quimiorradioterapia

Después de la cirugía por cáncer de vulva, hasta el 40 % de las pacientes desarrollan recurrencia local con una incidencia que aumenta con el tiempo, aunque muchas son segundos tumores primarios. [92]. El objetivo del tratamiento adyuvante es reducir el riesgo de recurrencia de la enfermedad, pero los beneficios deben equilibrarse con las posibles consecuencias a largo plazo de la radioterapia.

Se recomienda la radioterapia de la vulva en el postoperatorio, si los márgenes de resección quirúrgica son positivos y no es posible realizar una escisión quirúrgica adicional. [197]. Se debe considerar el daño o deterioro significativo de estructuras, como el ano, la uretra y el clítoris, al planificar una nueva escisión quirúrgica y, por lo tanto, la radioterapia puede ser el enfoque preferido. Se debe considerar una dosis de 60 a 64 Gy (dosis equivalente en fracciones de 2 Gy (EQD2)) con radioterapia de haz externo o braquiterapia guiada por imágenes. [198]. En caso de cercanía, pero clara,

Tabla 12
Recomendaciones de radioterapia adyuvante y primaria.

Recomendación	Grado de recomendación
Lo ideal sería realizar (quimio)radioterapia adyuvante. <small>dentro de las 6 a 8 semanas posteriores a la cirugía.</small>	Grado B
<i>Se debe considerar la radioterapia posoperatoria cuando:</i>	
- márgenes de escisión positivos del tumor primario y no es posible una escisión quirúrgica adicional;	Grado D
- márgenes patológicos <2 mm, donde no se recomienda repetir la escisión, aunque no existe consenso sobre el umbral de distancia del margen patológico. Cada caso debe individualizarse y discutirse en MDT, teniendo en cuenta los factores del paciente (comorbilidades, tratamiento previo), ubicación de los márgenes cercanos y necesidad de radioterapia inguinal/pélvica;	Grado D
- tras linfadenectomía inguinofemoral, presencia de >1 ganglio linfático metastásico y/o presencia de afectación ganglionar extracapsular. - después de BSGC: presencia de micrometástasis	Grado B
Quimiorradiación definitiva, generalmente cisplatino semanal con IMRT, es el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad localmente irrecesable.	Grado B
Es necesario considerar la posibilidad de inscribir a los pacientes en ensayos clínicos para explorar la quimiorradioterapia primaria (sin cirugía) sola en pacientes con estadios más tempranos de cáncer de vulva localmente avanzado para evitar la cirugía exenterativa.	Grado D

márgenes patológicos, se puede considerar la radioterapia vulvar posoperatoria para reducir la frecuencia de recurrencias locales[199]. No existe consenso sobre el umbral de distancia del margen patológico por debajo del cual se debe recomendar la radioterapia adyuvante, aunque los márgenes de <2 a 3 mm se han asociado con mayores tasas de recurrencia local [200,201,72,91]. Los factores adicionales de recurrencia local incluyen invasión linfovascular o perineural, gran tamaño del tumor y profundidad de la invasión.

>5 mm y presencia de LS/dVIN en el margen de resección [88,94,202-204]. Además, un estudio retrospectivo de 360 pacientes con afectación de los ganglios linfáticos inguinales informó que la administración de radioterapia a la vulva y a los ganglios inguinales redujo la incidencia de recurrencia local independientemente del estado de los márgenes.[205].

El estudio GROINS-V II demostró que los pacientes con enfermedad en etapa temprana y metástasis en el ganglio centinela ≤2 mm se pueden tratar con radioterapia posoperatoria en los ganglios inguinales utilizando una dosis de 50 Gy en 25 a 28 fracciones como una opción menos mórbida que la linfadenectomía inguinofemoral. [71]. Cuando hay metástasis en el ganglio centinela >2 mm, los pacientes deben someterse a linfadenectomía inguinofemoral, seguida luego de radioterapia posoperatoria en caso de 1 o más metástasis de LN adicionales y/o diseminación del tumor extracapsular. En este estudio, la tasa de recurrencia aislada de la ingle a dos años fue inaceptablemente alta (22 %) con radioterapia sola con 50 Gy. Sin embargo, la toxicidad de la radioterapia versus la cirugía en esta situación debe considerarse cuidadosamente en cada paciente individualmente. La adición de quimioterapia concomitante con radioterapia puede mejorar los resultados, y el estudio GROINS-V III en curso está investigando la quimioterapia concomitante con aumento de dosis de radioterapia en lugar de IFLND para una macrometástasis del GC.

Probablemente la indicación más frecuente de radioterapia de haz externo sea en pacientes sometidos a resección quirúrgica y en quienes el examen histológico ha demostrado ganglios linfáticos positivos. Los ensayos realizados por el Grupo de Oncología Ginecológica (GOG) en las décadas de 1980 y 1990 demostraron que la radioterapia adyuvante era beneficiosa si había dos o más ganglios linfáticos afectados, o si había uno o más ganglios con diseminación extracapsular.[183]. Un estudio de base de datos más reciente de 2779 pacientes con ganglios linfáticos afectados mostró que la radioterapia adyuvante mejoraba la supervivencia de los pacientes con un solo ganglio afectado, así como de aquellos con dos o más ganglios, en comparación con ningún tratamiento adicional.[206]. La adición de quimioterapia a la radioterapia mejoró aún más los resultados, con una supervivencia general a cinco años del 49 % cuando hay dos o más ganglios linfáticos afectados, en comparación con el 29 % con radioterapia sola y el 21 % sin tratamiento adyuvante.

[204,206,207].

La radioterapia de haz externo debe administrarse con técnicas de radioterapia de intensidad modulada (incluida la terapia de arco volumétrico modulado (VMAT)), que reducen la dosis a los órganos en riesgo, además de brindar la opción de aumentar la dosis con un refuerzo integrado a los ganglios involucrados que debería mejorar los resultados.[208,209]. Lo ideal es que el tratamiento comience dentro de las ocho semanas posteriores a la cirugía y se complete dentro de los 105 días, ya que el tiempo total del tratamiento afecta los resultados.[210].

Quimiorradioterapia primaria

Se debe considerar la radioterapia primaria en pacientes considerados inoperables debido a la extensión del tumor, cuando de otro modo se requeriría una cirugía exenterativa con formación de estoma permanente y/o no sería apto para anestesia. Los primeros estudios evaluaron el papel de la quimiorradioterapia neoadyuvante antes de la cirugía, y el GOG completó dos importantes ensayos multicéntricos de fase 2; GOG 101 entregó 47,6 Gy con un cronograma de curso dividido[211]; y seguido por GOG 205, que entregó 57,6 Gy sin interrupciones en el tratamiento. Estos estudios informaron tasas de respuesta clínica completa (64 % versus 48 %) y patológica más altas (50 % versus 31 %) con la dosis más alta.[212]. De los que lograron una respuesta clínica completa, el 78 % tuvo una respuesta patológica completa.

Dado que las técnicas de radioterapia más avanzadas permiten un mayor aumento de la dosis, el objetivo del tratamiento ahora debería ser brindar un tratamiento definitivo, reservando la cirugía solo para pacientes sin una respuesta completa. Una serie de casos que utilizó IMRT para aumentar la dosis vulvar a una mediana de 66 Gy y los ganglios afectados a 60,6 Gy y quimioterapia semanal concurrente con cisplatino tuvo una tasa de respuesta clínica completa del 88 %, en comparación con el 63 % con una dosis vulvar mediana de 59,4 Gy antes de la operación.[213]. Un gran estudio de base de datos de >2000 pacientes demostraron que los pacientes que recibieron quimiorradiación definitiva a una dosis superior a 55 Gy tuvieron una supervivencia equivalente a la de aquellos que recibieron cirugía después de RT.[214]. La supervivencia a cinco años fue del 50 % con quimiorradiación, en comparación con el 27 % con radioterapia sola en un estudio de la Base de Datos Nacional del Cáncer de 1.352 pacientes, y todavía está presente un beneficio de supervivencia significativo cuando la propensión se equipara teniendo en cuenta la edad.

[215]. Un estudio multicéntrico reciente de 52 pacientes que administraron 64,8 Gy al tumor primario y quimioterapia simultánea con capecitabina tuvo una tasa de respuesta completa del 62 % a las 12 semanas y una respuesta persistente a los dos años del 42 %, con una supervivencia general a cinco años del 52 %.[216]. La toxicidad aguda y a largo plazo fue aceptable, con toxicidad a largo plazo de grado 3 en el 21 % de los pacientes.

Las investigaciones de estadificación deben incluir MRI y CT-PET para ayudar en la planificación de la radioterapia. El volumen objetivo debe incluir el tumor primario, la vulva, los ganglios inguinofemorales y pélvicos, según la extensión de la enfermedad. Consulte la nueva guía de radioterapia del cáncer de vulva del Royal College of Radiologists una vez publicada (actualmente disponible para consulta).

Se recomiendan las técnicas de IMRT, con refuerzos integrados o secuenciales para aumentar la dosis en la enfermedad macroscópica hasta al menos 64 Gy (EQD2) en el tumor primario. La braquiterapia guiada por imágenes de resonancia magnética puede considerarse como un refuerzo para pacientes seleccionados.

Se deben evitar las interrupciones del tratamiento y completar el tratamiento dentro de los 50 días cuando sea posible. Es esencial un manejo cuidadoso de las toxicidades agudas, con revisión clínica periódica, cuidado de la piel por parte de expertos y analgesia adecuada. La evaluación de la respuesta debe realizarse 12 semanas después de finalizar el tratamiento con evaluación clínica e imágenes. Se debe realizar una biopsia si se sospecha enfermedad residual.

Radioterapia paliativa

La radioterapia paliativa puede proporcionar beneficios sintomáticos cuando la radioterapia radical no es una opción. Los pacientes pueden tener dolor, sangrado, ulceración e invasión local en la vejiga y/o el recto. La radiación paliativa puede aliviar los síntomas angustiantes, pero debe administrarse en ciclos relativamente cortos. Los esquemas más frecuentes incluyen 20 Gy en cinco fracciones o 30 Gy en 10 fracciones administrados en una o dos semanas, y regímenes hipofraccionados a un volumen menor que incluyen 30 a 36 Gy.

en seis fracciones durante tres a seis semanas. En pacientes muy frágiles que tienen sangrado activo, se puede considerar una fracción única de 8 Gy o 10 Gy y esto puede repetirse si es necesario.

Quimioterapia

Ver [Tabla 12](#) para recomendaciones de tratamiento adyuvante/neoadyuvante.

Carcinoma de células escamosas

La quimioterapia se ha utilizado en el tratamiento del cáncer de vulva en múltiples puntos: en un entorno neoadyuvante para reducir la extensión de la cirugía; y en el entorno adyuvante con radiación concomitante, para la enfermedad con ganglios positivos. El tratamiento de quimioterapia para la enfermedad recurrente y metastásica se analiza a continuación. También se explora aquí el potencial para utilizar terapias sistémicas más dirigidas, por ejemplo, inhibidores del receptor del factor de crecimiento, agentes biológicos e inmunoterapia.

Quimioterapia neoadyuvante para el carcinoma de células escamosas invasivo

La terapia neoadyuvante sistémica está reservada para pacientes con cáncer de vulva que están demasiado enfermas para someterse a cirugía/radiación curativa radical, o para aquellas cuyo gran volumen de enfermedad primaria/ganglionar podría tratarse con cirugía/radiación más conservadora, si se reduce adecuadamente el estadio. Las publicaciones en este contexto se limitan a pequeñas series de casos. Los informes de tasas de respuesta entre el 56 y el 67 % a diversas combinaciones citotóxicas en este entorno se remontan a 1990 e incluyen agentes como bleomicina, vincristina, mitomicina C, metotrexato, lomustina, 5-fluorouracilo, paclitaxel, carboplatino y cisplatino.[\[101,217\]](#) La supervivencia a largo plazo informada fue limitada, por ejemplo, el 24 % seguía vivo a los 3 años.[\[97\]](#) Más recientemente, la infusión de 5-FU con cisplatino se ha evaluado como NACT para pacientes con cáncer de vulva localmente avanzado en estudios pequeños, con respuestas que oscilan entre el 20 y el 100 %.[\[99,100\]](#) Un estudio muy pequeño de siete pacientes (y dos con enfermedad metastásica recurrente) fueron tratados con paclitaxel semanal (60 mg/m²) y carboplatino (AUC 2,7), sin embargo, el estudio no logró mostrar ninguna respuesta.[\[218\]](#) Otra publicación reciente describe el uso de NACT a base de platino o bleomicina sola en 32 y cinco pacientes, respectivamente.[\[96\]](#) Se documentaron respuestas en 30 pacientes (81 %) y 27 procedieron a vulvectomía radical. Once mujeres (40 %) tuvieron tumor residual en IFLN y se sometieron a quimiorradiación postoperatoria. A los 49 meses de seguimiento, 24/27 (88 %) de los pacientes quirúrgicos no tuvieron evidencia de recurrencia. Por el contrario, Raspagliesi et al describieron el tratamiento de diez pacientes con cisplatino/paclitaxel ± ifosfamida [\[219\]](#). Posteriormente, nueve pacientes se sometieron a escisión local radical o vulvectomía parcial radical y linfadenectomía inguino-femoral bilateral. La tasa de respuesta clínica de todos los pacientes inscritos fue del 80 %, mientras que las respuestas patológicas incluyeron un caso con remisión completa, dos con carcinoma in situ persistente y seis casos de cáncer invasivo con una reducción del tumor superior al 50 %. Los autores concluyeron que, basándose en las altas tasas de respuesta y la toxicidad manejable, la NACT con paclitaxel y cisplatino con o sin ifosfamida seguida de cirugía podría considerarse como una opción terapéutica para el cáncer de vulva localmente avanzado.[\[99,211,219\]](#)

En analogía con el régimen estándar de carboplatino y paclitaxel administrado en otros cánceres ginecológicos, el grupo de Amant et al informaron su experiencia con quimioterapia de paclitaxel-carboplatino cada tres semanas para pacientes con cáncer de vulva localmente avanzado, demostrando respuestas clínicas que permitieron a las pacientes someterse a una cirugía posterior.[\[220\]](#) Los autores recomendaron que se realizara un estudio multicéntrico prospectivo en una serie más grande de pacientes para comparar el paclitaxel-carboplatino neoadyuvante con la quimiorradiación, basándose en estos resultados preliminares.

Un análisis conjunto reciente de la evidencia publicada sobre el tratamiento del cáncer de vulva avanzado mediante quimioterapia (CT) neoadyuvante o definitiva o quimiorradiación (TRC) analizó los factores que influyen en la supervivencia de los pacientes.[\[221\]](#) Se incluyeron y reevaluaron un total de 97 pacientes con enfermedad en estadio III y IV, aunque los resultados deben interpretarse con extrema cautela, ya que probablemente estén sujetos a un sesgo de selección significativo.

El reanálisis conjunto encontró que la terapia neoadyuvante más cirugía condujo a una supervivencia general a cinco años significativamente mejor (73 %) que la TRC definitiva (43 %) sola. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre la TRC (supervivencia general a cinco años del 69 %) y la CT (77 %, P = 0,11) en el entorno neoadyuvante. Además, los pacientes que mostraron una respuesta positiva a la TC o la TRC tuvieron una mejor supervivencia general a cinco años (67 % frente a 20 %, P = 0,001). Los autores concluyeron que la NACT más cirugía puede mejorar potencialmente la supervivencia de pacientes con cáncer de vulva avanzado.

Una revisión Cochrane[\[222\]](#) La evaluación de la eficacia y seguridad de la quimiorradiación neoadyuvante y primaria para mujeres con cáncer de vulva primario localmente avanzado en comparación con otras modalidades primarias de tratamiento, como la cirugía primaria o la radiación primaria, no logró demostrar ninguna diferencia significativa en la supervivencia general o los eventos adversos relacionados con el tratamiento cuando se administró quimiorradiación (primaria o neoadyuvante) se comparó con la cirugía primaria. Pero solo hubo tres publicaciones que describieron a 141 pacientes, la mayor de las cuales (68 pacientes) fue un ensayo clínico controlado aleatorio que solo se publicó en forma de resumen.[\[223\]](#) Esta publicación tenía un desequilibrio en la distribución de los pacientes con afectación de los ganglios inguinales (los pacientes con ganglios positivos constituyeron el 80 % de la cohorte primaria de TRC en comparación con el 62 % de los pacientes quirúrgicos) y no está claro si hubo algún ajuste estadístico para este tan pobre factor pronóstico. Tampoco hubo estratificación ni detalles sobre el estado del VPH en la población tratada, otro indicador pronóstico importante.

Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante sola no se realiza de forma rutinaria en pacientes con cáncer de vulva. Sin embargo, cada vez hay más pruebas para administrar quimioterapia concomitantemente con radiación en este contexto. La evidencia de esto se discute anteriormente. Sólo el 9,1 % de los pacientes del mayor estudio retrospectivo sobre terapias adyuvantes recibieron quimioterapia *siguiente* Radioterapia para el cáncer de vulva con ganglios positivos. Los resultados de estos pacientes no se informan por separado de los de la población más grande de quimiorradiación, donde la adición de quimioterapia a la radiación resultó en una reducción no significativa en el riesgo de muerte.[\[206\]](#)

Agentes objetivo

Hasta la fecha se ha realizado muy poco trabajo clínico que involucre agentes biológicos específicos en el cáncer de vulva. Una revisión reciente de toda la evidencia publicada de las últimas dos décadas en el campo.[\[224\]](#), proporcionó una visión completa de la biología molecular del CCE vulvar y las posibles terapias moleculares dirigidas asociadas. Los grupos de trabajo se centran principalmente en la actividad aberrante del ciclo celular como vía común en los cánceres asociados al VPH y no asociados al VPH. Estas cascadas aberrantes se caracterizan por una sobreexpresión de p53, Rb y ciclina D1, lo que respalda el desarrollo de factores específicos de esos productos proteicos y de sus vías posteriores. Otras áreas de interés identificadas son los reguladores extracelulares de la actividad celular, como el EGFR, así como los inhibidores de la angiogénesis. El CCE vulvar independiente del VPH se caracteriza por mutaciones procesables, que incluyen *PI3K, CDKN2A y PTEN* a diferencia de la enfermedad asociada al VPH, en la que se están investigando vacunas terapéuticas dirigidas a los oncogenes del VPH E6 y E7 y terapias de base inmunitaria.[\[224\]](#)

Un estudio de un solo grupo de erlotinib examinó dos cohortes separadas: 17 pacientes con lesiones vulvares localmente avanzadas susceptibles de cirugía definitiva o quimiorradiación; y 24 pacientes con enfermedad metastásica (consulte la sección metastásica para conocer los resultados de la cohorte 2)[\[225\]](#). En la primera cohorte, los pacientes sólo fueron tratados con erlotinib durante entre 28 y 42 días. De estos, el 35 % (6/17) logró una respuesta parcial y cuatro de estos seis pacientes habían recibido previamente quimiorradiación por cáncer de vulva previo y estaban siendo tratados por recurrencias locales "en el campo". Todos estos pacientes tenían una expresión alta de EGFR en IHC, sin embargo, solo se encontró amplificación genética, trisomía o disomía alta en el 35 %; no se identificaron mutaciones de EGFR.[\[225\]](#)

Existe una necesidad urgente de reconsiderar los diagnósticos de cáncer de vulva a la luz de su etiología con estados prospectivos de p16 y p53 en todos los casos.

para un mejor manejo de cualquier liquen escleroso de fondo y un mejor pronóstico. Además, la investigación traslacional debe explorar las razones del peor pronóstico de los cánceres de vulva no relacionados con el VPH y nuevas estrategias de tratamiento que incluyan terapias biológicas dirigidas. En el CCE vulvar asociado al VPH, los tratamientos novedosos que explotan y/o mejoran la respuesta inmune del huésped merecen más investigaciones en línea con estudios novedosos para el cáncer de cuello uterino.

Tratamiento de la enfermedad recurrente.

El tratamiento de la enfermedad recurrente puede ser un desafío y puede requerir un enfoque de equipo multidisciplinario. Es necesario considerar cuidadosamente una serie de factores, en particular los tratamientos anteriores administrados, el sitio de la enfermedad y el estado funcional del paciente. El tratamiento de la enfermedad recurrente puede estar asociado con una morbilidad significativa y, a menudo, afecta la función de la vejiga, los intestinos y la sexual. Como siempre, el paciente debe ser central en la planificación del tratamiento y se debe tomar una decisión clara sobre si la intervención planificada tiene una intención radical o paliativa.

Las opciones posibles incluyen:

- Cirugía adicional
- Radioterapia radical con o sin quimioterapia
- Quimioterapia neoadyuvante seguida de terapia personalizada
- Radioterapia paliativa
- Quimioterapia paliativa
- Enfoques novedosos que incluyen la inmunoterapia
- La mejor atención de apoyo

Ver **Tabla 13** para recomendaciones en el manejo de enfermedades recurrentes.

Recurrencia vulvar

Cirugía. Las recurrencias vulvares deben tratarse como tumores primarios con escisión local amplia o radical y linfadenectomía inguinofemoral en caso de invasión profunda de más de 1 mm y no realizada previamente disección de la ingle o después de SLN previo solo de acuerdo también con las directrices de ESGO.[64]. Se recomienda obtener imágenes apropiadas con MRI y/o CT (y PET CT cuando se considera la escisión radical) para excluir enfermedad metastásica y determinar la extensión de la enfermedad local. El uso de la BSGC repetida junto con la escisión radical de pequeñas recurrencias/segundos tumores se analiza anteriormente. Los datos que respaldan la seguridad/eficacia de la BSGC en el contexto de la enfermedad recurrente son muy limitados, según un pequeño estudio retrospectivo.[205]. Se están realizando estudios prospectivos para proporcionar datos sobre la seguridad oncológica, pero hasta que haya más datos disponibles, se repiten

Tabla 13

Recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad recurrente.

Recomendación	Grado de recomendación
Se debe realizar una nueva escisión quirúrgica de la recidiva local y/o IFLN. considerarse en pacientes con enfermedad recidivante susceptibles de cirugía, en analogía con la presentación primaria de la enfermedad.	Grado D
Imágenes por TC (o PET-CT cuando corresponda) de la Se recomienda el tórax/abdomen/pelvis antes de cualquier tratamiento para adaptar los enfoques adecuados.	Grado D
La SLNB se puede considerar para la enfermedad recurrente, si el nuevo El foco de invasión cumple los criterios para SLNB primario. Los datos sobre la seguridad y eficacia de este enfoque son muy limitados.	Grado D
En pacientes no susceptibles de cirugía, paliativos. Se debe considerar la quimioterapia, la radioterapia o una combinación de ambas, dependiendo de las modalidades de tratamiento previas del paciente, las preferencias del paciente y su estado físico.	Grado C
Se puede considerar el tratamiento sistémico en pacientes con metástasis a distancia, pero los datos publicados son insuficientes para recomendar un protocolo preferido.	Grado D

SLNB no es aconsejable.

A menudo puede ser necesaria la opinión de un cirujano plástico experimentado para evaluar las opciones de reconstrucción local y cobertura de defectos en recaídas locales más avanzadas, especialmente porque se pueden realizar resecciones múltiples durante varios años en pacientes que tienen patrones lentos de recurrencia. Cuando surge la situación de que una cirugía adicional conduzca a un riesgo de incontinencia o formación de estoma, se puede considerar a los pacientes para un tratamiento de radiación radical como se describió anteriormente. Se llevarán a cabo discusiones similares sobre la necesidad de "radioterapia adyuvante" después de la cirugía por recaída y serán similares a las indicaciones que se utilizan en el tratamiento primario.

Radioterapia. Las indicaciones de la radioterapia posoperatoria son comparables a las del tratamiento de la enfermedad primaria, aunque no existen estudios aleatorizados en este contexto.[72]. Se debe considerar la adición de quimioterapia concomitante en un enfoque similar para la enfermedad primaria.

Se recomienda la quimiorradiación definitiva cuando el tratamiento quirúrgico no es posible o resultaría en un estoma permanente.[212]. Si bien los procedimientos quirúrgicos pueden repetirse, generalmente sólo hay una oportunidad para administrar dosis altas de radiación, por lo que se debe deliberar cuidadosamente sobre el momento óptimo para la radioterapia radical; en la práctica, esto suele programarse cuando se han agotado las opciones quirúrgicas. La radiación de haz externo que utiliza IMRT o VMAT es el enfoque estándar. Se recomienda una dosis en el sitio primario de 60 a 68 Gy; Esto se puede lograr mediante un haz externo solo o en combinación con un refuerzo de electrones o un implante intersticial.[209].

Las técnicas de radioterapia para la recurrencia, cuando se utilizan como rescate, serán muy similares a las descritas anteriormente. Pueden tener lugar debates sobre si el campo del tratamiento debería abarcar simplemente la enfermedad localmente recurrente en la vulva o si deberían incluirse los ganglios inguinales/pélvicos. Idealmente, se irradiarán las cuencas ganglionares, especialmente porque la mayoría de los pacientes se habrán sometido al menos a una disección ganglionar unilateral que previamente condujo a una dinámica linfática alterada. Sin embargo, esta decisión bien puede verse influenciada por la historia quirúrgica precisa, incluida la presencia de complicaciones como linfedema y la fragilidad/deseos del paciente. Puede ser útil la reirradiación con EBRT, radioterapia estereotáxica o braquiterapia para pacientes seleccionados si no es posible realizar más cirugía.

Aunque la recurrencia distante aislada es rara, se puede considerar la radioterapia estereotáxica o la cirugía para pacientes con enfermedad oligometastásica.

La radioterapia paliativa se puede utilizar para la enfermedad recidivante cuando se han agotado las opciones quirúrgicas y el paciente no es apto para recibir radioterapia de haz externo de dosis altas. Se pueden utilizar técnicas de planificación sencillas y habitualmente se utilizan dosis entre 20 Gy en cinco fracciones y 30 Gy en diez fracciones. Puede ser factible una dosis más alta utilizando un enfoque de IMRT que incluya 30 a 36 Gy en 6 fracciones. En pacientes que tienen sangrado y tienen un estado funcional deficiente, se puede administrar una única fracción de 8 Gy o 10 Gy, que puede repetirse.

Terapias sistémicas. Se debe considerar la quimioterapia paliativa en pacientes para quienes no es factible realizar más cirugía o radioterapia (ya sea por condición física o por tratamiento previo) o para aquellos que tienen enfermedad metastásica a distancia. El tratamiento se administra con la intención de paliar los síntomas para intentar mejorar la calidad de vida. Los fármacos citotóxicos más utilizados incluirán agentes de platino, pirimidinas, taxanos y mitomicina-c. Otros medicamentos que también se pueden considerar incluyen la gemcitabina y los alcaloides de la vinca.[218]. No se han realizado ensayos aleatorios, pero el GCG de la EORTC informó que el paclitaxel como agente único tuvo una actividad modesta en 31 pacientes con carcinoma de vulva avanzado, recurrente o metastásico no susceptible de tratamiento locoregional de diez instituciones internacionales.[226]. La respuesta general fue del 13,8 %, mientras que con una mediana de seguimiento de 24 meses, la mediana de la SSP fue de 2,6 meses (intervalo de confianza del 95 %: 2,04-4,21)[226].

En pacientes que están en buena forma, se pueden considerar tratamientos combinados. No hay pruebas sólidas a favor de ningún esquema en particular, pero se pueden ofrecer regímenes como cisplatino y capecitabina/5-fluorouracilo, carboplatino y paclitaxel, y mitomicina-c y 5-fluorouracilo/capecitabina. Estos regímenes normalmente se administrarán a intervalos de tres semanas hasta un máximo de seis ciclos y con una evaluación de intervalo después de tres ciclos para evaluar la respuesta, en analogía con otros cánceres ginecológicos.

Se publican múltiples series retrospectivas muy pequeñas de pacientes que incluyen una variedad de agentes citotóxicos y resultados. Hasta la fecha no se pueden identificar regímenes preferidos en la literatura. Se requerirá colaboración nacional/internacional para identificar tratamientos apropiados para la enfermedad metastásica. Dos estudios utilizaron agentes "biológicos". Se debía realizar un estudio conjunto para cualquier cáncer ginecológico en el que participarían 32 pacientes que recibían durvalumab ± tremelimumab con RT estereotáctica (NCT03277482)[227]. Este estudio finalizó después de que se reclutaran 16 pacientes debido a que no hubo respuestas en las lesiones no irradiadas. Once pacientes con cáncer de vulva han recibido cisplatino con una vacuna basada en p16 como tratamiento para la enfermedad avanzada/metastásica (NCT02526316 [228,229]); Los resultados no han sido publicados, aunque este estudio compitió hace algún tiempo.

Los agentes de inmunoterapia, en particular los inhibidores de puntos de control, han mostrado una actividad significativa en los carcinomas de células escamosas, incluidos los cánceres de cuello uterino, piel y pulmón.[230,231]. Pembrolizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido a la vía de muerte programada 1 (PD-1), demostró una remisión clínica completa después de 2 ciclos en un estudio de caso pulmonar.[231]. El estudio de fase 2, multicohorte, abierto KEYNOTE-158 inscribió a mujeres con VSCC avanzado sin tratamiento previo que no recibieron pembrolizumab 200 mg iv cada 3 semanas, durante hasta 35 ciclos.[204]. En general, la tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 10,9 % (IC del 95 %: 5,6 % a 18,7 %), del 9,5 % (IC del 95 %: 4,2 % a 17,9 %) en 84 pacientes con VSCC positivo para PD-L1 y del 28,6 % (IC 95 %: 3,7 % a 71,0 %) en los siete pacientes con VSCC PD-L1 negativo. La mediana de SSP fue de 2,1 meses (IC del 95 %: 2,0 a 2,1 meses) y de SG de 6,2 meses (IC del 95 %: 4,9 a 9,4 meses). Se produjeron eventos adversos relacionados con el tratamiento en la mitad de los pacientes (50,5 %) y eventos adversos graves (grado 3-5) en el 12 %. Dos de los 101 pacientes murieron a causa de hepatitis relacionada con el tratamiento. Los datos sobre el cáncer de vulva son muy limitados, principalmente como resultado de la baja incidencia de la enfermedad. Extrapolando datos del tratamiento del cáncer de células escamosas de cuello uterino, la adición de pembrolizumab en casos con expresión de PD-L1 con puntuación positiva combinada (CPS) ≥ 1 y/o bevacizumab a la quimioterapia basada en platino se puede considerar para pacientes seleccionadas en primera línea, aunque estos medicamentos no tienen aprobación específica para el cáncer de vulva.

Es probable que también sean gratificantes otros enfoques inmunoterapéuticos, como los linfocitos infiltrantes de tumores (TIL), que ofrecen un enfoque adicional.[232]. Los enfoques de inmunoterapia que utilizan vacunas y terapia antiviral también pueden tener un papel en el futuro.

Recurrencia ganglionar regional. El tratamiento de la recurrencia de IFLN se recomienda de forma análoga a la recurrencia local, donde la opción de tratamiento preferida es la escisión radical seguida de quimiorradiación posoperatoria en pacientes que no han recibido radioterapia previa.[72]. Se recomienda volver a estadificar con CT/PET-CT para excluir enfermedad metastásica a distancia antes de cualquier resección local. De manera análoga al tratamiento de la enfermedad primaria, se puede considerar limitar la cirugía a la citorreducción de ganglios grandes antes de la quimiorradiación planificada para reducir la morbilidad sin afectar el control de la enfermedad.[181,182]. Aunque los datos históricos sugieren que la recurrencia de IFLN se asocia con un mal resultado[194], el uso del tratamiento multimodal puede proporcionar supervivencia a largo plazo en hasta el 50 % de los pacientes seleccionados[166].

Cuidados de apoyo

Aunque esta sección se encuentra hacia el final de la guía, su

Se deben adoptar principios a lo largo del recorrido del paciente. Proporciona información sobre las necesidades psicosociales y psicosexuales de las mujeres tras el diagnóstico de cáncer de vulva y sus tratamientos posteriores. Su objetivo es guiar/indicar al lector las agencias/servicios que brindan intervención y apoyo adecuados para la mujer y su familia, si es necesario. Ver **Tabla 14** para recomendaciones.

Los pacientes deben tener acceso a atención personalizada, incluida una evaluación integral de sus necesidades, un plan de atención e información de salud y bienestar de acuerdo con el plan a largo plazo del NHS.[233], estrategias similares en las naciones descentralizadas y la orientación de Macmillan sobre cómo brindar atención personalizada a las personas que viven con cáncer[234].

La determinación de estrategias apropiadas para apoyar la supervivencia del cáncer debe basarse en tres elementos clave: físico, psicosocial y psicosexual. El apoyo a la atención del cáncer ha demostrado ser eficaz para mejorar la función física, la fatiga, la ansiedad y la depresión en otros tipos de cáncer. [235]. El desafío sigue siendo implementar esto de manera efectiva en pacientes con cáncer de vulva, donde la enfermedad suele ser multifacética. Se reconoce que existen posibles ahorros de costos si los sobrevivientes son capaces de autocuidarse de manera efectiva, reduciendo la carga general sobre el sistema de atención médica. [236].

La atención de apoyo también debe intentar abarcar la preparación para el tratamiento (prehabilitación), que se ha propuesto para mejorar los resultados en cirugía ginecológica.[237], aunque todavía no existe un programa estandarizado y bien documentado[238].

Tanto los factores fisiológicos como psicosociales pueden afectar la calidad de vida, y abordar los problemas posibles y reales a medida que surgen puede ayudar a reducir el impacto negativo que experimentan las pacientes con cáncer ginecológico.[239]. Es una buena práctica hablar sobre los síntomas que podrían atribuirse al cáncer y la consecuencia del tratamiento, esto también debe abordarse en cada cita de seguimiento o mediante una evaluación holística de necesidades (HNA). Dado que la atención de supervivencia a largo plazo se está volviendo cada vez más importante en el bienestar general de las mujeres tratadas por cáncer de vulva, se debe hacer un esfuerzo para introducir clínicas de supervivencia dirigidas por enfermeras o profesionales de la salud aliados (AHP) para apoyar enfoques holísticos e individualizados.

Las mujeres deberían tener la oportunidad de abordar los síntomas atribuidos

Tabla 14
Recomendaciones para cuidados de apoyo.

Recomendación	Grado de recomendación
Todos los pacientes deben tener un trabajador clave designado para coordinar tratamiento y su ruta de atención y se le proporcionarán datos de contacto en un formato que puedan entender	Grado D
Acceso a un CNS o equivalente y a consejeros psicosexuales debe estar disponible como parte del equipo multidisciplinario. Se debe proporcionar información escrita sobre el tratamiento	Grado C
opciones y efectos secundarios, incluidos los efectos tardíos. Se debe documentar el registro de los efectos secundarios tardíos. Se debe derivar a los pacientes que desarrollen linfedema.	Grado D
Servicio especializado en linfedema para evaluación y tratamiento.	Opinión experta (✓)
Pacientes con signos de proctopatías inducidas por radiación o enteropatías deben tener acceso a la atención de un equipo de profesionales que puede incluir oncólogos, gastroenterólogos, cirujanos intestinales, radiólogos terapéuticos, dietistas y enfermeras especialistas.	Grado D
Pacientes con síntomas urinarios molestos después	Opinión experta (✓)
El tratamiento debe tener acceso a servicios de urología y especialistas en continencia para su evaluación, diagnóstico y tratamiento conservador.	
Se debe asesorar a los pacientes sobre el mayor riesgo.	Opinión experta (✓)
y síntomas de fracturas por insuficiencia pévica, menopausia precoz e infertilidad, si corresponde, y el riesgo de neuropatías relacionadas con el tratamiento.	
La terapia de reemplazo hormonal para los cánceres de vulva CCE no es está contraindicado y debe evaluarse de forma individual. La evidencia general no respalda ni contradice el uso de TRH en pacientes con melanoma, y el asesoramiento debe ser individualizado.	Opinión experta (✓)

a su cáncer y su manejo antes, durante y después del tratamiento. Deben tener la oportunidad de estar preparadas para el impacto de los síntomas y problemas predecibles que pueden surgir como resultado del diagnóstico de cáncer de vulva y sus tratamientos posteriores. Tanto los factores fisiológicos como psicosociales pueden afectar la calidad de vida; abordar los problemas posibles y reales a medida que surgen puede ayudar a reducir el impacto negativo que experimentan las mujeres.

Hay información de buena calidad disponible de las organizaciones benéficas Macmillan y Eve Appeal. El desafío para los proveedores es buscar formas innovadoras de ofrecer dichos servicios a las personas con cáncer de vulva. Los pacientes que experimentan efectos tardíos de su tratamiento contra el cáncer necesitarán información nueva y continua sobre cómo manejar mejor los síntomas. Se deben considerar las clínicas en línea, los seminarios web y las clínicas presenciales impartidas por los CNS y los trabajadores de apoyo al cáncer.

Recursos para pacientes: macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/cancer-vulvary eveappeal.org.uk/gynaecological-cancers/v-cancer-de-ulvar

Psicosexual

Los problemas psicosexuales después del cáncer de vulva son comunes y las dificultades incluyen aumento de la sequedad vaginal, dispareunia, reducción de la excitación y el deseo, alteración del orgasmo y la satisfacción sexual y reducción del placer. [240]. Las mujeres también experimentan desafíos psicológicos en torno a su sexualidad en relación con la imagen corporal alterada, la feminidad, la fertilidad y la pérdida de rol. [241]. Un estudio reciente mostró que el sexo y la imagen corporal son preocupaciones importantes en pacientes diagnosticadas con cáncer de vulva; casi una de cada tres mujeres diagnosticadas tenía miedo de tener relaciones sexuales. [242]. Aunque los tratamientos no siempre resultan en un mayor riesgo de disfunción sexual, especialmente los enfoques mínimamente invasivos. [243,244], el riesgo aumenta con la adición de radioterapia, y hasta el 81 % de los pacientes informan dificultades sexuales que incluyen dispareunia, estenosis vaginal, reducción del deseo y la excitación. [245]. Se debe recomendar el uso de dilatadores vaginales o vibradores después de la radioterapia para reducir el riesgo de estenosis. [246].

Se debe proporcionar al paciente información factual sobre posibles cambios en la función sexual debido a la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia antes del tratamiento, para reconocer que el tema de la sexualidad está abierto en caso de que necesite buscar más información, si surgen dificultades. [247]. Se recomienda el acceso a servicios especializados de asesoramiento psicosexual y psicosocial a las mujeres con afecciones vulvares que incluyen, entre otras, el cáncer de vulva.

Las dificultades sexuales tienen causas multifacéticas que incluyen factores fisiológicos/biológicos, psicológicos, interpersonales y socioculturales, por lo que se debe adoptar un enfoque conjunto para abordar los problemas, teniendo un enfoque multidisciplinario que permita a los médicos la seguridad de abordar este tema y consultar si los problemas están más allá de su comodidad o experiencia. [240,248].

La evaluación e identificación de problemas sexuales por parte de los médicos se puede realizar de manera eficiente y sencilla con herramientas breves validadas utilizando un estilo de investigación que comienza reconociendo cuán común es la disfunción sexual entre los sobrevivientes de cáncer en lugar de hacer preguntas directas. [248]. Las herramientas de evaluación/medidas de resultados informadas por el paciente (PROMS) pueden ayudar a identificar dificultades sexuales, promover debates y el manejo de problemas sexuales. [249-251].

Si hay dificultades sexuales, se deben abordar y, cuando sea posible, dar sugerencias específicas, por ejemplo, educación psicosexual, uso de lubricación durante las relaciones sexuales o humectante vaginal. [240,252,253]. Cuando estén disponibles, los pacientes con dificultades persistentes deben ser remitidos a servicios psicosexuales, especialmente en mujeres cuando las dificultades sexuales son persistentes a pesar de las intervenciones adecuadas y cuando hay altos niveles de angustia individual/de pareja, la mujer tiene problemas sexuales preexistentes y vulnerabilidad psicológica antes del diagnóstico, o si existen dificultades sexuales duales dentro de la relación.

Recursos para pacientes: efectos secundarios de la pelvis femenina y su vida sexual | Apoyo al cáncer de Macmillan. <https://www.macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/treatment/coping-with-treatment/your-sex-li>

[fe/efectos-secundarios-del-tratamiento-en-la-zona-pelvica-femenina](#)

psicosocial

El impacto del cáncer y el tratamiento pueden afectar la calidad de vida; las necesidades psicosociales de los pacientes deben abordarse en todo momento. Se debe realizar una HNA en puntos fundamentales de la vía del cáncer. Los pacientes deben tener la oportunidad de explorar formas de mejorar su calidad de vida mediante el apoyo y la señalización adecuados para vivir con y más allá de los servicios oncológicos y los servicios psicológicos cuando estén disponibles.

Recursos para pacientes: macmillan.org.uk/cancer-information-and-support/after-treatment.

linfedema

El linfedema puede afectar las extremidades inferiores, la parte inferior del abdomen y la pelvis/perineo después del tratamiento del cáncer de vulva. El riesgo de linfedema después de IFLND osciló entre el 17 y el 50 % [254,255]. Sin embargo, la falta de una definición estandarizada de linfedema y sus mediciones dificulta una verdadera evaluación. [256]. El uso cada vez mayor de SLNB en lugar de IFLND debería reducir la incidencia [75]. El linfedema es significativamente peor en mujeres que se someten tanto a cirugía como a radioterapia. [257]. El IMC alto, la falta de actividad física y el linfedema preexistente también pueden aumentar el riesgo [185].

Los pacientes deben disponer de información profiláctica para reducir el riesgo de linfedema. La evaluación quirúrgica, el seguimiento regular y la intervención temprana pueden tener algún beneficio para reducir la carga del linfedema en pacientes con cáncer ginecológico [258]. Ver macmillan.org.uk/Linfoedema para recursos para pacientes. Se debe informar a los pacientes sobre los signos evidentes de linfedema; hinchazón, cambios en la sensación, dolor, cambios en la piel. La monitorización profiláctica con análisis de impedancia bioeléctrica puede detectar signos subclínicos de linfedema [259].

Aquellos pacientes que desarrollen linfedema deben ser remitidos a servicios especializados en linfedema para la evaluación y tratamiento de esta afección. El tratamiento puede incluir prendas de compresión, drenaje linfático manual y compresión neumática. [260]. Se debe alentar a los pacientes a mantener un peso saludable, mantenerse activos y cuidar la piel diariamente. La cirugía de anastomosis linfaticovenular (LVA) puede ser una opción para quienes padecen linfedema en etapa temprana [261], especialmente en presencia de celulitis recurrente. Cada vez hay más pruebas de que la intervención temprana con LVA puede reducir la incidencia de linfedema en los cánceres ginecológicos. [262]. En un pequeño estudio de un solo centro, la reconstrucción linfática inmediata en pacientes con cáncer de vulva con disección del ganglio inguino femoral tuvo una reducción del 17 % en el edema de las extremidades inferiores. [263]. Actualmente, la disponibilidad del servicio LVA es muy limitada. [262,264].

Manejo de los efectos tardíos de la radioterapia.

Los efectos tardíos, especialmente los de la radioterapia, suelen ser permanentes y progresivos y pueden manifestarse muchos años después de finalizar el tratamiento. Se debe informar a los pacientes y a los equipos de atención primaria que, más allá del período de seguimiento convencional, pueden ser atendidos en una clínica para investigar los efectos tardíos y las posibles recurrencias. Las siguientes secciones son genéricas para pacientes tratadas con radioterapia pélvica y no son específicas para aquellas tratadas por cáncer de vulva.

Los efectos secundarios tardíos en los cánceres ginecológicos dependen de la modalidad de tratamiento y de las morbilidades potencialmente preexistentes. [265]. Las consecuencias del cáncer de vulva y su tratamiento pueden incluir linfedema, efectos en los sistemas gastrointestinal y genitourinario, dolor óseo/ fracturas por insuficiencia y daño a los nervios.

Recursos profesionales: [Ruta de Mejores Prácticas del PRD - PRDA](#)

Efectos tardíos gastrointestinales

Los efectos gastrointestinales (GI) de la radioterapia pueden incluir urgencia fecal, diarrea, pérdidas, sangrado rectal, síndromes de malabsorción,

íleo/obstrucción y pequeño sobrecrecimiento bacteriano. Los datos no son adecuados para definir cuántas pacientes experimentan cambios gastrointestinales permanentes después de los tratamientos contra el cáncer ginecológico.[266]. Existe evidencia limitada que respalde el uso de intervenciones dietéticas o farmacoterapéuticas profilácticas para reducir la toxicidad gastrointestinal de la radioterapia pélvica.[267], aunque una revisión sistemática reciente y *meta*-El análisis concluyó que los suplementos bióticos pueden reducir las toxicidades gastrointestinales agudas.[268].

Durante el seguimiento es importante preguntar si hay algún problema nuevo relacionado con la función intestinal. Las herramientas validadas que se pueden utilizar para evaluar los síntomas incluyen: EORTC PRT23 para la proctitis por radiación[269]; o ALERTA B [270]. La Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer está desarrollando una PROM contra el cáncer de vulva[271].

Los síntomas gastrointestinales después del tratamiento del cáncer pélvico son complejos y multifactoriales. Deben gestionarse de forma secuencial utilizando un algoritmo validado.[266,272]. El tratamiento inicial puede implicar consejos sencillos sobre el estilo de vida y medicamentos como loperamida para la diarrea y cambios en la dieta para el estreñimiento. Una revisión Cochrane de opciones no quirúrgicas como el sucralfato para el sangrado rectal parece prometedora, pero la calidad de la evidencia sigue siendo muy baja[273]. Los problemas más complejos y persistentes justifican la derivación a servicios especializados, por ejemplo, gastroenterología, colorrectal y dietistas. Un pequeño estudio demostró que la estimulación del nervio sacro (SNS) puede mejorar la incontinencia fecal después de la radioterapia pélvica sin aumentar las tasas de complicaciones[274]. Los ensayos que investigan el uso del tratamiento con oxígeno hiperbárico para tratar el daño crónico por radiación gastrointestinal no proporcionan datos suficientes para ser concluyentes.[275].

Recursos profesionales:[Manejo de los problemas gastrointestinales inferiores después del tratamiento del cáncer](#) | [Apoyo al cáncer de Macmillan](#).

Recursos para pacientes:[Problemas intestinales después de la radioterapia pélvica - Tratamiento del cáncer](#) | [Apoyo al cáncer de Macmillan](#).

EFECTOS TARDÍOS URINARIOS

Los pacientes con cáncer ginecológico tienen mayores niveles de trastornos del sistema urinario[276]. Las posibles consecuencias del tratamiento son estenosis, contracción, obstrucción, inflamación, deterioro de la función del suelo pélvico e hiperactividad del detrusor. Las toxicidades de alto grado (3 y 4) parecen ser raras en pacientes con cáncer de vulva 12 meses después del tratamiento[71] a los 34 meses[215], aunque faltan datos a más largo plazo y la fibrosis inducida por la radiación, que puede causar disfunción urinaria, puede ocurrir muchos años después del tratamiento.

Una mejor administración de tratamientos de radioterapia a las estructuras libres del sistema urinario puede reducir los efectos tardíos[277]. Falta evidencia de intervenciones farmacológicas.

La incontinencia urinaria es común, afecta hasta al 40 % de la población femenina del Reino Unido y se vuelve más frecuente con la edad y la posmenopausia.[278]. Por tanto, es útil establecer un valor inicial de la función urinaria antes de cualquier tratamiento. [277]aunque no existe ninguna herramienta validada y acordada para su uso. Pregunte directamente sobre cualquier problema nuevo relacionado con la función de la vejiga en las visitas de seguimiento.

El tratamiento para el aumento de la frecuencia urinaria, la urgencia y la incontinencia de esfuerzo puede incluir estrategias de afrontamiento, productos de contención absorbentes, reeducación de los músculos del suelo pélvico y reentrenamiento de la vejiga.[279]. Pueden ser preferibles las farmacoterapias y tratamientos conservadores, como los antimuscarínicos y las instilaciones en la vejiga, ya que las intervenciones quirúrgicas tienen altas tasas de fracaso debido a la isquemia tisular.[280,281]. Los pacientes pueden beneficiarse de la conversación en un EMD de uroginecología. Problemas complejos como fístulas, hematuria y cistitis intersticial inducida por radiación requieren la intervención de especialistas en urología. La oxigenoterapia hiperbárica puede tener algunos beneficios para la cistitis tardía por radiación[282].

Recursos para pacientes:[Manejo de los efectos tardíos en la vejiga](#) | [Apoyo al cáncer de Macmillan](#).

EFECTOS TARDÍOS ENDOCRINOS

La radioterapia pélvica aumenta significativamente el riesgo de fracturas por insuficiencia ósea (FPI) en mujeres mayores[283] y los pacientes deben ser

asesorado sobre el mayor riesgo y los síntomas de fracturas por insuficiencia ósea. Las FPI se producen bajo tensiones normales en huesos debilitados por la radioterapia de haz externo. Recientemente *meta*-los análisis de pacientes con radioterapia pélvica ginecológica informaron tasas de PIF del 7,8 % al 15,3 % de tratamiento; desarrollándose entre 7 y 39 meses después del tratamiento, y la mayoría ocurre dentro de los 2 años posteriores al tratamiento.[284–286]. El dolor es el principal síntoma reportado, aunque hasta el 40% puede ser asintomático.[286].

Detección previa al tratamiento de los factores de riesgo de PIF, incluidas mediciones de la densidad ósea, herramienta de evaluación del riesgo de fracturas y edad. >65 años, IMC bajo 20 kg/m², antecedentes de fractura por fragilidad, uso de corticosteroides orales y antecedentes de tabaquismo probablemente estén justificados en pacientes posmenopáusicas con cáncer ginecológico[284,287]. Las intervenciones para prevenir la PIF, como los suplementos de calcio y vitamina D, las terapias con bisfosfonatos o el denosumab, tienen poca evidencia, pero justifican una mayor investigación. [288,289]. Las estrategias para prevenir fracturas en estos pacientes, como el uso de IMRT, pueden beneficiar a esta población con riesgo significativo de PIF, pero los datos no son concluyentes.[284,286].

Se debe informar a los pacientes que el dolor pélvico, el dolor al cargar peso y la inmovilidad son signos de PIF.[286]. Las imágenes de resonancia magnética son útiles para diagnosticar PIF y distinguir entre metástasis óseas.[290]. El tratamiento conservador implica reposo, tratamiento del dolor y ejercicio dirigido por fisioterapia para las fracturas estables.

Recursos profesionales:[Orientación sobre efectos tardíos endocrinos para profesionales sanitarios](#) | [Apoyo al cáncer de Macmillan](#).

Recursos para pacientes:[Salud ósea y cuidado](#) | [Apoyo al cáncer de Macmillan](#).

La radioterapia pélvica daña los ovocitos en dosis bajas, puede provocar cambios uterinos e inducir la menopausia. La menopausia precoz aumenta la osteoporosis y las enfermedades cardiovasculares[291]. Se ha documentado la transposición ovárica en pacientes premenopáusicas para cánceres colorrectales y cánceres de cuello uterino antes de la radioterapia pélvica, aunque faltan datos para pacientes con cáncer de vulva y la mayoría de las pacientes son posmenopáusicas.

Las terapias sistémicas contra el cáncer y la radioterapia pélvica pueden provocar menopausia iatrogénica y la aparición repentina de síntomas como síntomas vasomotores, cambios de humor, alteraciones del sueño y disfunción urinaria.

Se recomienda un enfoque individualizado para controlar la menopausia inducida por radiación según la edad, el tipo de tumor, el estadio, el estado del receptor de hormonas tumorales y la presencia/ausencia de útero.[292]. La mayoría de los cánceres de vulva son CCE en los que la TRH sistémica y tópica no están contraindicadas.[292–294]. La evidencia no respalda ni contradice el uso de la TRH en pacientes tratadas por melanoma vulvar, aunque es poco probable que sea perjudicial.

Recursos profesionales:[Orientación sobre efectos tardíos endocrinos para profesionales sanitarios](#) | [Apoyo al cáncer de Macmillan](#) y [Fertilidad y cáncer](#) | [Apoyo al cáncer de Macmillan](#).

Recursos para pacientes:[Efectos tardíos de la radioterapia pélvica](#) | [Apoyo al cáncer de Macmillan](#)

EFECTOS TARDÍOS DEL TEJIDO NERVIOSO

La plexopatía lumbosacra inducida por radiación (RILP, por sus siglas en inglés) es un efecto tardío de la radioterapia pélvica que no se informa lo suficiente, es un evento raro pero potencialmente creciente con mejores tasas de supervivencia.[295,296]. Se debe informar a los pacientes sobre el mayor riesgo de neuropatías, como la neuropatía periférica inducida por la quimioterapia y la plexopatía lumbosacra inducida por la radiación. Definir y evitar el plexo lumbosacro durante la planificación y administración de la radioterapia puede reducir las dosis y las consecuencias tardías[297,298].

Los pacientes presentan dolor bilateral en las extremidades inferiores, entumecimiento, debilidad, parestesia o parálisis.[297]. La resonancia magnética puede ser útil para descartar recurrencia y ayudar en el diagnóstico de RILP.[299].

El daño neurológico es irreversible y actualmente no existen terapias efectivas; los pacientes pueden beneficiarse de cuidados de apoyo.

Seguimiento de VSCC

No hay datos de ensayos clínicos que informen sobre la estrategia de seguimiento óptima en VSCC y las estrategias (Tabla 15) por lo tanto se basan en la opinión de expertos[300]. Las dermatosis vulvares de fondo influyen en el riesgo de recurrencia y, por tanto, deben tenerse en cuenta. El VSCC que surge en un contexto de dVIN tiene más probabilidades de reaparecer que en un contexto de uVIN[66]. En una revisión retrospectiva, la tasa general de recurrencia del VSCC fue del 22,6 %, aunque la tasa de recurrencia local es proporcional a la duración del seguimiento, con una tasa anual de aproximadamente el 4 %. El odds ratio (OR) de tener una recurrencia de VSCC asociado con dVIN solo fue de 3,85 (IC del 95 %: 0,52 a 28,24) y mayor cuando se asoció con dVIN en combinación con liquen escleroso/licuén plano (OR 4,3; IC del 95 %: 0,84 a 21,92). El riesgo de recurrencia del VSCC cuando la enfermedad se produjo en un contexto de uVIN fue mucho menor (OR 1,35; IC del 95 %: 0,20 a 9,01). Incluso en la enfermedad en etapa temprana, las recurrencias locales pueden ocurrir mucho tiempo después del tratamiento primario, lo que lleva a algunos a recomendar un seguimiento de por vida después de un diagnóstico de cáncer de vulva.[92]. Sin embargo, aquellos con enfermedad unifocal relacionada con el VPH tienen un riesgo menor y, en ausencia de nuevas áreas de uVIN que se desarrollan durante el seguimiento, el alta a atención primaria, con énfasis en la necesidad de una rápida remisión en caso de desarrollar una nueva lesión, puede ser considerado después de cinco años.

El seguimiento debe incluir un examen clínico de la vulva y las ingles con evaluación de las secuelas físicas y psicológicas del tratamiento. La recurrencia locorregional ocurre con mayor frecuencia en los primeros dos años y los regímenes de seguimiento deben reflejar esto. Para la enfermedad en etapa temprana no complicada, serían razonables intervalos de 3 a 6 meses en los primeros dos años, con un seguimiento de 6 a 12 meses hasta los 5 años. Un estudio reciente sugirió que la ecografía trimestral de las ingles durante dos años después de una disección negativa del ganglio centinela era rentable en la detección de metástasis en los ganglios linfáticos.[167](véase más arriba). Para pacientes con dermatosis vulvar subyacente o cáncer multifocal/recidivante, puede ser necesario un seguimiento más frecuente y prolongado (posiblemente de por vida). El paciente dado de alta de la revisión periódica debe ser consciente de la necesidad de informar los síntomas y las nuevas lesiones en una etapa temprana e idealmente debe tener acceso rápido y directo a clínicas especializadas para su evaluación.

En la visita de seguimiento 10 a 12 semanas después de la (quimio)radiación definitiva, imágenes con resonancia magnética±Se recomienda CT/CT-PET para documentar la respuesta al tratamiento.

Seguimiento del carcinoma basocelular de vulva.

Los pacientes con carcinoma de células basales, si los márgenes están claros después de la cirugía, es poco probable que presenten enfermedad recurrente y no está indicado un seguimiento a largo plazo. Los pacientes con síndrome de Gorlin corren riesgo de sufrir carcinoma de células basales en distintas zonas de la piel, por lo que es más apropiado un seguimiento a largo plazo con un equipo de dermatología especializado.

Seguimiento de la enfermedad de Paget vulvar

Como se mencionó anteriormente, el riesgo de recurrencia o desarrollo de enfermedad invasiva es alto y, ante la falta de datos para guiar las recomendaciones, se sugiere un seguimiento a largo plazo en una clínica especializada en cáncer de vulva.[132].

Seguimiento del melanoma maligno vulvar

Consulte las pautas sobre melanoma de la mucosa anourogenital para obtener más información (<https://melanomafocus.com>)[1].

Declaración de intereses contrapuestos

Los autores declaran los siguientes intereses financieros/relaciones personales que pueden considerarse como posibles intereses en competencia: JM - Ninguno a declarar. PB - Ninguno para declarar. LH - Ninguno para declarar. AUTOMÓVIL CLUB BRITÁNICO-

Tabla 15
Recomendaciones de seguimiento tras un diagnóstico de cáncer de vulva.

Recomendación	Grado de recomendación
VSCC	
No existe un régimen probado para el seguimiento del VSCC. Sin embargo, las tasas de recurrencia/focos nuevos son comunes, especialmente en un contexto de dVIN/LSA.	Grado D
Aquellos sin recurrencia de VSCC dependiente del VPH o uVIN podría darse de alta para el seguimiento iniciado por el paciente, con acceso a una nueva derivación rápida después de cinco años.	Grado D
Aquellos con enfermedad recurrente, VSCC independiente del VPH y La enfermedad multifocal puede necesitar un seguimiento de por vida. A todos los	Grado D
pacientes se les debe indicar que informen sobre nuevas lesiones y que sean visto con urgencia ya que los cánceres de intervalo no son infrecuentes y deben tratarse con prontitud.	Grado D
Melanoma maligno vulvar ver https://melanomafocus.com	
Carcinoma de células basales	
Puede ser necesario un seguimiento inicial 3 meses después de la cirugía. apropiado para comprobar la curación y la recurrencia local. En pacientes sin síndrome de Gorlin, no se requiere seguimiento adicional si se extirpa por completo.	Grado D
Enfermedad de Paget vulvar	
Las pacientes con enfermedad de Paget vulvar deben recibir tratamiento prolongado. seguimiento del término.	Grado D

Ninguno para declarar. LB- Trabaja para Perci Health Ltd, 1 Vincent Square, Londres, SW1P 2PN y directora de Buckley Consultants Ltd. KE- Miembro de la fuerza laboral del Royal College of Obstetricians and Gynecologists de enero de 2022 a diciembre de 2022. Pagada por 8 h a la semana a través de su organización. CF: ha recibido pagos por participar en una junta de monitoreo de seguridad de datos o una junta asesora de Glaxo Smith Klein, Roche, Ethicon, Astra Zeneca MSD (Merck & Co., Inc). RG - Ha recibido pagos por conferencias de Astra Zeneca, Ocoinvent y MSD. AT - Ha recibido apoyo financiero para asistir a reuniones y participar en un Consejo de Monitoreo de Seguridad de Datos o Consejo Asesor de MSD.

Agradecimientos

Esta directriz se realizó sin el apoyo financiero de ninguna organización; Estamos extremadamente agradecidos con todos los autores, el equipo del subgrupo de la guía y los revisores nacionales e internacionales, que han brindado su tiempo libremente para contribuir a este documento. Agradecemos a Lucy Cogswell, Marcia Hall, Nick Reed y Phil Rolland por su participación en una versión anterior de esta guía BGCS. Agradecemos a Debbie Lewis por su apoyo administrativo y a Jo Platt, ex miembro del Grupo Cochrane de Revisión de Ginecología, Neurooncología y Cáncer Huérfano, por el apoyo de los especialistas en información, el diseño y la ejecución de las búsquedas para la revisión de la literatura. Agradecemos especialmente a los revisores internacionales, Maaik Oonk, Amanda Tristram y Linn Wölber, por su tiempo, cuidado y experiencia en la revisión de este documento.

Apéndice A. Datos complementarios

Los datos complementarios de este artículo se pueden encontrar en línea en <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.11.013>.

Referencias

- [1] Gore M, Bagwan I, Board R, Capper S, Coupland S, Lalondrelle S, et al. Melanoma de la mucosa anourogenital. Guía completa: Enfoque en melanoma; 2018 [Disponible en: https://melanomafocus.com/wp-content/uploads/2018/05/2_Full-Guideline-V.7.4-FINAL-29.5.18.pdf].
- [2] Investigación sobre el cáncer en el Reino Unido. Incidencia de cáncer de vulva [Disponible en: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancertype/vulval-cancer/incidence>].
- [3]Lai J, Elleray R, Nordin A, Hirschowitz L, Rous B, Gildea C, et al. Incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer de vulva en Inglaterra: tendencias relacionadas con la edad. BJOG 2014;121 (6):728–38. discusión 39.

- [4]Bleeker M, Visser P, Overbeek L, van Beurden M, Berkhof J. Liqueen escleroso: incidencia y riesgo de carcinoma de células escamosas de vulva. *Biomarca del epidemiol del cáncer anterior* a 2016.
- [5] Investigación sobre el cáncer en el Reino Unido. Datos de mortalidad por cáncer de vulva [disponibles en: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer/mortality>].
- [6]Buttmann-Schweiger N, Klug SJ, Luyten A, Hollecsek B, Heitz F, du Bois A, et al. Patrones de incidencia y tendencias temporales de tumores vulvares no melanóticos invasivos en Alemania 1999-2011. Un análisis de registro de cáncer basado en la población. *PLoS One* 2015;10(5):e0128073.
- [7]Pils S, Gensthaler L, Alemany L, Horvat R, de Sanjose S, Joura EA. Prevalencia del VPH en el cáncer de vulva en Austria. *Wien Klin Wochenschr* 2017;129(21–22): 805–9.
- [8] Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, LM, Piñeros M, et al. Observatorio Mundial del Cáncer: *Cancer Today Lyon, Frabce: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer*; 2020 [Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/21-Vulva-fact-sheet.pdf>].
- [9] Bergman H, Buckley B, Villanueva G, Petkovic J, Garrity C, Lutje V, et al. Comparación de diferentes tipos de vacunas contra el virus del papiloma humano (VPH) y esquemas de dosis para la prevención de enfermedades relacionadas con el VPH en hombres y mujeres. *Sistema de base de datos Cochrane Rev* 2019;11.<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013479>. CD013479.
- [10] Muñoz N, Kjaer SK, Sigurdsson K, Iversen OE, Hernández-Ávila M, Wheeler CM, et al. Impacto de la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH) - 11/06/16/18 en todas las enfermedades genitales asociadas al VPH en mujeres jóvenes. *J Natl Cancer Inst* 2010;102(5): 325–39.
- [11] Henschke N, Bergman H, Villanueva G, Loke YK, Golder SP, Crosbie EJ, et al. Efectos de los programas de vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH) sobre las tasas comunitarias de enfermedades relacionadas con el VPH y los daños de la vacunación. *Sistema de base de datos Cochrane Rev* 2022;5.
- [12] Mezclar JM, Saraiya M, Senkomago V, Unger ER. Precánceres de vulva, vagina y ano de alto grado entre adolescentes y adultos jóvenes de EE. UU. después de la introducción de la vacuna contra el virus del papiloma humano. *Am J Prev Med* 2022;62(1):95–9.
- [13] Mix JM, Gopalani SV, Simko S, Saraiya M. Tendencias en la incidencia del cáncer de vulva asociado y no asociado al VPH, Estados Unidos, 2001-2017. *Anterior Med* 2022; 164:107302.
- [14] Arbyn M, Xu L, Simoens C, Martin-Hirsch PPL. Vacunación profiláctica contra el virus del papiloma humano para prevenir el cáncer de cuello uterino y sus precursores. *Revisión del sistema de base de datos Cochrane* 2018;5.
- [15] Joura EA, Garland SM, Paavonen J, Ferris DG, Pérez G, Ault KA, et al. Efecto de la vacuna tetravalente contra el virus del papiloma humano (VPH) en un subgrupo de mujeres con enfermedad cervical y vulvar: análisis retrospectivo agrupado de los datos de los ensayos. *BMJ* 2012; 344:e1401.
- [diacéisis] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, Pieralli A, Bay P, Tonetti A, et al. Proyecto SPERANZA: Vacunación contra el VPH después del tratamiento para NIC2+. *Gynecol Oncol* 2018;151(2): 229–34.
- [17] Di Donato V, Caruso G, Bogani G, Cavallari EN, Palaia G, Perniola G, et al. Vacunación contra el VPH después del tratamiento primario de la enfermedad relacionada con el VPH en diferentes sitios de órganos: una revisión integral multidisciplinaria y un metanálisis. *Vacunas (Basilea)* 2022;10(2).
- [18] KA sueca, Factor SH, Goldstone SE. Prevención de la neoplasia anal recurrente de alto grado con la vacunación tetravalente contra el virus del papiloma humano en hombres que tienen sexo con hombres: un estudio de cohorte no concurrente. *Clin Infect Dis* 2012;54(7):891–8.
- [19] van Seters M, van Beurden M, de Craen AJM. ¿La supuesta historia natural de la neoplasia intraepitelial vulvar III está basada en evidencia suficiente? Una revisión sistemática de 3322 pacientes publicados. *Gynecol Oncol* 2005;97(2):645–51.
- [20] Lawrie T, Nordin A, Chakrabarti M, Bryant A, Kaushik S, Pepas L. Intervenciones médicas y quirúrgicas para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial vulvar de tipo habitual. *Sistema de base de datos Cochrane Rev* 2016;1:CD011837.
- [21] Terlou A, van Seters M, Ewing PC, Aaronson NK, Gundy CM, Heijmans-Antonissen C, et al. Tratamiento de la neoplasia intraepitelial vulvar con imiquimod tópico: mediana de seguimiento de siete años de un ensayo clínico aleatorizado. *Gynecol Oncol* 2011;121(1):157–62.
- [22] Harvey G, Pontefract D, Hughes BR, Brinkmann D, Christie C. Impacto del tabaquismo en la respuesta al imiquimod en pacientes con neoplasia intraepitelial vulvar. *Clin Exp Dermatol* 2019;44(4):e140–4.
- [23] Tristram A, Hurt CN, Madden T, Powell N, Man S, Hibbitts S, et al. Actividad, seguridad y viabilidad de cidofovir e imiquimod para el tratamiento de la neoplasia intraepitelial vulvar (RT(3)VIN): un ensayo de fase 2 multicéntrico, abierto, aleatorizado. *Lancet Oncol* 2014;15(12):1361–8.
- [24] Hurt CN, Jones S, Madden TA, Fiander A, Nordin AJ, Naik R, et al. Recurrencia de neoplasia intraepitelial vulvar después del tratamiento con cidofovir o imiquimod: resultados de un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de fase II (RT3VIN). *BJOG* 2018;125 (9):1171–7.
- [25] Ginecólogos CONACoOa. Manejo de la neoplasia intraepitelial vulvar. *Obstet Gynecol* 2016;128:e178–82.
- [26] Trutnovsky G, Reich O, Joura EA, Holter M, Ciresa-König A, Widschwendter A, et al. Imiquimod tópico versus cirugía para la neoplasia intraepitelial vulvar: un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de fase 3, de no inferioridad. *Lanceta* 2022;399(10337): 1790–8.
- [27] Bryan S, Barbara C, Thomas J, Olaitan A. Vacuna contra el VPH en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial vulvar y vaginal de tipo habitual: una revisión sistemática. *BMC Salud de la Mujer* 2019;19(1):3.
- [28] Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. ¿El tratamiento del liquen escleroso vulvar influye en su pronóstico? *Arco Dermatol* 2004;140(6):702–6.
- [29] Vieira-Baptista P, Pérez-López FR, López-Baena MT, Stockdale CK, Preti M, Bornstein J. Riesgo de desarrollo de cáncer de vulva en mujeres con liquen escleroso o liquen plano: una revisión sistemática. *J Enfermedad del tracto genital bajo* 2022.
- [30] Meani R, Howard A, Veysey E. Incidencia de carcinoma de células escamosas de vulva en mujeres con liquen escleroso vulvar en un centro de referencia terciario australiano. *Australas J Dermatol* 2019;60(1):76–7.
- [31] Renaud-Vilmer C, Cavellier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Liqueen escleroso vulvar: efecto de la aplicación tópica a largo plazo de un esteroide potente en el curso de la enfermedad. *Arco Dermatol* 2004;140(6):709–12.
- [32] Lee A, Bradford J, Fischer G. Manejo a largo plazo del liquen escleroso vulvar en adultos: un estudio de cohorte prospectivo de 507 mujeres. *JAMA Dermatol* 2015;151 (10):1061–7.
- [33] Johnson DB, Pectasides E, Feld E, Ye F, Zhao S, Johnpulle R, et al. Tratamiento de secuenciación en melanoma mutante BRAFV600: Anti-PD-1 antes y después de la inhibición de BRAF. *J Immunother* 2017;40(1):31–5.
- [34] van de Nieuwenhof HP, Massuger LF, van der Avoort IA, Bekkers RL, Casparie M, Abma W, et al. Desarrollo de carcinoma de células escamosas de vulva después del diagnóstico de VIN aumenta con la edad. *Eur J Cáncer* 2009;45(5):851–6.
- [35] Maclean AB, Jones RW, Scurry J, Neill S. El cáncer de vulva y la necesidad de concienciar sobre las lesiones precursoras. *J Enfermedad del tracto genital inferior* 2009;13(2):115–7.
- [36] Leis M, Singh A, Li C, Ahluwalia R, Fleming P, Lynde CW. Riesgo de carcinoma de células escamosas de vulva en liquen escleroso y liquen plano: una revisión sistemática. *J Obstet Gynaecol Can* 2022;44(2):182–92.
- [37] McAlpine JN, Kim SY, Akbari A, Eshragh S, Reuschenbach M, von Knebel DM, et al. La neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada independiente del VPH (dVIN) se asocia con un curso clínico agresivo. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36(6): 507–16.
- [38] Bigby SM, Eva LJ, Fong KL, Jones RW. La historia natural de la neoplasia intraepitelial vulvar, tipo diferenciado: evidencia de progresión y desafíos diagnósticos. *Int J Gynecol Pathol* 2016;35(6):574–84.
- [39] Lewis FM, Tatnall FM, Velangi SS, Bunker CB, Kumar A, Brackenbury F, et al. Directrices de la Asociación Británica de Dermatólogos para el tratamiento del liquen escleroso, 2018. *Br J Dermatol* 2018;178(4):839–53.
- [40] Wiggans A, Coleridge S, Bryant A, Morrison J. Relación entre los síntomas vulvares y la incidencia de cáncer de vulva en mujeres remitidas a una clínica de acceso rápido. *Int J Gynecol Obstet* 2019;145(3):283–6.
- [41] AGRADABLE. Sospecha de cáncer: reconocimiento y derivación. *Directriz NICE [NG12] Centro Colaborador Nacional para el Cáncer*; 2015 Fecha de publicación: junio de 2015 Última actualización: julio de 2017.
- [42] Wallbillich JJ, Rhodes HE, Milbourne AM, Munsell MF, Frumovitz M, Brown J, et al. Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN 2/3): comparación de resultados clínicos y evaluación de factores de riesgo de recurrencia. *Gynecol Oncol* 2012;127(2):312–5.
- [43] Palfreeman A, Sullivan A, Rayment M, Waters L, Buckley A, Burns F, et al. Asociación Británica del VIH/ Asociación Británica para la Salud Sexual y el VIH/Directrices de pruebas del VIH para adultos de la Asociación Británica de Infecciones 2020. *VIH Med* 2020;21(Suppl 6):1–26.
- [44] Roberts JR, Siekas LL, Kaz AM. Neoplasia intraepitelial anal: una revisión del diagnóstico y tratamiento. *Mundial J Gastrointest Oncol* 2017;9(2):50–61.
- [45] Moscicki AB, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM, Roberts JM, Khan MJ, Boardman LA, et al. Detección de cáncer anal en mujeres. *J Enfermedad del tracto genital inferior* 2015;19(3 suplemento 1):S27–42.
- [46] Verri D, Moro F, Fragomeni SM, Zacc D, Bove S, Pozzati F, et al. El papel de la ecografía en la evaluación de los ganglios linfáticos inguinales en pacientes con cáncer de vulva: una revisión sistemática y un metanálisis. *Cánceres (Basilea)* 2022;14(13).
- [47] Kataoka MY, Sala E, Baldwin P, Reinhold C, Farhadi A, Hudolin T, et al. La precisión de la resonancia magnética en la estadificación del cáncer de vulva: un estudio multicéntrico retrospectivo. *Gynecol Oncol* 2010;117(1):82–7.
- [48] Serrado MA, Horta M, Cunha TM. Estado del arte en imagenología del cáncer de vulva. *Radiol Bras* 2019;52(5):316–24.
- [49] Consejo editorial de clasificación de tumores de la OMS. *Tumores genitales femeninos*. 2020. En: *Clasificación de tumores de la OMS*, 5ª ed., Vol 4 [Internet]. CIIC; [419-49].
- [50] Bornstein J, Bogliatto F, Haefner H, Stockdale C, Preti M, Bohl T, et al. Terminología de las lesiones intraepiteliales escamosas vulvares de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal (ISSVD) de 2015. Comité de consenso de terminología del dolor vulvar de la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad vulvovaginal (ISSVD), la Sociedad Internacional para el Estudio de la Salud Sexual de la Mujer (ISSWSH) y la Sociedad Internacional del Dolor Pélvico (Ipps). *Obstet Gynecol*. 2016; 127(2):264-8.
- [51] Nascimento AF, Granter SR, Cviko A, Yuan L, Hecht JL, Crum CP. Acantosis vulvar con diferenciación alterada: ¿un precursor del carcinoma verrugoso? *Am J Surg Pathol* 2004;28(5):638–43.
- [52] Parra-Herran C, Nucci MR, Singh N, Rakislova N, Howitt BE, Hoang L, et al. Neoplasia intraepitelial vulvar de tipo salvaje p53 dependiente de HPV: una revisión de la nomenclatura y el viaje para caracterizar las lesiones precursoras verruciformes y acantóticas de la vulva. *Mod Pathol* 2022;35(10):1317–26.
- [53] Heller DS, Day T, Allbritton JL, Scurry J, Radici G, Welch K, et al. Criterios diagnósticos de neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada y maduración aberrante vulvar. *J Enfermedad del tracto genital inferior* 2021;25(1):57–70.
- [54] Ordi J, Alejo M, Fuste V, Lloveras B, Del Pino M, Alonso I, et al. Neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) VPH negativa con patrón histológico basaloides: una variante no reconocida de VIN simple (diferenciada). *Soy J Surg Pathol* 2009;33 (11):1659–65.
- [55] Watkins JC, Yang E, Crum CP, Herfs M, Gheit T, Tommasino M, et al. Neoplasia intraepitelial vulvar clásica con liquen simple crónico superpuesto: una variante única que imita la neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada. *Int J Gynecol Pathol* 2019;38(2):175–82.

- [56] Yang B, Hart WR. Neoplasia intraepitelial vulvar de tipo simple (diferenciada): un estudio clínico-patológico que incluye análisis de la expresión del VPH y p53. *Soy J Surg Pathol* 2000;24(3):429–41.
- [57] Singh N, Leen SL, Han G, Faruqi A, Kokka F, Rosenthal A, et al. Ampliar el espectro morfológico de VIN diferenciado (dVIN) mediante un mapeo detallado de casos con pérdida de p53. *Soy J Surg Pathol* 2015;39(1):52–60.
- [58] Podoll MB, Singh N, Gilks CB, Moghadamfalahi M, Sanders MA. Evaluación de CK17 como marcador para el diagnóstico de neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36(3):273–80.
- [59] Comité FIGO de Oncología Ginecológica. Estadificación FIGO para carcinoma de vulva, cuello uterino y cuerpo del útero. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;125(2):97–8.
- [60] Faruqi A, Rous B. Conjunto de datos para informes histopatológicos de carcinomas vulvares. Londres: Real Colegio de Patólogos; 2018.
- [61] Olawaye AB, Cotler J, Cuello MA, Bhatla N, Okamoto A, Wilailak S, et al. Estadificación FIGO para el carcinoma de vulva: revisión de 2021. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155 (1):43–7.
- [62] van den Einden LC, Massuger LF, Jonkman JK, Bult P, de Hullu JA, Bulten J. Una forma alternativa de medir la profundidad de la invasión del carcinoma de células escamosas de vulva en relación con el pronóstico. *ModPathol* 2015;28(2):295–302.
- [63] Skala SL, Ebbot JA, Zhao L, Lieberman RW. Valor predictivo de una estrategia alternativa para medir la profundidad y el tamaño del carcinoma de células escamosas de vulva en estadio 1. *J Enfermedad del tracto genital inferior* 2020;24(3):265–71.
- [64] Oonk MHM, Baldwin P, Mahner S, Mirza MR, Fischerová D, Creutzberg CL, et al. Directrices de la sociedad europea de oncología ginecológica para el tratamiento de pacientes con cáncer de vulva: actualización de 2023. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(7): 1023–43.
- [sesenta y cinco] Holthoff ER, Jeffus SK, Gehlot A, Stone R, Erickson SW, Kelly T, et al. La invasión perineural es un indicador patológico independiente de recurrencia en el carcinoma de células escamosas de vulva. *Soy J Surg Pathol* 2015;39(8):1070–4.
- [66] Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Malik S, Luesley DM. El carcinoma de células escamosas de vulva que se presenta en un contexto de neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada tiene más probabilidades de reaparecer: una revisión de 154 casos. *J Reprod Med* 2008;53(6): 397–401.
- [67] Yap JK, Fox R, Leonard S, Ganesan R, Kehoe ST, Dawson CW, et al. El liquen escleroso adyacente predice la recurrencia local y el tumor de segundo campo en mujeres con carcinoma de células escamosas de vulva. *Gynecol Oncol* 2016;142(3):420–6.
- [68] McAlpine JN, Leung SCY, Cheng A, Miller D, Talhouk A, Gilks CB, et al. El carcinoma de células escamosas de vulva independiente del virus del papiloma humano (VPH) tiene un peor pronóstico que la enfermedad asociada al VPH: un estudio de cohorte retrospectivo. *Histopatología* 2017;71(2):238–46.
- [69] Sand FL, Nielsen DMB, Frederiksen MH, Rasmussen CL, Kjaer SK. El valor pronóstico de la expresión de p16 y p53 para la supervivencia después del cáncer de vulva: una revisión sistemática y un metanálisis. *Gynecol Oncol* 2019;152(1):208–17.
- [70] Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, et al. Tamaño de la metástasis del ganglio centinela y posibilidades de afectación y supervivencia del ganglio no centinela en el cáncer de vulva en etapa temprana: resultados de GROINSS-V, un estudio observacional multicéntrico. *Lancet Oncol* 2010;11(7):646–52.
- [71] Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW, van Doorn HC, van der Velden J, de Hullu JA, et al. Radioterapia versus linfadenectomía inguinofemoral como tratamiento para pacientes con cáncer de vulva con micrometástasis en el ganglio centinela: resultados de GROINSS-V II. *J Clin Oncol* 2021;39(32):3623–32.
- [72] Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brannstrom M, Landoni F, et al. Directrices de la sociedad europea de oncología ginecológica para el tratamiento de pacientes con cáncer de vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(4): 832–7.
- [73] Bhatla N, Berek JS, Cuello Fredes M, Denny LA, Grenman S, Karunarathne K, et al. Corrección de errores de la "Estadificación FIGO revisada para el carcinoma de cuello uterino" [Int J Gynecol Obstet 145(2019), 129–135]. *Int J Gynaecol Obstet* 2019;147(2): 279–80.
- [74] Yared MA, Middleton LP, Smith TL, Kim HW, Ross MI, Hunt KK, et al. Recomendaciones para el procesamiento del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Soy J Surg Pathol* 2002;26(3):377–82.
- [75] van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. La disección del ganglio centinela es segura en el tratamiento del cáncer de vulva en etapa temprana. *J Clin Oncol* 2008;26(6):884–9.
- [76] Cibula D, McCluggage WG. Concepto de ganglio linfático centinela (GCS) en el cáncer de cuello uterino: limitaciones actuales y preguntas sin respuesta. *Gynecol Oncol* 2019;152(1): 202–7.
- [77] van der Linden M, Meeuwis KA, Bulten J, Bosse T, van Poelgeest MI, de Hullu JA. Enfermedad de Paget de la vulva. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;101:60–74.
- [78] Mantovani G, Fagotti A, Franchi M, Scambia G, Garganese G. Revisión de las bases moleculares de la enfermedad de Paget vulvar. Esperando terapias dirigidas personalizadas: una cuestión de CAMBIO. *Int J Cáncer Ginecol* 2019.
- [79] Weinberg D, Gómez-Martínez RA. Cáncer de vulva. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46(1):125–35.
- [80] Mert I, Semaan A, Winer I, Morris RT, Ali-Fehmi R. Melanoma vulvar/vaginal: una epidemiología de vigilancia actualizada y una revisión de la base de datos de resultados finales, comparación con el melanoma cutáneo y la importancia de las disparidades raciales. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(6):1118–25.
- [81] Hou JY, Baptiste C, Hombalegowda RB, Tergas AI, Feldman R, Jones NL, et al. Melanoma vulvar y vaginal: una subclase única de melanoma mucoso basada en un análisis molecular completo de 51 casos en comparación con 2253 casos de melanoma no ginecológico. *Cáncer* 2017;123(8):1333–44.
- [82] Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, Castaldo TW, Lagasse LD. Vulvectomía radical y linfadenectomía inguinal bilateral mediante incisiones separadas en la ingle. *Obstet Gynecol* 1981;58(5):574–9.
- [83] Gunther V, Malchow B, Schubert M, Andresen L, Jochens A, Jonat W, et al. Impacto del tratamiento quirúrgico radical en la calidad de vida de mujeres con cáncer de vulva: un estudio retrospectivo. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(7):875–82.
- [84] De Hullu J, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger M, et al. Carcinoma de vulva. El precio de una cirugía menos radical. *Cáncer* 2002;95(11):2331–8.
- [85] Olawaye AB, Cotler J, Cuello MA, Bhatla N, Okamoto A, Wilailak S, et al. Estadificación FIGO para el carcinoma de vulva: revisión de 2021. *Int J Gynaecol Obstet* 2021;155 (1):43–7.
- [86] Woelber L, Choschzick M, Eulenburger C, Hager M, Jaenicke F, Giesecking F, et al. Valor pronóstico de la distancia del margen de resección patológica en el cáncer de células escamosas de vulva. *Ann Surg Oncol* 2011;18:3811–8.
- [87] Woelber L, Trillsch F, Kock L, Grimm D, Petersen C, Choschzick M, et al. Manejo de pacientes con cáncer de vulva: una revisión en perspectiva según el estadio del tumor. *Ther Adv Med Oncol* 2013;5(3):183–92.
- [88] Pleunis N, Leermakers MEJ, van der Wurff AA, Klinkhamer P, Ezendam NPM, Boll D, et al. Márgenes quirúrgicos en el carcinoma de células escamosas, ¿diferentes para la vulva? *Eur J Surg Oncol* 2018;44(10):1555–61.
- [89] Raimond E, Delorme C, Ouldamer L, Carcopino X, Bendifallah S, Touboul C, et al. Tratamiento quirúrgico del cáncer de vulva: impacto de la distancia del margen libre de tumor en la recurrencia y la supervivencia. Un análisis de cohorte multicéntrico del grupo de estudio francogyn. *Eur J Surg Oncol* 2019;45(11):2109–14.
- [90] Woelber L, Griebel LF, Eulenburger C, Sehoul J, Jueckstock J, Hilpert F, et al. Papel de la distancia del margen libre de tumor para el control locorregional en el cáncer de vulva: un análisis de subconjunto del estudio multicéntrico Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1. *Eur J Cáncer* 2016;69:180–8.
- [91] Arvas M, Kahramanoglu I, Bese T, Turan H, Sozen I, Ilvan S, et al. El papel de la distancia del margen patológico y los factores pronósticos después de la cirugía primaria en el carcinoma de células escamosas de vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(3):623–31.
- [92] Te Grootenhuys NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, et al. Factores pronósticos de recurrencia local del carcinoma de células escamosas de vulva: una revisión sistemática. *Gynecol Oncol* 2018;148(3):622–31.
- [93] Eva LJ, Ganesan R, Chan KK, Honest H, Luesley DM. La neoplasia intraepitelial vulvar de tipo diferenciado tiene una asociación de alto riesgo con el carcinoma de células escamosas de vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19(4):741–4.
- [94] Te Grootenhuys NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, et al. Revisión del estado de los márgenes en el carcinoma de células escamosas de vulva. *Gynecol Oncol* 2019;154(2):266–75.
- [95] Gentileschi S, Servillo M, Garganese G, Fragoneni S, De Bonis F, Scambia G, et al. Terapia quirúrgica del cáncer de vulva: ¿cómo elegir la reconstrucción correcta? *J Gynecol Oncol* 2016;27(6):e60.
- [96] Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, Alcoba E, Greco A, Reyes C, et al. Adaptación del tratamiento del carcinoma de células escamosas de vulva localmente avanzado: quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía radical: resultados de un estudio multicéntrico. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(7):1258–63.
- [97] Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, Salerno G, Mancuso S. Quimioterapia preoperatoria con cisplatino (P), bleomicina (B) y metotrexato (M) en el carcinoma de vulva localmente avanzado. *Gynecol Oncol* 1993;50(1):49–53.
- [98] Beriwal S, Shukla G, Shinde A, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, et al. Radioterapia y quimioterapia de intensidad modulada preoperatoria para el carcinoma de vulva localmente avanzado: análisis del patrón de recaída. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1269–74.
- [99] Domingues AP, Mota F, Durao M, Frutuoso C, Amaral N, de Oliveira CF. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vulva avanzado. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(2):294–8.
- [100] Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer de vulva: evitando la exenteración primaria. *Gynecol Oncol* 2006;100(1):53–7.
- [101] Wagenaar HC, Colombo N, Vergote I, Hoctin-Boes G, Zanetta G, Pecorelli S, et al. Bleomicina, metotrexato y CCNU en el carcinoma de células escamosas de vulva localmente avanzado o recurrente, inoperable: un cáncer ginecológico de la EORTC Estudio de grupo cooperativo. *Eur Organiz Res Tratamiento del cáncer Gynecol Oncol* 2001;81(3):348–54.
- [102] Di Donato V, Casorelli A, Bardhi E, Vena F, Marchetti C, Muzii L, et al. Cáncer de glándula de Bartolino. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;117:1–11.
- [103] Bhalwal AB, Nick AM, Dos Reis R, Chen CL, Munsell MF, Ramalingam P, et al. Carcinoma de glándula de Bartolino: una revisión de 33 casos. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(4):785–9.
- [104] Leuchter RS, Hacker NF, Voet RL, Berek JS, Townsend DE, Lagasse LD. Carcinoma primario de glándula de Bartolino: reporte de 14 casos y revisión de la literatura. *Obstet Gynecol* 1982;60(3):361–8.
- [105] Copeland LJ, Sneige N, Gershenson DM, McGuffee VB, Abdul-Karim F, Rutledge FN. Carcinoma de glándula de Bartolino. *Obstet Gynecol* 1986;67(6):794–801.
- [106] DePasquale SE, McGuinness TB, Mangan CE, Husson M, Woodland MB. Carcinoma adenoide quístico de la glándula de Bartolino: revisión de la literatura y reporte de un paciente. *Gynecol Oncol* 1996;61(1):122–5.
- [107] Wilkinson EJ, Teixeira MR. Clasificación de tumores de la Organización Mundial de la Salud. Patología y genética de los tumores de mama y genitales femeninos. Órganos: IARC Press; 2003.
- [108] King D, Baksh S, Melnyk N, Isacson C, Ho J, Huntsman DG, et al. Reordenamiento frecuente de genes asociados a NFI en el carcinoma adenoide quístico de vulva. *Int J Gynecol Pathol* 2017;36(3):289–93.
- [109] King D, Schoolmeester JK, Ren Z, Isacson C, Ronnett BM. Tumores del tracto genital femenino inferior con diferenciación adenoide quística: expresión de P16 y alto riesgo Detección del VPH. *Soy J Surg Pathol* 2016;40(4):529–36.
- [110] Hsu ST, Wang RC, Lu CH, Ke YM, Chen YT, Chou MM, et al. Reporte de dos casos de carcinoma adenoide quístico de glándula de Bartolino y revisión de la literatura. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013;52(1):113–6.

- [111] Bernstein SG, Voet RL, Lifshitz S, Buchsbaum HJ. Carcinoma adenoide quístico de la glándula de Bartolino. Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Am J Obstet Gynecol* 1983;147(4):385–90.
- [112] Verta S, Christmann C, Brambs CE. Carcinoma adenoide quístico de glándula de Bartolino: reporte de un caso con énfasis en el manejo quirúrgico. Representante de caso *Am J* 2022;23:e935707.
- [113] Wang W, Chen H, Guo H, Chen L, Zhu M, Zhu Y. El carcinoma adenoide quístico de la glándula de Bartolino se diagnostica erróneamente fácilmente: informe de un caso y revisión de la literatura. *Medicina (Baltimore)* 2022;101(45):e31744.
- [114] Alhashemi M, Oubari S, Mohamad AH, Alhashemi M, Kabel O, Alhelue A, et al. Carcinoma adenoide quístico (ACC) de la glándula de Bartolino mal diagnosticado tres veces: reporte de un caso. *BMC Salud de la Mujer* 2023;23(1):156.
- [115] Copeland LJ, Sneige N, Gershenson DM, Saul PB, Stringer CA, Seski JC. Carcinoma adenoide quístico de glándula de Bartolino. *Obstet Gynecol* 1986;67(1):115–20.
- [116] Yang SY, Lee JW, Kim WS, Jung KL, Lee SJ, Lee JH, et al. Carcinoma adenoide quístico de la glándula de Bartolino: reporte de dos casos y revisión de la literatura. *Gynecol Oncol* 2006;100(2):422–5.
- [117] Rosenberg P, Simonsen E, Risberg B. Carcinoma adenoide quístico de la glándula de Bartolino: informe de cinco nuevos casos tratados con cirugía y radioterapia. *Gynecol Oncol* 1989;34(2):145–7.
- [118] Rose PG, Tak WK, Reale FR, Hunter RE. Carcinoma adenoide quístico de vulva: un tumor radiosensible. *Gynecol Oncol* 1991;43(1):81–3.
- [119] López-Varela E, Oliva E, McIntyre JF, Fuller Jr AF. Tratamiento primario del carcinoma de glándula de Bartolino con radiación y quimiorradiación: informe de diez casos consecutivos. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(3):661–7.
- [120] Yoon G, Kim HS, Lee YY, Kim TJ, Choi CH, Song SY, et al. Análisis de resultados clínicos de pacientes con carcinoma adenoide quístico de glándulas de Bartolino. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(5):5688–94.
- [121] Dillon PM, Petroni GR, Horton BJ, Moskaluk CA, Fracasso PM, Douvas MG, et al. Un estudio de fase II de dicitinib en pacientes con carcinoma adenoide quístico recurrente o metastásico. *Clin Cancer Res* 2017;23(15):4138–45.
- [122] Peakins RM, Lowe DG. Carcinoma basocelular de vulva: estudio clínico-patológico de 45 casos. *Int J Gynecol Pathol* 1997;16(4):319–24.
- [123] van der Zwan JM, Siesling S, Blokx WA, Pierie JP, Capocaccia R. Enfermedad de Paget extramamaria invasiva y riesgo de tumores secundarios en Europa. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(3):214–21.
- [124] Onaiwu CO, Salcedo MP, Pessini SA, Munsell MF, Euscher EE, Reed KE, et al. Enfermedad de Paget de la vulva: una revisión de 89 casos. Representante de *Gynecol Oncol* 2017;19: 46–9.
- [125] Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos. Directriz Green-top n.º 58: Manejo de los trastornos de la piel vulvar. Londres: RCOG; 2011.
- [126] van der Linden M, Schuurman MS, Bulten J, Massuger LFAG, Int'Hout J, van der Aa MA, et al. ¿Detener el cribado rutinario de neoplasias malignas asociadas a la enfermedad de Paget vulvar cutánea no invasiva? *Br J Dermatol* 2018;179(6):1315–21.
- [127] Edey KA, Allan E, Murdoch JB, Cooper S, Bryant A. Intervenciones para el tratamiento de la enfermedad de Paget de la vulva. Sistema de base de datos Cochrane Rev 2019;6: CD009245.
- [128] Parashurama R, Nama V, Enfermedad de la vulva de Hutson R. Paget: una revisión de 20 años de experiencia. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(4):791–3.
- [129] Machida H, Moeini A, Roman LD, Matsuo K. Efectos del imiquimod en la enfermedad de Paget vulvar: una revisión sistemática de la literatura. *Gynecol Oncol* 2015;139(1): 165–71.
- [130] Van der Linden M, Van Hees CL, Van Beurden M, Bulten J, Van Dorst EB, Esajas MD, et al. El ensayo de Paget: crema tópica de imiquimod al 5 % para la enfermedad de Paget vulvar no invasiva. *Am J Obstet Gynecol* 2022.
- [131] Molina GE, Khalifian S, Mull JL, Chen L, Rosman IS, Faulkner-Jones BE, et al. Combinación tópica de fluorouracilo y calcipotrieno como terapia paliativa para la enfermedad de Paget extramamaria refractaria. *JAMA Dermatol* 2019;155(5):599–603.
- [132] Real Colegio de Obstetras y Ginecólogos. Directrices para el diagnóstico y tratamiento del carcinoma de vulva. Londres: RCOG; 2014.
- [133] Breslow A. Espesor, áreas transversales y profundidad de la invasión en el pronóstico del melanoma cutáneo. *Ann Surg* 1970;172(5):902–8.
- [134] Platt S, Coleridge S, Hughes G, Donkers H, Wiggins A, Frost J, et al. Manejo del melanoma vulvar maligno: una serie de casos retrospectiva y revisión de la literatura. *J Enfermedad del tracto genital inferior* 2020;24(3):272–6.
- [135] Iacoponi S, Rubio P, García E, Oehler MK, Diez J, Díaz-De la Noval B, et al. Factores pronósticos de recurrencia y supervivencia en melanoma vulvar: análisis de subgrupos del estudio VULvar CANcer. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(7):1307–12.
- [136] Cheung WJ, Selim MA, Herndon 2nd JE, Abernethy AP, Nelson KC. Estudio clínico-patológico de 85 casos de melanoma de genitales femeninos. *J Am Acad Dermatol* 2012;67(4):598–605.
- [137] Leitao Jr MM. Manejo de melanomas vulvares y vaginales: estrategias actuales y futuras. *Libro Am Soc Clin Oncol Educ* 2014: e277–81.
- [138] AGRADABLE. Nivolumab para el tratamiento adyuvante del melanoma completamente reseado con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica. Orientación para la evaluación de tecnología [TA558] Centro Colaborador Nacional para el Cáncer; 2019 Fecha de publicación: 23 Enero de 2019.
- [139] AGRADABLE. Nivolumab para el tratamiento adyuvante del melanoma completamente reseado con afectación de los ganglios linfáticos o enfermedad metastásica. Orientación sobre evaluación de tecnología 558 2019 .
- [140] Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, Leuchter RS, Moore JG. Manejo de los ganglios linfáticos regionales y su influencia pronóstica en el cáncer de vulva. *Obstet Gynecol* 1983;61(4):408–12.
- [141] Hoffman JS, Kumar NB, Morley GW. Importancia pronóstica de las metástasis en los ganglios linfáticos de la ingle en el carcinoma escamoso de vulva. *Obstet Gynecol* 1985;66(3): 402–5.
- [142] Pecorelli S. Estadificación FIGO revisada para el carcinoma de vulva, cuello uterino y endometrio. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105(2):103–4.
- [143] Land R, Herod J, Moskovic E, King M, Sohaib SA, Trott P, et al. Tomografía computarizada de rutina, ecografía inguinal con o sin citología por aspiración con aguja fina en el tratamiento quirúrgico del carcinoma primario de células escamosas de vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2006;16(1):312–7.
- [144] Parry-Jones E. Linfáticos de la vulva. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1960;67: 919–28.
- [145] Melville A, Eastwood A, Kleijnen J. Mejora de los resultados en el cáncer ginecológico: la evidencia de la investigación. Ejecutivo del NHS: Centro de Revisión y Difusión del NHS, Universidad de York; 1999.
- [146] Fotopoulou C, Ind T, Baldwin P, Crawford R, Devaja O, Dobbs S, et al. Centinela Documento de consenso sobre ganglios linfáticos de la Sociedad Británica de Cáncer Ginecológico para cánceres de endometrio, vulva y cuello uterino. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(9): 1348–50.
- [147] Lawrie TA, Patel A, Martin-Hirsch PP, Bryant A, Ratnavel ND, Naik R, et al. Evaluación del ganglio centinela para el diagnóstico de afectación de los ganglios linfáticos de la ingle en el cáncer de vulva. Sistema de base de datos Cochrane Rev 2014;6:CD010409.
- [148] Klapdor R, Hertel H, Soergel P, Hillemanns P. Recurrencias en la ingle en pacientes con cáncer de vulva con ganglios negativos después de la disección del ganglio linfático centinela único. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(1):166–70.
- [149] Meads C, Sutton AJ, Rosenthal AN, Malysiak S, Kowalska M, Zapalska A, et al. Biopsia del ganglio linfático centinela en el cáncer de vulva: revisión sistemática y metaanálisis. *H. J. Cáncer* 2014;110(12):2837–46.
- [150] Hassanzade M, Attaran M, Treglia G, Yousefi Z, Sadeghi R. Mapeo linfático y biopsia del ganglio centinela en el carcinoma de células escamosas de vulva: revisión sistemática y metanálisis de la literatura. *Gynecol Oncol* 2013;130(1):237–45.
- [151] Crane LM, Themelis G, Arts HJ, Buddingh KT, Brouwers AH, Ntziachristos V, et al. Imágenes intraoperatorias de fluorescencia en el infrarrojo cercano para la detección del ganglio linfático centinela en el cáncer de vulva: primeros resultados clínicos. *Gynecol Oncol* 2011;120(2): 291–5 .
- [152] Verbeek FP, Tummers QR, Rietbergen DD, Peters AA, Schaafsma BE, van de Velde CJ, et al. Biopsia del ganglio linfático centinela en el cáncer de vulva utilizando guía combinada radioactiva y fluorescente. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(6): 1086–93.
- [153] Deken MM, van Doorn HC, Verver D, Boogerd LSF, de Valk KS, Rietbergen DDD, et al. Imágenes de fluorescencia en el infrarrojo cercano en comparación con la detección estándar del ganglio linfático centinela con tinte azul en pacientes con cáncer de vulva: un ensayo controlado aleatorio. *Gynecol Oncol* 2020;159(3):672–80.
- [154] Prader S, du Bois A, Harter P, Breit E, Schneider S, Baert T, et al. Mapeo del ganglio centinela con trazadores fluorescentes y radiactivos en pacientes con cáncer de vulva. *Arco Ginecol Obstet* 2020.
- [155] van Doorn HC, van Beekhuizen HJ, Gaarenstroom KN, van der Velden J, van der Zee AG, Oonk MH, et al. Es factible repetir el procedimiento del ganglio linfático centinela en pacientes con carcinoma de células escamosas de vulva recurrente. *Gynecol Oncol* 2016;140 (3):415–9.
- [156] Sutton AJ, Barton P, Sundar S, Meads C, Rosenthal AN, Baldwin P, et al. Costoefectividad de la biopsia del ganglio linfático centinela frente a la linfadenectomía inguinofemoral en mujeres con cáncer de vulva. *Hno. J Cáncer* 2013;109(10):2533–47.
- [157] Swift BE, Tigert M, Nica A, Covens A, Vicus D, Parra-Herran C, et al. La precisión del examen intraoperatorio por sección congelada de los ganglios linfáticos centinela en el cáncer de células escamosas de vulva. *Gynecol Oncol* 2022;164(2):393–7.
- [158] Narayansingh GV, Miller ID, Sharma M, Welch CJ, Sharp L, Parkin DE, et al. La importancia pronóstica de las micrometástasis en el carcinoma de células escamosas de vulva con ganglios negativos. *Br J Cáncer* 2005;92(2):222–4.
- [159] Estudio internacional de Groningen sobre ganglios centinela en el cáncer de vulva-III (GROINSS-VIII) [Internet]. Biblioteca Nacional de Medicina. Centro Nacional de Información Biotecnológica. 2021. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05076942>.
- [160] Woelber L, Eulenburg C, Grimm D, Trillsch F, Bohlmann I, Burandt E, et al. El riesgo de metástasis contralateral no centinela en pacientes con cáncer de vulva primario y ganglio centinela unilateralmente positivo. *Ann Surg Oncol* 2016;23(8): 2508–14.
- [161] Nica A, Covens A, Vicus D, Kupets R, Osborne R, Cesari M, et al. Ganglios linfáticos centinela en el cáncer de vulva: dilemas de manejo en pacientes con ganglios positivos y tumores más grandes. *Gynecol Oncol* 2019;152(1):94–100.
- [162] Ignatov T, Georgiabner J, Bozukova M, Ivros S, Mészáros J, Ortmann O, et al. Metástasis en ganglios linfáticos contralaterales en pacientes con cáncer de vulva y metástasis en ganglios linfáticos centinela unilaterales. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2021;100(8):1520–5.
- [163] Winarno AS, Mondal A, Martignoni FC, Fehm TN, Hampl M. El riesgo potencial de metástasis en el ganglio inguinal no centinela contralateral en mujeres con cáncer de vulva primario temprano después de una metástasis unilateral en el ganglio centinela: una evaluación de un solo centro en el Hospital Universitario de Düsseldorf. *BMC Salud de la Mujer* 2021;21(1): 23.
- [164] Van der Kolk WL, Van der Zee AGJ, Slomovitz BM, Baldwin PJW, Van Doorn HC, De Hullu JA, et al. La linfadenectomía inguinofemoral unilateral en pacientes con carcinoma de células escamosas de vulva en etapa temprana y un ganglio linfático centinela metastásico unilateral es segura. *Gynecol Oncol* 2022;167(1):3–10.
- [165] Te Grootenhuys NC, van der Zee AG, van Doorn HC, van der Velden J, Vergote I, Zanagnolo V, et al. Ganglios centinela en el cáncer de vulva: seguimiento a largo plazo del estudio internacional de Groningen sobre ganglios centinela en el cáncer de vulva (GROINSS-V) I. *Gynecol Oncol* 2016;140(1):8–14.
- [166] Frey JN, Hampl M, Mueller MD, Gunther AR. ¿Debería considerarse la recurrencia inguinal como una situación paliativa en pacientes con cáncer de vulva?: un breve informe. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26(3):575–9.

- [167] Pouwer AW, Mus R, Int'Hout J, van der Zee A, Bulten J, Massuger L, et al. La eficacia de la ecografía en el seguimiento de un ganglio centinela negativo en mujeres con cáncer de vulva: un estudio prospectivo unicéntrico. *BJOG* 2018.
- [168] Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, Marshall R, Yordan E, Hacker N, et al. Ganglios linfáticos inguinales positivos en el cáncer de vulva de células escamosas superficiales. Un estudio del grupo de oncología ginecológica. *Am J Obstet Gynecol* 1987;156(5):1159–64.
- [169] Tranoulis A, Laios A, Theophilou G, Bramis K, Kehoe S. El impacto de la conservación de la vena safena durante la linfadenectomía inguinal en la morbilidad posoperatoria en mujeres con cáncer de vulva: un metanálisis actualizado por ingre de los resultados a corto plazo. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(6):1232–8.
- [170] Zhang SH, Sood AK, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. La preservación de la vena safena durante la linfadenectomía inguinal disminuye la morbilidad en pacientes con carcinoma de vulva. *Cáncer* 2000;89(7):1520–5.
- [171] Baiocchi G, Cestari FM, Rocha RM, Faloppa CC, Kumagai LY, Fukazawa EM, et al. ¿El recuento después de la linfadenectomía inguinofemoral en el cáncer de vulva se correlaciona con el resultado? *Eur J Surg Oncol* 2013;39(4):339–43.
- [172] Butler JS, Milliken DA, Dina R, Eccles SA, Maghami SG, Jameson C, et al. Recurrencia aislada de la ingre en el cáncer de células escamosas de vulva (VSCC). La importancia del recuento de nodos. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(5):510–3.
- [173] Courtney-Brooks M, Sukumvanich P, Beriwal S, Zorn KK, Richard SD, Krivak TC. ¿La cantidad de ganglios extirpados afecta la supervivencia en pacientes con cáncer de vulva con enfermedad con ganglios negativos? *Gynecol Oncol* 2010;117(2):308–11.
- [174] van Beekhuizen HJ, Auzin M, van den Einden LC, de Hullu JA, van der Velden J, Wildhagen MF, et al. Recuento de ganglios linfáticos en linfadenectomía inguinofemoral y recurrencias inguinales en cáncer de vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24(4):773–8.
- [175] Helm CW, Hatch K, Austin JM, Partridge EE, Soong SJ, Elder JE, et al. Una comparación coincidente de técnicas de incisión única y triple para el tratamiento quirúrgico del carcinoma de vulva. *Gynecol Oncol* 1992;46(2):150–6.
- [176] Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Carcinoma de vulva en estadio I temprano tratado con linfadenectomía inguinal superficial ipsilateral y hemivulvectomía radical modificada: un estudio prospectivo de la clínica ginecológica Grupo de Oncología. *Obstet Gynecol* 1992;79(4):490–7.
- [177] Orioni M, Sideri M, Garsia S, Carinelli SG, Ferrari AG. Valor pronóstico de los patrones patológicos de positividad de los ganglios linfáticos en el carcinoma de células escamosas de vulva en estadio III y IVA FIGO. *Gynecol Oncol* 1992;45(3):313–6.
- [178] Paladini D, Cross P, Lopes A, Monaghan JM. Importancia pronóstica de las variables de los ganglios linfáticos en el carcinoma de células escamosas de vulva. *Cáncer* 1994;74(9):2491–6.
- [179] Woelber L, Eulenburger C, Choschzick M, Kruell A, Petersen C, Gieseking F, et al. Papel pronóstico de las metástasis en los ganglios linfáticos en el cáncer de vulva e implicaciones para el tratamiento adyuvante. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(3):503–8.
- [180] Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, Neuser P, Harter P, de Gregorio N, et al. Terapia adyuvante en el cáncer de vulva con ganglios linfáticos positivos: el estudio AGO-CaRE-1. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(3).
- [181] Hyde SE, Valmadre S, Hacker NF, Schilthuis MS, Grant PT, van der Velden J. Carcinoma de células escamosas de la vulva con ganglios inguinales positivos voluminosos y reducción ganglionar versus disección completa de la ingre antes de la radioterapia. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(1):154–8.
- [182] Nooij LS, Ongkiehong PJ, van Zwet EW, Bosse T, Creutzberg CL, Gaarenstroom KN, et al. Cirugía de ingre y riesgo de recurrencia en pacientes con ganglios linfáticos positivos con carcinoma de células escamosas de vulva. *Gynecol Oncol* 2015;139 (3):458–64.
- [183] Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radioterapia versus resección de ganglios pélvicos para el carcinoma de vulva con ganglios inguinales positivos. *Obstet Gynecol* 1986;68(6):733–40.
- [184] Mazoner R, Fokdal LU, Kirchheiner K, Georg P, Jastaniyah N, Šegedin B, et al. Relaciones efecto dosis-volumen para la morbilidad rectal tardía en pacientes tratados con quimiorradiación y braquiterapia adaptativa guiada por resonancia magnética para el cáncer de cuello uterino localmente avanzado: resultados del estudio prospectivo multicéntrico EMBRACE. *Radiother Oncol* 2016;120(3):412–9.
- [185] Hayes SC, Janda M, Ward LC, Reul-Hirche H, Steele ML, Carter J, et al. Linfedema después de un cáncer ginecológico: resultados de un estudio de cohorte longitudinal prospectivo sobre prevalencia, incidencia y factores de riesgo. *Gynecol Oncol* 2017;146(3):623–9.
- [186] Rahm C, Adok C, Dahm-Kahler P, Bohlin KS. Complicaciones y factores de riesgo en la cirugía del cáncer de vulva: un estudio poblacional. *Eur J Surg Oncol* 2022.
- [187] Pontre J, Harding J, Chivers P, Loughlin L, Leung Y, Salfinger SG, et al. ¿Los drenajes inguinales reducen la morbilidad posoperatoria en mujeres sometidas a linfadenectomía inguinofemoral por cáncer de vulva? *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(1):183–7.
- [188] Thomson DR, Sadideen H, Furniss D. Drenaje de la herida después de la disección de la ingre por enfermedad maligna en adultos. Sistema de base de datos Cochrane Rev 2014;11. C010933.
- [189] Pouwer AW, Hinten F, van der Velden J, Smolders RGV, Slangen BFM, Zijlman H, et al. Drenaje controlado por volumen versus drenaje corto después de linfadenectomía inguinofemoral en pacientes con cáncer de vulva: un estudio prospectivo a nivel nacional holandés. *Gynecol Oncol* 2017;146(3):580–7.
- [190] Carlson JW, Kauderer J, Walker JL, Gold MA, O'Malley D, Tuller E, et al. Un ensayo aleatorizado de fase III del sellador de fibrina VH para reducir el linfedema después de la disección de los ganglios linfáticos inguinales: un estudio del Grupo de Oncología Ginecológica. *Gynecol Oncol* 2008;110(1):76–82.
- [191] Baggio S, Laganà A, Garzón S, Scollo M, Raffaelli R, Tateo S, et al. Eficacia de un parche sellador de colágeno-fibrina (TachoSil®) como tratamiento adyuvante en la linfadenectomía inguinofemoral para el cáncer de vulva: un ensayo controlado aleatorio doble ciego. *Arch Gynecol Obstet* 2019;299(5):1467–74.
- [192] Iudson PL, Jonson AL, Paley PJ, Bliss RL, Murray KP, Downs Jr LS, et al. Un estudio prospectivo y aleatorizado que analiza la transposición del sartorio después de la linfadenectomía inguinal-femoral. *Gynecol Oncol* 2004;95(1):226–30.
- [193] Pouwer AW, Arts HJ, Koopmans CM, Int'Hout J, Pijnenborg JMA, de Hullu JA. Reducción de la morbilidad mediante el uso de LigaSure en comparación con la linfadenectomía inguinofemoral convencional en pacientes con cáncer de vulva: un ensayo controlado aleatorio. *Cirugía Oncol* 2020;35:149–55.
- [194] Simonsen E. Tratamiento del carcinoma de células escamosas recurrente de la vulva. *Acta Radiol Oncol* 1984;23(5):345–8.
- [195] Dumville JC, Owens GL, Crosbie EJ, Peinemann F, Liu Z. Terapia de heridas con presión negativa para el tratamiento de heridas quirúrgicas que cicatrizan por segunda intención. Sistema de base de datos Cochrane Rev 2015;6.
- [196] Norman G, Goh EL, Dumville JC, Shi C, Liu Z, Chiverton L, et al. Terapia de heridas con presión negativa para heridas quirúrgicas que cicatrizan mediante cierre primario. Revisión del sistema de base de datos Cochrane 2020;5.
- [197] Chapman BV, Gill BS, Viswanathan AN, Balasubramani GK, Sukumvanich P, Beriwal S. Radioterapia adyuvante para el carcinoma de células escamosas de vulva con margen positivo: definición de la dosis-respuesta ideal utilizando la base de datos nacional sobre el cáncer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017;97(1):107–17.
- [198] Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, Berkowitz R, Crum CP. Relación del estado del margen y la dosis de radiación con la recurrencia en el carcinoma de vulva posoperatorio. *Gynecol Oncol* 2013;130(3):545–9.
- [199] Ignatov T, Eggemann H, Burger E, Costa S, Ignatov A. Radioterapia adyuvante para el cáncer de vulva con márgenes quirúrgicos cercanos o positivos. *J Cancer Res Clin Oncol* 2016;142(2):489–95.
- [200] Barlow EL, Jackson M, Hacker NF. El papel pronóstico de los márgenes quirúrgicos en el cáncer escamoso de vulva: un estudio australiano retrospectivo. *Cánceres (Basilea)* 2020;12(11).
- [201] Yang J, Delara R, Ghaith S, Newman H, Magrina J, Butler K, et al. Márgenes libres de tumor y recurrencia local en el carcinoma de células escamosas de vulva. *Gynecol Oncol* 2020;158(3):555–61.
- [202] Micheletti L, Preti M, Cintolesi V, Corvetto E, Privitera S, Palmese E, et al. Impacto pronóstico de la distancia reducida del margen libre de tumor en la supervivencia a largo plazo en el carcinoma de células escamosas de vulva en estadio IB/II de FIGO. *J Gynecol Oncol* 2018;29(5): e61.
- [203] Nooij LS, van der Slot MA, Dekkers OM, Stijnen T, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, et al. Márgenes libres de tumor en el carcinoma de células escamosas de vulva: ¿realmente importa la distancia? *Eur J Cáncer* 2016;65:139–49.
- [204] Shapira-Frommer R, Mileshkin L, Manzyuk L, Penel N, Burge M, Piha-Paul SA, et al. Eficacia y seguridad de pembrolizumab para pacientes con carcinoma de células escamosas de vulva avanzado previamente tratado: resultados del estudio de fase 2 KEYNOTE-158. *Gynecol Oncol* 2022.
- [205] Woelber L, Prieske K, Eulenburger CZ, Corradini S, Petersen C, Bommert M, et al. Radioterapia adyuvante y recurrencia local en el cáncer de vulva: un análisis de subconjunto del estudio AGO-CaRE-1. *Gynecol Oncol* 2022;164(1):68–75.
- [206] Ryzdzewski NR, Kanis MJ, Donnelly ED, Lurain JR, Strauss JB. Papel de la radioterapia y quimioterapia adyuvantes de haz externo en uno versus dos o más cánceres de vulva con ganglios positivos: un estudio de la base de datos nacional del cáncer. *Radiother Oncol* 2018;129(3):534–9.
- [207] Gill BS, Bernard ME, Lin JF, Balasubramani GK, Rajagopalan MS, Sukumvanich P, et al. Impacto de la quimioterapia adyuvante con radiación para el cáncer de vulva con ganglios positivos: un análisis de la Base Nacional de Datos del Cáncer (NCDB). *Gynecol Oncol* 2015;137 (3):365–72.
- [208] Beriwal S, Heron DE, Kim H, King G, Shogan J, Bahri S, et al. Radioterapia de intensidad modulada para el tratamiento del carcinoma de vulva: un estudio dosimétrico comparativo con resultado clínico temprano. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;64(5):1395–400.
- [209] Gaffney DK, King B, Viswanathan AN, Barkati M, Beriwal S, Eifel P, et al. Recomendaciones de consenso para el contorno de radioterapia y el tratamiento del carcinoma de vulva. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(4):1191–200.
- [210] Ashmore S, Crafton SM, Miller EM, Krivak TC, Glaser SM, Teterichko SR, et al. Tiempo de tratamiento general óptimo para la terapia adyuvante para mujeres con cáncer de vulva con ganglios positivos y completamente reseco. *Gynecol Oncol* 2021;161(1):63–9.
- [211] Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Quimiorradiación preoperatoria para el cáncer de vulva avanzado: un estudio de fase II del Grupo de Oncología Ginecológica. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):79–85.
- [212] Moore DH, Ali S, Koh WJ, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, et al. Un ensayo de fase II de radioterapia y quimioterapia semanal con cisplatino para el tratamiento del carcinoma de células escamosas de vulva localmente avanzado: un estudio del grupo de oncología ginecológica. *Gynecol Oncol* 2012;124(3):529–33.
- [213] Richman AH, Vargo JA, Ling DC, Sukumvanich P, Berger JL, Boisen MM, et al. Radioterapia de intensidad modulada y dosis escalada en pacientes con cáncer de vulva localmente avanzado: ¿aumenta la tasa de respuesta? *Gynecol Oncol* 2020;159 (3):657–62.
- [214] Natesan D, Hong JC, Foote J, Sosa JA, Havrilesky L, Chino J. Radiación primaria versus preoperatoria para el cáncer de vulva localmente avanzado. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27(4):794–804.
- [215] Rao YJ, Chundury A, Schwarz JK, Hassanzadeh C, DeWees T, Mullen D, et al. Radioterapia de intensidad modulada para el carcinoma de células escamosas de vulva: técnica de tratamiento y resultados. *Adv Radiat Oncol* 2017;2(2):148–58.
- [216] van Triest B, Rasing M, van der Velden J, de Hullu J, Witteveen PO, Beukema JC, et al. Estudio de fase II de quimiorradiación definitiva para el cáncer de células escamosas de vulva localmente avanzado: un estudio de eficacia. *Gynecol Oncol* 2021;163(1):17–24.
- [217] Durrant KR, Mangioni C, Lacave AJ, George M, van der Burg ME, Guthrie D, et al. Bleomicina, metotrexato y CCNU en el carcinoma de células escamosas de vulva avanzado e inoperable: un estudio de fase II del Grupo Cooperativo de Cáncer Ginecológico (GCCG) de la EORTC. *Gynecol Oncol* 1990;37(3):359–62.

- [218] Han SN, Vergote I, Amant F. Paclitaxel/carboplatino semanal en el tratamiento del cáncer de vulva localmente avanzado, recurrente o metastásico. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(5):865–8.
- [219] Raspagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, Scasso S, Laufer J, Ditto A. Papel del paclitaxel y cisplatino como tratamiento neoadyuvante para el carcinoma de células escamosas de vulva localmente avanzado. *J Gynecol Oncol* 2014;25(1):22–9.
- [220] Amant F, Nooij L, Annibaldi D, van Rompuy AS, Han S, van den Bulck H, et al. Breve informe sobre la eficacia del paclitaxel carboplatino cada 3 semanas en el cáncer escamoso de vulva localmente avanzado o metastásico. *Gynecol Obstet Invest* 2018;83(6):620–6.
- [221] Forner DM, Mallmann P. Quimiorradiación neoadyuvante y definitiva para el cáncer de vulva en estadio III y IV: un reanálisis conjunto. *Eur J Obstetrics Gynecol Reproductive Biol* 2017;212:115–8.
- [222] Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Quimiorradiación para el cáncer de vulva primario avanzado. *Sistema de base de datos Cochrane Rev* 2011;4. CD003752.
- [223] Maneo A, Landoni F, Colombo A, Colombo A, Villa A, Caspani G. Estudio aleatorizado entre quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía primaria para el tratamiento del cáncer de vulva avanzado. *Int J Gynecol Cancer* 2003;13.
- [224] Clancy AA, Spaans JN, Weberpals JJ. El cáncer de la mujer olvidado: carcinoma de células escamosas de vulva (VSCC) y un enfoque terapéutico dirigido. *Ann Oncol* 2016;27(9):1696–705.
- [225] Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, Growdon WB, Krasner CN, Matulonis UA, et al. Ensayo de fase II de erlotinib en mujeres con carcinoma de células escamosas de vulva. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):141–6.
- [226] Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, Guerra C, Scarabelli C, Coens C, et al. Estudio de fase II sobre paclitaxel en pacientes con cáncer de vulva recurrente, metastásico o localmente avanzado no susceptibles de cirugía o radioterapia: un estudio de la EORTC-GCG (Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer-Grupo de Cáncer Ginecológico). *Ann Oncol* 2009;20(9):1511–6.
- [227] Lee L, Konstantinopoulos P, Matulonis U, Liu J, Horowitz N, Lee E, et al. 563 Un ensayo clínico de fase I de radioterapia, durvalumab y tremelimumab en cáncer ginecológico recurrente. Resúmenes del premio al investigador habitual y joven 2022: p. A590-A.
- [228] Estudio piloto sobre quimioterapia concurrente basada en cisplatino combinada con terapia de vacunación con el péptido P16_37-63 en pacientes con cáncer positivo para VPH y p16INK4a [Internet]. *ClinicalTrials.gov*. 2015. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02526316>.
- [229] Reuschenbach M, Rafiyan M, Pauligk C, Karbach J, Kloor M, Prigge ES, et al. Ensayo de fase I/IIa dirigido a p16INK4a mediante vacunación con péptidos en pacientes con cáncer asociado al virus del papiloma humano. *J Clin Oncol* 2015;33(15_suppl): e14030.
- [230] Colombo N, Dubot C, Lorusso D, Caceres MV, Hasegawa K, Shapira-Frommer R, et al. Pembrolizumab para el cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856–67.
- [231] Escudós LBE, Gordinier ME. Pembrolizumab en el carcinoma de células escamosas recurrente de vulva: reporte de un caso y revisión de la literatura. *Gynecol Obstet Invest* 2018; 17:1–5.
- [232] Sznurkowski JJ, Zawrocki A, Biernat W. La respuesta inmune local depende del estado de p16INK4a del tumor primario en el carcinoma de células escamosas de vulva. *Oncolobjetivo* 2017;8(28):46204–10.
- [233] NHS de Inglaterra. El plan a largo plazo del NHS. versión 1.2 ed. Londres: Departamento de Salud y Atención Social; 2019.
- [234] Macmillan: Atención personalizada para personas que viven con cáncer. <https://cdnmacmillanorguk/dfsmedia/1a6f23537f7f4519bb0cf14c45b2a629/1539-source/providing-personalised-care-for-people-living-with-cancer-tcm9-3556742019>.
- [235] Zhang Q, Li F, Zhang H, Yu X, Cong Y. Efectos del ejercicio domiciliar dirigido por enfermeras y la terapia cognitivo-conductual para reducir la fatiga relacionada con el cáncer en pacientes con cáncer de ovario durante y después de la quimioterapia: un ensayo controlado aleatorio. *En t J Enfermera Stud* 2018;78:52–60.
- [236] Girgis A. El papel del autocuidado en la atención de supervivencia del cáncer. *Lanceta Oncol* 2020;8–9.
- [237] Miralpeix E, Mancebo G, Gayete S, Corcoy M, Solé-Sedeño JM. Papel e impacto de la rehabilitación multimodal para pacientes de oncología ginecológica en un programa de recuperación mejorada después de la cirugía (ERAS). *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(8): 1235–43.
- [238] Saggu RK, Barlow P, Butler J, Ghaem-Maghani S, Hughes C, Lagergren P, et al. Consideraciones para la rehabilitación multimodal en mujeres con cánceres ginecológicos: una revisión del alcance utilizando principios realistas. *BMC Salud de la Mujer* 2022;22(1):300.
- [239] Sandsund C, Towers R, Thomas K, Tigue R, Lalji A, Fernandes A, et al. Evaluación holística de necesidades y planes de atención para mujeres con cáncer ginecológico: ¿mejoran la calidad de vida relacionada con la salud específica del cáncer? Un ensayo controlado aleatorio que utiliza métodos mixtos. *BMJ Support Palliat Care* 2020;10(2).
- [240] Del Pup L, Villa P, Amar ID, Bottoni C, Scambia G. Abordaje de la disfunción sexual en mujeres con cáncer. *Int J Gynecol Cancer* 2019;29(3):630–4.
- [241] La Rosa VL, Garzón S, Gullo G, Fichera M, Sisti G, Gallo P, et al. Preservación de la fertilidad en mujeres afectadas por cáncer ginecológico: la importancia de un enfoque ginecológico y psicológico integrado. *ecáncerciencia médica* 2020:14.
- [242] Alimena S, Sullivan MW, Philp L, Dorney K, Hubbell H, del Carmen MG, et al. Medidas de resultado informadas por los pacientes entre pacientes con cáncer de vulva en diversas etapas de tratamiento, recurrencia y supervivencia. *Gynecol Oncol* 2021;160(1): 252–9.
- [243] Aerts L, Enzlin P, Verhaeghe J, Poppe W, Vergote I, Amant F. Funcionamiento sexual en mujeres después del tratamiento quirúrgico para el cáncer de endometrio: un estudio prospectivo controlado. *J Sex Med* 2015;12(1):198–209.
- [244] Ferguson SE, Panzarella T, Lau S, Gien LT, Samouëlian V, Giede C, et al. Estudio de cohorte prospectivo que compara la calidad de vida y los resultados de salud sexual entre mujeres sometidas a cirugía robótica, laparoscópica y abierta para el cáncer de endometrio. *Gynecol Oncol* 2018;149(3):476–83.
- [245] Damast S, Alektiar KM, Goldfarb S, Eaton A, Patil S, Mosenkis J, et al. Funcionamiento sexual entre pacientes con cáncer de endometrio tratadas con radioterapia intravaginal adyuvante en dosis altas. *Int J Radiat Oncologia*Biologia*Física* 2012; 84(2):e187–93.
- [246] Miles T, Johnson N. Terapia con dilatadores vaginales para mujeres que reciben radioterapia pélvica. *Sistema de base de datos Cochrane Rev* 2014.
- [247] Holmes L, Miles T, White I. Salud sexual femenina después de un diagnóstico de cáncer. *Práctica de enfermería oncológica* 2015;14(7):16–22.
- [248] Bober SL, Kingsberg SA, Faubion SS. Función sexual después del cáncer: pagar el precio de la supervivencia. *Climatérico* 2019;22(6):558–64.
- [249] Alappattu M, Harrington SE, Hill A, Roscow A, Jeffrey A. Grupo de trabajo EDGE sobre cáncer de la Sección de Oncología: una revisión sistemática de las medidas informadas por los pacientes para la disfunción sexual. *Rehabilitación Oncol* 2017;35(3):137–43.
- [250] Roberts K, Chong T, Hollands E, Tan J, Mohan GRKA, Cohen PA. Detección de problemas de salud sexual en sobrevivientes de cáncer ginecológico. Atención de apoyo al cáncer 2020;28(2):599–605.
- [251] White ID, Tennant A, Taylor C. Evaluación de la morbilidad sexual en el seguimiento de ginecología: desarrollo del bienestar sexual después del cáncer de cuello uterino o de endometrio (SWELL-CE), medida de resultado informada por el paciente. *J Sex Med* 2020;17(10): 2005–15.
- [252] Logue CA, Pugh J, Jayson G. Morbilidad psicosexual en mujeres con cáncer de ovario. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(12):1983–9.
- [253] Carter J, Lacchetti C, Andersen BL, Barton DL, Bolte S, Damast S, et al. Intervenciones para abordar los problemas sexuales en personas con cáncer: adaptación de la guía de práctica clínica de la sociedad estadounidense de oncología clínica de la guía Cancer Care Ontario. *J Clin Oncol* 2017;36:492–511.
- [254] Huang J, Yu N, Wang X, Long X. Incidencia de linfedema de miembros inferiores después de cáncer de vulva. *Medicina* 2017;96(46): e8722-e.
- [255] Carlson JW, Kauderer J, Hutson A, Carter J, Armer J, Lockwood S, et al. GOG 244- Estudio de linfedema y cáncer ginecológico (LEG): incidencia y factores de riesgo en pacientes recién diagnosticados. *Gynecol Oncol* 2020;156(2):467–74.
- [256] Bona AF, Ferreira KR, Carvalho RBM, Thuler LCS, Bergmann A. Incidencia, prevalencia y factores asociados con el linfedema después del tratamiento del cáncer de cuello uterino: una revisión sistemática. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(11):1697–704.
- [257] Berger J, Scott E, Sukumvanich P, Smith A, Olawaiye A, Comerci J, et al. El efecto de la modalidad y secuencia del tratamiento de la ingle sobre el linfedema crónico clínicamente significativo en pacientes con carcinoma de vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2015;25(1): 119–24.
- [258] Dessources K, Aviki E, Leitaio MM. Linfedema de las extremidades inferiores en pacientes con neoplasias malignas ginecológicas. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(2):252–60.
- [259] Asklöf M, Kjølhede P, Wodlin NB, Nilsson L. Análisis de impedancia bioeléctrica; un nuevo método para evaluar el linfedema, el estado de los líquidos y el daño tisular después de una cirugía ginecológica: una revisión sistemática. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2018;228:111–9.
- [260] Freyne A, Donoghue NO, Shahabuddin Y, Baker R, Murtagh C, Gleeson N. Linfedema grave en cánceres ginecológicos: impacto de la compresión neumática en la calidad de vida. Representante de *Gynecol Oncol* 2022;39:100902.
- [261] Phillips GSA, Gore S, Ramsden A, Furniss D. Anastomosis linfaticovenular en el tratamiento del linfedema secundario de las piernas después del tratamiento del cáncer. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2019;72(7):1184–92.
- [262] Ince C, Temple-Oberle C, Leitaio MM, Coriddi M, Nelson G. Reconstrucción linfática inmediata: es el momento adecuado para prevenir el linfedema después Linfadenectomía por cáncer de vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(6):943.
- [263] Morotti M, Menada MV, Boccardo F, Ferrero S, Casabona F, Villa G, et al. Enfoque de curación preventiva microquirúrgica del linfedema para la prevención primaria del linfedema de las extremidades inferiores después de la linfadenectomía inguinofemoral por cáncer de vulva. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(4):769–74.
- [264] Sharkey AR, King SW, Ramsden AJ, Furniss D. ¿Las intervenciones quirúrgicas para el linfedema de las extremidades reducen la frecuencia de los ataques de celulitis? *Microcirugía* 2017;37(4): 348–53.
- [265] van Walree IC, Hamaker ME, de Rooij BH, Boll D, van Huis-Tanja LH, Emmelot-Vonk MH, et al. ¿La edad y la comorbilidad perjudican la recuperación durante los dos años posteriores al tratamiento del cáncer de endometrio? *J Geriatric Oncol* 2020;11(7):1078–86.
- [266] Muls A, Taylor A, Lalondrelle S, Kabir M, Norton C, Hart A, et al. Un algoritmo de investigación personalizada propuesto para mujeres tratadas por cáncer ginecológico con consecuencias gastrointestinales a largo plazo. Atención de apoyo al cáncer 2020;28(10): 4881–9.
- [267] Lawrie TA, Green JT, Beresford M, Wedlake L, Burden S, Davidson SE, et al. Intervenciones para reducir los efectos gastrointestinales adversos agudos y tardíos de la radioterapia pélvica para los cánceres pélvicos primarios. Revisión del sistema de base de datos Cochrane 2018;2018(1):CD012529.
- [268] Bartsch B, Iuego CK, Harris E, Kartsonaki C, Kiltie AE. El papel de los suplementos dietéticos, incluidos los bióticos, la glutamina, los ácidos grasos poliinsaturados y los polifenoles, en la reducción de los efectos secundarios gastrointestinales en pacientes sometidos a radioterapia pélvica: una revisión sistemática y un metanálisis. *Clin Translat Radiat Oncol* 2021;29:11–9.
- [269] Halkett GKB, Wigley CA, Aoun SM, Portaluri M, Tramacere F, Livi L, et al. Validación internacional del módulo EORTC QLQ-PRT20 para la evaluación de los síntomas de calidad de vida relacionados con la proctitis por radiación: un estudio de fase IV. *Radiat Oncol* 2018;13(1).
- [270] Taylor S, Byrne A, Adams R, Turner J, Hanna L, Staffurth J, et al. El cuestionario ALERT-B de tres ítems proporciona una herramienta de detección validada para detectar enfermedades crónicas.

- Síntomas gastrointestinales después de la radioterapia pélvica en sobrevivientes de cáncer. *Clin Oncol* 2016;28(10):e139–47.
- [271] Froeding LP, Greimel E, Lanceley A, Oberguggenberger A, Schmalz C, Radisic VB, et al. Evaluación de los resultados de calidad de vida informados por los pacientes en pacientes con cáncer de vulva: una revisión sistemática de la literatura. *Int J Gynecol Cancer* 2018;28(4):808–17.
- [272] Andreyev HJN, Muls AC, Norton C, Ralph C, Watson L, Shaw C, et al. Orientación: El manejo práctico de los síntomas gastrointestinales de la enfermedad por radiación pélvica. *Gastroenterol de primera línea* 2015;6(1):53–72.
- [273] van de Wetering FT, Verleye L, Andreyev HJN, Maher J, Vluyen J, Pieters BR, et al. Intervenciones no quirúrgicas para problemas rectales tardíos (proctopatía) de la radioterapia en personas que han recibido radioterapia en la pelvis. Base de datos Cochrane del sistema Rev 2016.
- [274] Mege D, Meurette G, Trilling B, Lehur PA, Wyatt V, Bridoux V, et al. Eficacia y seguridad de la modulación del nervio sacro para la incontinencia fecal después de la pelvis. *radioterapia. Radiother Oncol* 2020;146:167–71.
- [275] Yuan JH, Song LM, Liu Y, Li MW, Lin Q, Wang R, et al. Los efectos de la oxigenoterapia hiperbárica sobre las complicaciones gastrointestinales inducidas por la radiación pélvica (sangrado rectal, diarrea y dolor): un metanálisis. *Frente Oncol* 2020:10.
- [276] Soisson S, Ganz PA, Gaffney D, Rowe K, Snyder J, Wan Y, et al. Resultados ginecologías adversos a largo plazo entre los sobrevivientes de cáncer de endometrio en un gran estudio de cohorte poblacional. *Gynecol Oncol* 2018;148(3):499–506.
- [277] Bosch R, McCloskey K, Bahl A, Arlandis S, Ockrim J, Weiss J, et al. ¿Se puede mejorar la enfermedad del tracto urinario inferior inducida por radiación en pacientes tratados por cáncer de órganos pélvicos: ICI-RS 2019? *NeuroUrol Urodyn* 2020;39(S3).
- [278] Cooper J, Annappa M, Quigley A, Dracocardos D, Bondili A, Mallen C. Prevalencia de la incontinencia urinaria femenina y su impacto en la calidad de vida en un grupo de población en el Reino Unido (Reino Unido): una encuesta comunitaria. *Atención sanitaria primaria Res Desarrollo* 2015;16(04):377–82.
- [279] Instituto Nacional para la Excelencia en la Salud y la Atención. Incontinencia urinaria y prolapso de órganos pélvicos en mujeres: manejo (ng123). En: Departamento de Salud y Asistencia Social, editor. Londres: Departamento de Salud y Atención Social; 2019. pág. 1–82.
- [280] Pascoe C, Duncan C, Lamb BW, Davis NF, Lynch TH, Murphy DG, et al. Manejo actual de la cistitis por radiación: una revisión y guía práctica para el manejo clínico. *BJU International: Blackwell Publishing Ltd*; 2019. pág. 585–94.
- [281] Toia B, Seth J, Ecclestone H, Pakzad M, Hamid R, Greenwell T, et al. Resultados de la cirugía reconstructiva del tracto urinario después de la radioterapia pélvica. *escandinavo j Urol* 2019;53(2–3):156–60.
- [282] Villeirs L, Tailly T, Ost P, Waterloos M, Decaestecker K, Fonteyne V, et al. Terapia de oxígeno hiperbárico para la cistitis por radiación después de la radioterapia pélvica: revisión sistemática de la literatura reciente. *Int J. Urol* 2020;27(2):98–107.
- [283] Baxter NN. Riesgo de fracturas pélvicas en mujeres mayores después de la irradiación pélvica. *JAMA* 2005;294(20):2587.
- [284] Salcedo MP, Sood AK, Jhingran A, Eifel PJ, Klopp AH, Iyer RB, et al. Fracturas pélvicas y cambios en la densidad mineral ósea después de la radioterapia para el cáncer de cuello uterino, endometrio y vagina: un estudio prospectivo de 239 mujeres. *Cáncer* 2020;126(11):2607–13.
- [285] Razavian N, Laucis A, Sun Y, Spratt DE, Owen D, Schonewolf C, et al. Fracturas por insuficiencia inducida por radiación después de la irradiación pélvica por neoplasias malignas ginecológicas: una revisión sistemática. *Int J Radiat Oncología*Biología*Física* 2020;108(3):620–34.
- [286] Sapienza LG, Salcedo MP, Ning MS, Jhingran A, Klopp AH, Calsavara VF, et al. Fracturas por insuficiencia pélvica después de la radioterapia de haz externo para cánceres ginecológicos: un metanálisis y metarregresión de 3929 pacientes. *Int J Radiat Oncología*Biología*Física* 2020;106(3):475–84.
- [287] Eastlake L, Sheridan B, Samaranyake M, Matfin G, Mati W, Yiannakis D. Fracturas por insuficiencia en pacientes ginecológicas posmenopáusicas que reciben tratamiento de radioterapia pélvica: ¿podemos prevenirlas optimizando la salud ósea? *Clin Med* 2019;19 (Suplemento 2). s18-s.
- [288] van den Blink QU, Garcez K, Henson CC, Davidson SE, Higham CE. Intervenciones farmacológicas para la prevención de fracturas por insuficiencia y necrosis avascular asociadas a la radioterapia pélvica en adultos. Sistema de base de datos Cochrane Rev 2018.
- [289] Grigoriadou VC, Barraclough L, Baricevic-Jones I, Bristow R, Eden M, Haslett K, et al. La evaluación de un paquete de intervención de salud musculoesquelética para prevenir la toxicidad ósea en mujeres con neoplasias malignas ginecológicas sometidas a radioterapia pélvica. El estudio de viabilidad controlado aleatorio RadBone. *Endocr Abstr* 2021.
- [290] Zhong X, Dong T, Tan Y, Li J, Mai H, Wu S, et al. ¿Fractura por insuficiencia pélvica o metástasis ósea tras radioterapia para cáncer de cuello uterino? El valor añadido de DWI para la caracterización. *Euro Radiol* 2020;30(4):1885–95.
- [291] Purohit P, Sassarini J, Lumsden MA. Manejo de la menopausia inducida en cánceres ginecológicos y sus desafíos. *Curr Obstet Gynecol Rep* 2019;8(3): 94–102.
- [292] Rees M, Angioli R, Coleman RL, Glasspool R, Plott F, Simoncini T, et al. Sociedad Europea de Menopausia y Andropausia (EMAS) y Ginecología Internacional Declaración de posición de la Sociedad del Cáncer (IGCS) sobre el manejo de la menopausia después del cáncer ginecológico: enfoque en los síntomas de la menopausia y la osteoporosis. *Maturitas* 2020;134:56–61.
- [293] Lete I, Fiol G, Nieto L, Santaballa A, Plá MJ, Mendoza N. El uso de la terapia hormonal menopáusica en mujeres sobrevivientes de cáncer ginecológico: Informe de seguridad basado en revisiones sistemáticas y metanálisis. *Eur J Gynaecol Oncol: Prensa IMR Limitado*; 2021. pág. 1058-67.
- [294] Hamoda H, Panay N, Pedder H, Arya R, Savvas M, en nombre del Consejo Asesor Médico de la Menopausia Británica S. Recomendaciones de 2020 de la Sociedad Británica de Menopausia y Women's Health Concern sobre la terapia de reemplazo hormonal en mujeres menopáusicas. *Salud post reproductiva*. 2020;26(4):181–209.
- [295] Yi SK, Mak W, Yang CC, Liu T, Cui J, Chen AM, et al. Desarrollo de un método estandarizado para contornear el plexo lumbosacro: un análisis dosimétrico preliminar de este órgano en riesgo entre 15 pacientes tratados con radioterapia de intensidad modulada para cánceres gastrointestinales inferiores y la incidencia de plexopatía lumbosacra inducida por radiación. *Int J Radiat Oncol*Biología*Phys* 2012;84 (2):376–82.
- [296] Delanian S, Lefaix JL, Pradat PF. Neuropatía inducida por radiación en sobrevivientes de cáncer. *Radiother Oncol* 2012;105(3):273–82.
- [297] Tunio M, Al-Asiri M, Bayoumi Y, Gabriela SL, Ali O, O Balbaid AA, et al. Delineación del plexo lumbosacro, distribución de dosis y su correlación con la plexopatía lumbosacra inducida por radiación en pacientes con cáncer de cuello uterino. *Oncotargets y Terapia* 2014:21 -.
- [298] Pisani C, Deantonio L, Surico D, Brambilla M, Galla A, Ferrara E, et al. Calidad de vida en pacientes tratadas con radioterapia adyuvante para cánceres de endometrio y cuello uterino: correlación con parámetros dosis-volumen. *Clin Transl Oncol* 2016;18(9): 901–8.
- [299] Hwang ET, Son HM, Kim JY, Moon SM, Lee HS. Imágenes por resonancia magnética de la plexopatía lumbosacra inducida por radiación, como una complicación rara de la quimiorradiación concomitante para el cáncer de cuello uterino. Imágenes de investigación Magn Reson 2020;24(1):46.
- [300] Newton C, Nordin A, Rolland P, Ind T, Larsen-Disney P, Martin-Hirsch P, et al. Recomendaciones y orientaciones de la Sociedad Británica del Cáncer Ginecológico sobre el seguimiento iniciado por el paciente (PIFU). *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(5):695–700.