

# Cáncer de vulva

**JUAN CARLOS STARINGER**

HOSPITAL ITALIANO (LA PLATA)

## Resumen

En la actualidad, debido al mayor conocimiento del cuidado de la salud en la población general, empiezan a diagnosticarse tumores en etapas más tempranas y, muchas veces, subclínicos. Basado en que los métodos complementarios de diagnóstico empleados en el preoperatorio de las pacientes con cáncer demuestran poca especificidad para la detección de la invasión linfática, lo que incluye la ecografía, la tomografía computada, la resonancia magnética e incluso la tomografía con emisión de positrones (FDG-PET), surge como un avance en la estadificación del cáncer de vulva la biopsia del ganglio centinela. Desde que en los últimos años se introdujo el concepto de cirugía conservadora del órgano, diferentes tumores comenzaron a extirparse con resección local radical, es decir, la extirpación del tumor con un margen de tejido macroscópicamente sano de por lo menos 1 cm en todo su perímetro. En lo referente al manejo quirúrgico de los ganglios, también hubo replanteos. El concepto de la biopsia del ganglio centinela (GC) está basado en dos principios básicos: a) la existencia de un ordenado y predecible patrón de drenaje linfático de un tumor primario a un ganglio regional; b) el funcionamiento de este primer ganglio como filtro efectivo para las células tumorales, siendo éste representativo del resto de los ganglios de la región. Conceptualmente, los ganglios centinelas son predictivos de la red linfática regional y, en teoría, la identificación y su estado histopatológico son utilizados para determinar la extensión de la linfadenectomía. La finalidad de la correcta detección y estudio del ganglio centinela es cumplir con un paso imprescindible en el manejo del cáncer, la estadificación, un eslabón entre el diagnóstico y el tratamiento que nos permite hablar un idioma común, definir

la o las modalidades terapéuticas, evaluar resultados y predecir un pronóstico. Lo descrito hasta la actualidad es que el drenaje linfático de la vulva es sistemático y constante, en primera instancia, hacia los ganglios inguinales superficiales, para pasar en una segunda etapa a los ganglios inguinales profundos dentro de la misma área anatómica topográfica, región inguinocrural (triángulo femoral o de Scarpa). Con el advenimiento del estudio del ganglio centinela, se incorpora una nueva modalidad de búsqueda ganglionar y empezamos a hablar del mapeo linfático, o sea, del estudio de áreas anatómicas más extensas, siendo esto posible gracias al empleo de un radiocoloide, tecnecio<sup>99</sup>, y la linfocentellografía. Se adiciona un colorante vital, azul patente, con la finalidad de darle tinción y reconfirmar que ese fuese realmente el primer ganglio; es decir, empleamos un método combinado para mayor eficacia del procedimiento. En la práctica quirúrgica he constatado, luego de varios mapeos linfáticos en cáncer de vulva, que la región inguinocrural no es la única región a la que puede drenar esta patología.

## Palabras clave

Ganglio centinela; cáncer de vulva; mapeo linfático; radiocoloide; azul patente.

## Abstract

Nowadays, thanks to the greater knowledge about health care of general population, tumors start being diagnosed at earlier stages and, in several occasions, when they are subclinical. Since the complementary diagnostic methods employed in the preoperative management of cancer patients show low specificity in the detection of the lymphatic system cancer, including ultrasound scans, CT scans, MRI and even PET scans, the sentinel lymph node biopsy appears as an advancement in the vulvar cancer staging. As in the last years the concept of conserving surgery was introduced, several tumors have been removed through wide local excision, that is to say, the resection of the tumor with a 1 cm or wider margin of normal tissue around it. Moreover, there has also been reconsideration regarding the surgery of lymph nodes. The concept of sentinel lymph node biopsy is based on two basic principles: a) the existence of an organized and predictable pattern of lymphatic drainage from

a primary tumor to a regional lymph node; b) this primary lymph node function as an effective filter for the tumor cells, this being representative of the rest of the lymph nodes in the region. Conceptually, the sentinel lymph nodes predict the regional lymphatic network, and, in theory, its identification and histopathological status are used to determine the lymphadenectomy extension. The aim of the correct detection and study of the sentinel lymph node is to take an essential step in the cancer management, the staging, a link between the diagnosis and the treatment which allows us to speak the same language, define the therapeutic modalities, assess results and predict the prognosis. Up to these days, it is known that, in a first instance, the vulvar lymphatic drainage is systematic and steady to the superficial inguinal lymph nodes and, in a second instance, to the deep inguinal lymph nodes among the same topographic location, the inguinocrural region (the femoral or Scarpa triangle). With the advent of the study of the sentinel lymph node, a new way of searching lymph nodes is introduced and the lymphatic mapping appears, that is, the study of wider anatomical areas. This is possible thanks to a radiocolloid, technetium<sup>99</sup>, and to the lymphoscintigraphy. A new vital dye, patent blue, is added with the purpose of ensuring that it actually was the primary lymph node. In other words, a new combined method is employed to guarantee greater reliability in the procedure. In the surgical practice, I have proved that, after several lymphatic mappings of vulvar cancer, the inguinocrural region is not the only region into which this pathology can be drained.

## Keywords

Sentinel lymph node; vulvar cancer; lymphatic mapping; radiocolloid; vital blue dye.

## Introducción

El cáncer de la vulva representa del 5 al 8 % de los casos de cáncer del aparato genital femenino. La vulva es el órgano externo ubicado en el periné anterior, inmediatamente exterior a la vagina, que incluye el monte de Venus, los labios mayores y menores, el clítoris, las glándulas vestibulares, las glándulas de Bartholin y el perineo.

Los labios mayores son el sitio más común de compromiso por el cáncer y representa aproximadamente el 50 % de los casos. Los labios menores representan del 15 al 20 % de los casos de carcinoma de vulva. El clítoris, las glándulas vestibulares y las de Bartholin se ven comprometidas con menor frecuencia.<sup>(1)</sup> Las lesiones suelen ser multifocales en aproximadamente el 5 % de los casos, siendo en el 90 % de los casos el tipo histológico de células escamosas o epidermoides.<sup>(2)</sup>

## Epidemiología

El cáncer de la vulva es la cuarta neoplasia maligna más común del tracto genital femenino. La Sociedad Americana del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica estimó sus números de casos nuevos y defunciones por cáncer de vulva para el 2022.<sup>(3)</sup>

*Casos nuevos:* 6.330

*Defunciones:* 1.560

La incidencia de la enfermedad preinvasiva de la vulva se ha duplicado en la última década, y esto puede traducirse en un marcado aumento en la incidencia del carcinoma vulvar invasivo en el futuro próximo. Dado que el cáncer de vulva es raro y no es monitoreado por la Organización Mundial

de la Salud (OMS), la incidencia global de esta enfermedad no se conoce con precisión.

## Etiología

La incidencia del carcinoma vulvar tiene un pico bimodal. Actualmente, se sugiere que el desarrollo del carcinoma vulvar en mujeres jóvenes se correlaciona con la infección por **el virus del papiloma humano** (VPH), siendo el tipo 16 el más frecuentemente observado. En las mujeres mayores, la etiología del carcinoma se atribuye a lesiones inflamatorias crónicas de la vulva (distrofias, liquen escleroso) u otros co-factores poco conocidos.

La tinción inmunohistoquímica, en los preparados anatomopatológicos de parafina con la proteína supresora tumoral P16, sería definitiva para establecer la relación o no con el VPH.

Las estimaciones indican que las mujeres fumadoras tienen un aumento de 4 a 5 veces en la incidencia del carcinoma *in situ* de la vulva, y un aumento del 20 % en el carcinoma infiltrante. La incidencia de carcinoma vulvar *in situ* y carcinoma infiltrante es mayor en mujeres con múltiples parejas sexuales y en mujeres con antecedentes de infección por VPH. Por último las mujeres que tienen antecedentes de verrugas genitales o enfermedades relacionadas con el VPH, poseen un riesgo relativo de carcinomas *in situ* e infiltrante mayor.<sup>(4)</sup>

## Factores de riesgo

En muchos casos, la evolución del cáncer de vulva está precedida por condilomas o displasia escamosa. Las pruebas predominantes corroboran

al virus del papiloma humano (HPV) como un factor causal de muchos carcinomas del tracto genital.<sup>(5)</sup> Los tipos basaloide y verrugoso relacionados con el HPV se vinculan con la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN). Aproximadamente entre el 75 al 100 % de los carcinomas del tipo basaloide y verrugoso albergan la infección por el HPV. Además de la prevalencia mucho más alta del HPV en estos subtipos que en los subtipos queratinizantes, los subtipos basaloide y verrugoso también comparten muchos factores de riesgo comunes con el cáncer del cuello uterino, como la multiplicidad de las parejas sexuales, la edad temprana al inicio de las relaciones sexuales y antecedentes de pruebas de Papanicolaou anormales.<sup>(6)</sup> Las VIN relacionadas con el HPV (denominadas VIN tipo usual, cuando son de grado alto 2 y 3) son más comunes en mujeres menores de 50 años de edad, mientras que las VIN no relacionadas con el HPV (denominadas VIN tipo diferenciado, cuando son de grado 3) son más comunes en mujeres de mayor edad. El primer tipo de lesión VIN grado 1 ya no se clasifica como VIN.

Además debe considerarse el antecedente de cáncer genital previo o concomitante, el tabaquismo y la inmunosupresión.<sup>(4-7-8)</sup>

La Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades de la Vulva (ISSVD, por sus siglas en inglés: *International Society for the Vulvovaginal Disease*) describe las siguientes lesiones precursoras para el cáncer de la vulva: a) lesiones de alto grado asociadas a HPV (VIN usual) puede ser verrugoso, basaloide o mixto; b) lesiones no asociadas a HPV (VIN diferenciado) asociado a hiperplasia de células escamosas y c) no clasificables (NOS), por ejemplo VIN pagetoide.

No se consideran VIN las lesiones no escamosas, como por ejemplo melanomas. Estos precursores tienen distintos factores de riesgo, por lo tanto se presentan en distintos grupos etarios llevando a diferentes

caminos para el desarrollo del cáncer de vulva. A pesar de todo siguen siendo las lesiones HPV relacionadas las de mejor pronóstico.<sup>(9-10)</sup>

## Fisiopatología

El desarrollo de las displasias y del cáncer de la vulva en la mayoría de las pacientes está relacionado con la infección por el virus del papiloma humano (HPV). Se sabe que ciertas cepas de este virus son más oncogénicas que otras. Los subtipos de HPV de alto riesgo oncogénico (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 y 82) tienen más probabilidades de estar asociados con las neoplasias y cáncer de cuello uterino, vagina, ano, orofaringe, laringe y vulva. El ADN de los HPV 16 y 18 se ha detectado hasta en un 60 % de las pacientes con cáncer de vulva.

El mecanismo de transformación que provoca el HPV a displasia y cáncer no se conoce bien. Sin embargo, se sabe que el HPV actúa sobre las células normales del cuello uterino, liberando factores oncogénicos que inactivan la proteína E2 y sobre-expresan las proteínas E6 y E7. La proteína E6 del HPV tiene la capacidad de unirse a la proteína p53 del huésped a la cual degrada. La proteína E7 del HPV se une a la proteína producto del gen del retinoblastoma (pRb1), a la cual inactiva. La consecuencia de esto sería la pérdida de la regulación del ciclo celular, originando mutaciones y por último inmortalidad de células atípicas, o sea, displasias y/o cáncer. Se cree que los tipos virales oncogénicos tienen una mayor afinidad por estas proteínas celulares, lo que explicaría el mayor riesgo de transformación maligna. Algunas infecciones de éstas pueden coexistir en el epitelio por largo tiempo sin integrarse a las células huésped (estado episomal) pudiendo ser o no eliminadas por el sistema inmune. Otras veces, las infecciones (recientes o no) inician la integración del ADN viral con el ADN

del huésped, con la interrupción de la regulación normal de las oncoproteínas E6 y E7. Esta producción incrementada de los productos del gen E6 y E7 podría dar como resultado la transformación oncogénica ya descrita. <sup>(10-11-12)</sup>

## Características histopatológicas

Las características histopatológicas influyen en el modelo de diseminación. Las lesiones bien diferenciadas tienden a diseminarse a lo largo de la superficie con mínima invasión del estroma, mientras que las lesiones anaplásicas tienen una mayor probabilidad de ser profundamente invasivas. La diseminación más allá de la vulva puede producirse por contigüidad a órganos adyacentes como la vagina, la uretra, el ano, etc. Otra modalidad de propagación de esta patología es por medio del sistema linfático a los ganglios inguinales, femorales y luego a los ganglios pélvicos, pudiendo en algunos casos continuar esta diseminación a la cisterna de Pecquet y luego por el conducto torácico desembocar en el confluente yugulo-subclavio izquierdo, propagación que justifica el evento de padecer una adenopatía en la fosa supraclavicular izquierda. Por último, la diseminación hematológica es la menos frecuente de todas. <sup>(13)</sup>

## Anatomía patológica

El carcinoma escamoso o epidermoide representa aproximadamente el 90 % de todos los casos. Los melanomas, adenocarcinomas, basaliomas, carcinomas verrugosos, sarcomas y linfomas ocurren en el porcentaje restante.



En las mujeres jóvenes, es habitual observar en forma adyacente al cáncer, focos o áreas de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN-HPV relacionado), mientras que en las pacientes mayores, la asociación del cáncer se suele presentar con el liquen escleroso.

Considerando que los tumores epiteliales ocupan el primer lugar en frecuencia, podemos diferenciarlo en dos grandes grupos teniendo en cuenta su presentación y etiología.<sup>(14)</sup>

	DIFERENCIADO	BASALOIDE Y OTROS
<b>Edad</b>	Mayores (séptima década)	Jóvenes (<55 años)
<b>Asociación HPV</b>	Raro, en ocasiones HPV 5 y 6 (bajo riesgo)	Frecuente, HPV 16 y 18 (alto riesgo)
<b>Asociación con VIN</b>	Raro. Tipo bien diferenciado. Frecuente evolución a infiltración	Frecuente. Tipo basaloide. Baja frecuencia de infiltración
<b>Incidencia</b>	80 %	20 %
<b>Subtipos histológicos más frecuentes</b>	Escamoso bien diferenciado, queratinizante	Condilomatoso y basaloide
<b>Frecuencia de afectación vaginal y cervical</b>	Menor	Mayor
<b>Asociación a liquen escleroso y distrofas</b>	Frecuente	Raro
<b>Mutación P16</b>	Rara	Frecuente
<b>Mutación P53</b>	Frecuente	Rara

TABLA 1. TUMORES EPITELIALES

## Signos y síntomas

Son muy variados. Puede manifestarse como lesión ulcerada o tumor. En la enfermedad avanzada, además, puede presentarse un tumor ganglionar. Existe en estas pacientes una larga historia de prurito vulvar, probablemente asociado a una distrofia. El sangrado, dolor y/o secreción suelen ser síntomas ocasionales.

No hay un test de detección poblacional (*screening*) para el cáncer de vulva. Sin embargo deberíamos realizar un meticuloso control y advertir a todas las pacientes con antecedentes de VIN, cáncer de cuello uterino, vaginal y liquen escleroso.

El diagnóstico de carcinoma vulvar a menudo se retrasa. Las mujeres se niegan a buscar tratamiento durante un promedio de seis meses desde el inicio de los síntomas. Además, a menudo se produce un retraso en el diagnóstico después de que la paciente acude a su médico. En muchos casos no se realiza una biopsia de la lesión hasta que el problema no responde a numerosas terapias tópicas.

La presentación más común es una lesión pruriginosa o una formación tipo cuerpo extraño detectada por la misma paciente. Sin embargo, el cáncer vulvar temprano puede ser asintomático y reconocerse solo con una inspección cuidadosa de la vulva. Se debe realizar una biopsia en todas las lesiones visibles en la vulva.<sup>(4-15)</sup>

## Diagnóstico

El diagnóstico debe confirmarse mediante biopsia, la cual debe incluir parte de la piel circundante y del estroma. En las lesiones multifocales, cada una de ellas debe ser biopsiada y rotulada topográficamente, no sólo

para el correcto envío de las muestras, sino para nuestra ficha o historia clínica, datos de gran utilidad para el especialista en anatomía patológica, y para nosotros.

Si la lesión tiene un diámetro igual o menor de 2 cm, y la profundidad de la invasión en la biopsia es de hasta 1 mm (menor a 1 mm) debe efectuarse la escisión completa de la lesión con margen de tejido sano circundante para permitir cortes seriados que determinen exactamente la profundidad de la invasión. Dicha profundidad se define como la distancia desde la unión epitelio-estromal de la papila dérmica adyacente al tumor hasta el punto más profundo de la invasión.<sup>(4)</sup>

## Estudios prequirúrgicos y de estadificación

Consisten en la evaluación ginecológica completa, es decir, el examen meticuloso de la vulva, vagina, cuello uterino, la región perianal y anal, la boca, orofaringe y laringe, por la posibilidad de que esté asociado con lesiones escamosas intraepiteliales o invasoras de todas las áreas descritas.

Ecografía o TAC o RMN abdominopelviana, incluyendo las regiones inguinales. Y evaluación del riesgo quirúrgico (laboratorio con coagulograma, ECG con evaluación cardiológica y Rx o TAC de tórax).

Debemos recordar que el tumor de vulva puede quedar localizado al órgano durante años, antes de que inicie la invasión o propagación linfática. Pero el compromiso ganglionar tiene una marcada influencia en el pronóstico de la enfermedad, como así también el número de ganglios comprometidos en casos de metástasis unilaterales (menor o mayor de 3). O bien la presencia de compromiso ganglionar bilateral (signo o evento de peor pronóstico).

## Estadificación FIGO 2015-2021

### ▪ Estadio 0

Carcinoma *in situ* (CIS)

### ▪ Estadio I

Tumor confinado a la vulva

**A:** Tumor hasta 2 cm (vulva o periné) y con invasión estromal hasta 1 mm G (-)

**B:** Tumor > 2 cm (vulva o periné) o con invasión estromal > 1 mm G (-)

### ▪ Estadio II

Tumor de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (tercio inferior de uretra, vagina o ano) y ganglios regional (-). B

### ▪ Estadio III

Tumor de cualquier tamaño con extensión a la parte superior de estructuras perineales adyacentes (tercio superior de uretra, vagina o ano), o con cualquier número de ganglios linfáticos positivos, no fijo, no ulcerado.

**IIIA:** Tumor de cualquier tamaño con extensión de la enfermedad a los dos tercios superiores de la uretra, dos tercios superiores de la vagina, mucosa de la vejiga, mucosa rectal o metástasis en ganglios linfáticos regional  $\leq 5$  mm. b

**IIIB:** Metástasis en los ganglios linfáticos regional > 5 mm. b

**IIIC:** Metástasis en ganglios linfáticos regional con propagación extracapsular. b

### ▪ Estadio IV

Tumor de cualquier tamaño fijo al hueso, metástasis en los ganglios linfáticos regionales fijos o ulcerados o metástasis a distancia.

**IVA:** Enfermedad fija al hueso pélvico, o metástasis en los ganglios linfáticos regional (fijos y/o ulcerados). b

**IVB:** Metástasis a distancia

**a:** La profundidad de invasión se mide desde la membrana basal de la cresta interpapilar más profunda, adyacente, displásica y sin tumor (o la cresta interpapilar neoplásica más cercana) hasta el punto más profundo de invasión.

**b:** Regional se refiere a los ganglios linfáticos inguinales y femorales.

En el sistema pTNM de la 8th Edition American Joint Committee on Cancer (AJCC), las definiciones de las categorías se corresponden con los estadios aceptados por FIGO y ambos sistemas se incluyen para fines de comparación. La base del sistema de estadificación es quirúrgica. <sup>(16-17-18-19)</sup>

## Tratamiento quirúrgico

Hasta mediados del siglo XIX, por lo general las pacientes con cáncer de vulva fallecían de la enfermedad. Con el advenimiento de la extirpación quirúrgica simple de la vulva, la tasa de supervivencia global alcanzó el 25 %. A fines del siglo XIX y comienzos del XX se describieron distintas intervenciones quirúrgicas para el tratamiento del cáncer que pretendían erradicar las neoplasias desde su raíz, por lo cual fueron llamadas «radicales». La vulvectomy radical para el cáncer de vulva fue descrita por **RUPPRECHT** en el año 1886. Consiste en extirpar el órgano afectado por el tumor hasta el plano osteoaponeurótico y la extirpación bilateral de los pedículos linfáticos eferentes, con los ganglios inguinales superficiales y profundos, es decir, una operación en bloque con una incisión tipo mariposa, obteniendo una tasa de supervivencia a 5 años mayor al 70 %. Esta operación se efectúa en un sólo gesto quirúrgico y en bloque. <sup>(20)</sup> Ver **FOTO 1**.

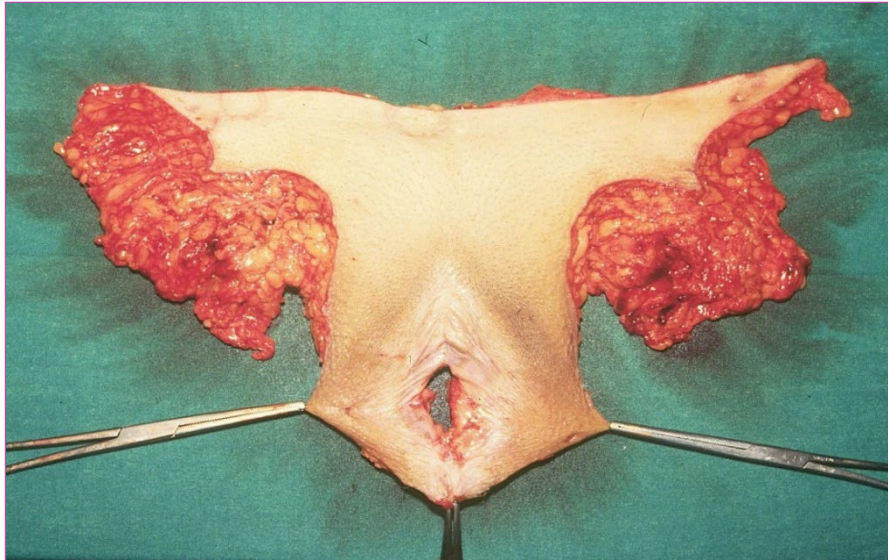


FOTO 1. PIEZA DE VULVECTOMÍA RADICAL + LINFADENECTOMÍA EN BLOQUE. OPERACIÓN DE RUPPRECHT

Pero cuando las condiciones clínicas de la paciente son deficientes, se puede realizar en dos tiempos: primero la vulvectomía y más adelante la linfadenectomía bilateral, modalidad propuesta por Taussig para los tumores pequeños, haciendo incisiones separadas. Por un lado las disecciones de las ingles y por otro la escisión vulvar; en un intento de disminuir la morbilidad operatoria. La operación de Basset-Way es igual que la anterior, pero con el agregado de la extirpación de los ganglios ilíacos externos, que se realiza abriendo el espacio subperitoneal a través del conducto inguinal.

La operación de Rupperecht-Keherer es similar a la precedente, a la que se le suma la extirpación de los ganglios ilíacos internos y obturadores, siguiendo la misma vía extraperitoneal. La linfadenectomía pelviana puede efectuarse por vía transperitoneal (operación de Rupperecht-Stoeckel) o por vía extraperitoneal con incisión de Mitra, métodos poco empleados en la actualidad.

Un criterio aconsejable era la biopsia por congelación del ganglio de Cloquet para determinar la extensión de la linfadenectomía, es decir, si el

ganglio de Cloquet presentaba metástasis se continuaba con la linfadenectomía pelviana. En cambio, si la biopsia era negativa, se daba por terminado el procedimiento quirúrgico, excepto en los carcinomas centrales, donde además de propagarse a los ganglios inguinales, en algunos casos también pueden diseminarse a los ganglios pelvianos por la vías linfáticas infrapubianas.

En la década de los 90 se dieron a conocer los resultados de grandes series de pacientes, que demostraron la ineficacia de la linfadenectomía pelviana en cuanto a lograr un impacto importante en la supervivencia. Sumado a esto, la morbi-mortalidad de esta intervención, son los argumentos que sostienen la indicación actual de la radioterapia pelviana de preferencia.<sup>(20)</sup>

## Análisis

Podemos considerar que para la mayoría de los carcinomas vulvares que presentan dimensiones superiores a los 4-5 cm de diámetro, o bien ganglios clínicamente comprometidos, la indicación terapéutica actual podría ser la vulvectomía radical con linfadenectomía inguinal superficial y profunda bilateral, versus quimio-radioterapia concurrente con o sin vulvectomía radical posterior.

Si bien las diferentes técnicas de vulvectomías radicales fueron exitosas en el control locorregional de la enfermedad, se pudo evidenciar con el paso del tiempo, que no estaban exentas de morbilidades y secuelas funcionales.<sup>(20)</sup>

Las complicaciones del tratamiento quirúrgico son dehiscencia de las suturas, infecciones, tromboembolismo, necrosis de los colgajos, linfedemas, alteración anatómica del periné, etc.

## Pronóstico

Debemos diferenciar los factores pronósticos de recurrencia local, de aquellos factores predictores independientes de metástasis ganglionar y los factores de supervivencia general o global (SG).

### Factores pronósticos de recurrencia local

- Tamaño tumoral mayor a 15 mm
- Margen de tejido sano perilesional de al menos 15 mm
- Invasión estromal mayor a 4 mm

### Factores predictores independientes de metástasis ganglionar

- Grado de diferenciación tumoral
- Edad
- Invasión estromal mayor a 4 mm

En consideración la presencia de invasión del espacio linfático capilar.

### Factores pronósticos de supervivencia general o global

La supervivencia global depende del estado patológico en que se encuentren los ganglios inguinales, si hubo o no diseminación a las estructuras adyacentes y/o a distancia, es decir, del estadio de la enfermedad. En las pacientes con enfermedad operable sin compromiso ganglionar, es decir, enfermedad local y con tumores menores a 4 cm de diámetro, la tasa de supervivencia general o global (SG) es mayor al 90 %, similar a las que obtienen las pacientes con un tumor de similar tamaño y uno o dos ganglios positivos. Sin embargo en las pacientes con tres o más



ganglios positivos, la tasa de supervivencia general o global a 5 años no supera el 20 %.<sup>(21-22-23-24-25-26-27)</sup>

En general, aproximadamente el 30 % de las pacientes con enfermedad operable presentan diseminación ganglionar.

## ¿Hay alternativas quirúrgicas más reducidas que las vulvectomías?

El estudio de algunos factores pronósticos, como el grado de invasión estromal, el tamaño tumoral, grado de diferenciación, compromiso ganglionar y edad de la paciente, resultan de sumo interés a fin de poder determinar grupos de mejor o peor pronóstico, que permitan evaluar la aplicación de tratamientos más apropiados.

Tiempo atrás, cuando los oncólogos se referían en términos exclusivos de sobrevida como único justificativo para la aplicación de las terapéuticas, la realización de actos quirúrgicos más reducidos se justificaba en pacientes con grandes contraindicaciones individuales, producto de su estado clínico general deficitario.

Con el avance de las técnicas quirúrgicas, el conocimiento biológico de las neoplasias y las necesidades humanísticas de la medicina, el concepto de salud cambió, dejando de representar el silencio de los órganos para integrarse a la totalidad del individuo que busca el bienestar físico, psíquico y social, es decir, el concepto de la una medicina integralista. Este profundo cambio llegó al campo de la oncología, adquiriendo realce no sólo en la sobrevida, sino además en su calidad, dando origen a los esfuerzos para lograr los máximos beneficios con las menores agresiones terapéuticas. Lo poco frecuente del cáncer de esta localización hace difícil la investigación clínica basada en la randomización, pero a pesar de estas

dificultades, el intento de lograr en determinados casos una reducción de la amplitud quirúrgica, se encuentra justificado por el conocimiento (internacional y nacional) logrado con la experiencia de muchos años. Además, la realidad clínica de la población en muchos lugares del mundo fue cambiando, debido a las campañas de detección precoz, a la creciente educación de la comunidad en temas médicos y a los avances tecnológicos. Empiezan a diagnosticarse tumores en etapas tempranas y, muchas veces, subclínicos.

En los últimos años se introduce el concepto de la cirugía conservadora del órgano, y diferentes tumores comienzan a extirparse con resección local radical, es decir, la extirpación del tumor con un margen de tejido sano de por lo menos 1 cm en todo su perímetro.

A continuación veremos la secuencia de lo descrito. Iconografías desde la presencia del tumor, la cirugía, la pieza operatoria y el manejo de dicha pieza por parte del equipo quirúrgico.<sup>(20-27)</sup> Ver FOTO 2, 3 y 4.



FOTO 2. PACIENTE PORTADORA DE CÁNCER DE VULVA (TUMOR CENTRAL). REGIÓN DEL CLÍTORIS



FOTO 3. POSTOPERATORIO INMEDIATO DE HEMIVULVECTOMÍA ANTERIOR

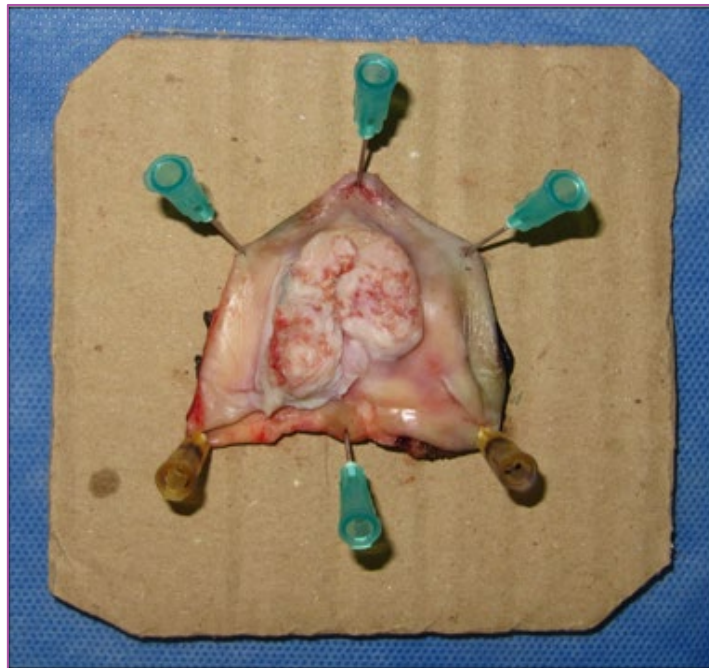


FOTO 4. PIEZA DE HEMIVULVECTOMÍA. SE EVIDENCIA LA IMPORTANCIA DE ESTIRAR Y ANCLAR LA PIEZA OPERATORIA ANTES DE FIJAR CON FORMOL BUFFER

## ¿Hay alternativas quirúrgicas más reducidas que las linfadenectomías completas?

Los estudios complementarios de diagnóstico empleados en el preoperatorio demuestran poca especificidad para la detección de la invasión linfática, incluyendo la ecografía, la tomografía computada, la resonancia magnética e incluso la tomografía con emisión de positrones (FDG-PET).

Por otro lado, los vaciamientos ganglionares completos generan complicaciones que pueden ser inmediatas (hemorragias, ya sea de pequeños o grandes vasos, lo que determinó la transposición del músculo sartorio, el cual se sutura a la arcada crural para cubrir la arteria y vena femoral de esa área, dehiscencia de colgajos, infecciones, linfocelos, etc.) y mediatas (linfedema, cicatriz viciosa, etc.). Esto redundaría en el retraso de las terapias adyuvantes, en el ámbito psico-social de la paciente y en el equipo de salud.<sup>(27-28-29-30)</sup> Ver FOTO 5.

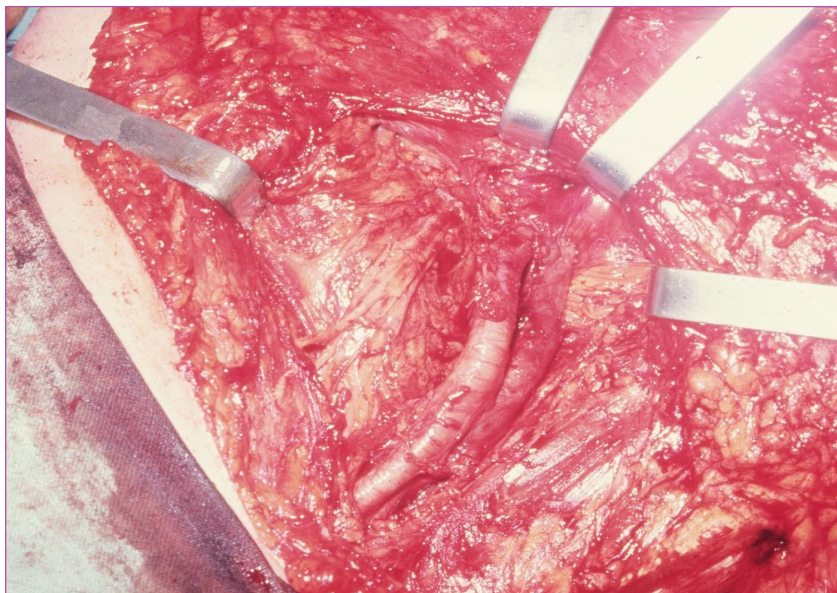


FOTO 5. REGIÓN INGUINAL DERECHA POST LINFADENECTOMÍA INGUINAL COMPLETA

Surgió así el dilema entre la necesidad de conocer el estado ganglionar en pacientes con baja probabilidad de metástasis y la morbilidad ocasionada por los vaciamientos linfáticos completos de alguna forma «innecesarios». En este marco, el concepto de la biopsia del ganglio centinela (GC) está basado en dos principios básicos: a) la existencia de un ordenado y predecible patrón de drenaje linfático de un tumor primario a un ganglio regional y b) el funcionamiento de este primer ganglio como filtro efectivo para las células tumorales. El o los ganglio/s centinelas son predictivos de la red linfática regional y, en teoría, la identificación y su estado histológico (infiltrado o no), pueden ser utilizados para determinar la extensión de la linfadenectomía.

El compromiso ganglionar es el factor pronóstico más significativo en relación a la supervivencia de las pacientes con carcinomas pavimentosos o escamosos infiltrantes de la vulva. Tanto es así, que no sólo interesa el volumen tumoral en el ganglio, sino, el número de ganglios involucrados.<sup>(31-32)</sup>

Recordemos que los ganglios son estructuras ovales ubicadas en el curso de los vasos linfáticos, que participan en la filtración de la linfa. Los antígenos que ingresan a los vasos son fagocitados en los ganglios, provocando la respuesta inmune. La inflamación de los ganglios linfáticos (adenomegalia) indica el inicio de un mecanismo de defensa ante un proceso infeccioso, alérgico, tumoral, etc.

Los ganglios se componen de una corteza (rica en linfocitos B), paracorteza (linfocitos T y células dendríticas) y médula (linfocitos B, T, macrófagos, células dendríticas y células plasmáticas), conducto/s (aferente/s-eferente/s), conducto central y seno marginal por donde transcurre la linfa.<sup>(29)</sup>



## Concepto del ganglio centinela (GC)

El primer reporte fue de **BRAITHWAITE**,<sup>(33)</sup> quién utilizó el término de «*glands sentinel*» en 1923, para especificar los nódulos en los cuales finalizaba el drenaje linfático tras inyectar colorantes vitales en diferentes localizaciones anatómicas, primero en gatos y luego en modelos humanos.

No obstante, todo ello no hubiese sido posible sin que previamente, a mediados del siglo XIX, el patólogo alemán **RUDOLF VIRCHOW**,<sup>(34)</sup> hubiese descrito el sistema linfático, el cual en presencia de infección o de enfermedad tumoral, contenía el drenaje de bacterias o bien de células tumorales.

El desarrollo histórico del ganglio centinela se inicia en 1948, cuando un estudiante de medicina llamado R. Randall describió la existencia de un ganglio de tales características en el carcinoma de laringe y lo denominó «ganglio delfiano» en honor al oráculo de Delfos.<sup>(35)</sup>

En 1953 **SHERMAN** y **TER-POGOSSIAN**<sup>(36)</sup> describieron la linfogammagrafía con radioisótopos que confirmaba la hipótesis de que el drenaje linfático ocurre ordenadamente y de forma predecible.

Algunos autores atribuyen la primera descripción del término de ganglio centinela a Gould en 1960, basado en la posición anatómica de un ganglio linfático en la confluencia de la vena facial anterior y posterior, encontrado en una disección radical de cuello durante una parotidectomía.<sup>(37)</sup>

En 1977, **R. CABAÑAS** publicó cien casos de linfografías de pene, incluyendo diez voluntarios sanos, diez con patologías inflamatorias y ochenta con carcinomas primarios; y evidenció la existencia de ganglios linfáticos inguinales persistentes a 4,5 cm por fuera y por debajo del tubérculo púbico, a los que denominó centinelas por tratarse de aquellos en los cuales la linfa drenaba de forma primaria y recomendó, para los casos de

cáncer con ganglio centinela positivo, continuar con la linfadenectomía inguinofemoroilíaca, y para los casos con ganglio centinela negativo, obviar la linfadenectomía completa.<sup>(38)</sup>

En 1991, **J. WONG**, del equipo de D. Morton, investigó el drenaje linfático de la piel para identificar el ganglio centinela en un modelo experimental con felinos adultos; acentuó el concepto del mapeo linfático con la prueba de diferentes colorantes, tales como el azul de metileno, isosulfán azul y cyalume (fluorescente); y concluyó que el más apropiado era el azul sulfán o azul patente, o azul de isosulfán (Lymphazurin®): sal monosódica de un colorante trifenilmetano disulfonado, que se une a la albúmina e ingresa selectivamente a los vasos linfáticos.<sup>(39)</sup>

En 1992, D. Morton, inyectando colorante azul, próximo a los melanomas cutáneos y disecando los conductos linfáticos teñidos, fue capaz de aislar el primer ganglio centinela.<sup>(40)</sup>

En 1994, Van der Veen, utilizó una técnica similar pero con isótopo radioactivo y obtuvo el mismo resultado.<sup>(41)</sup>

Basados en el concepto propuesto por Morton para los melanomas, donde define al GC como el primer ganglio del sistema linfático al que drena el tumor primario y cuya histología reflejaría el estado del resto, se iniciaron una serie de experiencias en el cáncer de vulva.

**LEVENBACK** y cols.<sup>(42-43)</sup> en 1994 utilizando isosulfán blue como técnica de coloración, identificó el GC en el 66 % de los casos. Basado en el trabajo de **BARTON**<sup>(44)</sup> con radiocoloide y linfografía radioisotópica descrita en 1992. **DE CESARE**<sup>(45)</sup> en 1997, **DE HULLU**<sup>(46)</sup> en 1998, **PUIG-TINTORE**<sup>(47)</sup> y **PLANTE**<sup>(48)</sup> en el 2003, posibilitaron mediante la combinación de ambos métodos una identificación cercana al 100 %. Este ganglio es estudiado en el intraoperatorio por congelación o por impronta citológica, coloreadas

habitualmente con toluidina y en diferido con hematoxilina/eosina, y si es negativo con inmunohistoquímica.<sup>(49)</sup> La finalidad de evidenciar compromiso tumoral o no, es condición clave para completar, si es positivo, la linfadenectomía del área y/o implementar terapias adyuvantes.

La finalidad del estudio ganglionar es cumplir con un paso imprescindible en el manejo del cáncer: la estadificación, un eslabón entre el diagnóstico y el tratamiento. Lo que nos permite hablar un idioma común, emplear diferentes modalidades terapéuticas, evaluar resultados y predecir un pronóstico.

El perfeccionamiento y difusión de estas técnicas han permitido avalar, en base a una importante casuística, la significación del valor predictivo negativo del ganglio centinela y cumplir con el cometido actual de una toma de conducta, evitando así la agresividad y potenciales complicaciones de una linfadenectomía innecesaria en los estadios iniciales.<sup>(50-51-52)</sup>

Teniendo en cuenta la baja probabilidad de metástasis ganglionares en el cáncer de vulva con tumores de hasta 4 cm de diámetro, surge la necesidad de identificar a las pacientes sin compromiso ganglionar. La ubicación correcta del ganglio centinela en la región inguinal impacta en la estadificación, en el tratamiento, los resultados y en la sobrevida libre de enfermedad y global de las pacientes.



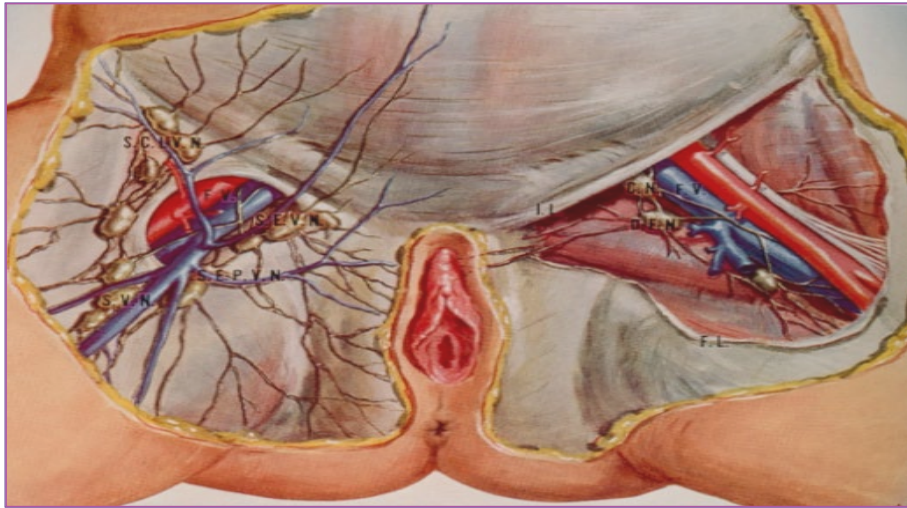


FOTO 6. DISTRIBUCIÓN GANGLIONAR EN LAS REGIONES INGUINO-CRURALES (SUPERFICIALES Y PROFUNDAS)

## Metodología sugerida para la identificación de los ganglios centinelas

### a) Método con radioisótopo o radiocoloide

El primer compuesto en aplicarse (tecnecio<sup>99</sup>: Tc<sup>99</sup>) 1 a 2 milicurio (1 mCi es igual a 37 megabecquerelios: MBq) en un compuesto de gelatina de colágeno bovino de calidad farmacéutica, en un volumen de 0,3 ml; el bajo volumen empleado tiene la finalidad de evitar el dolor en el sitio de la inyección. Cada aplicación fue con una jeringa de insulina y una aguja de 27 o 29 gauge.

El sitio de inyección es periférico al tumor, aproximadamente entre 0,5 a 1 cm del margen tumoral, en hora 3 y en hora 9, subdérmica o submucosa, en infusión lenta y continua, en un solo acto, es decir, prácticamente en forma simultánea entre 2 y 12 horas antes de la intervención quirúrgica. Ver FOTO 7.



FOTO 7. LA INYECCIÓN DEL  $Tc^{99}$  EN H3 Y H9 PERITUMORAL

Luego de la aplicación del radioisótopo se sugiere realizar una linfocentellografía planar (a los 30 minutos y a las 2 horas posteriores). Nos permite orientar respecto a la localización del o los GC. Ver **FOTO 8** y **9**.



FOTO 8. LINFOCENTELLOGRAMA PARA LOCALIZAR LOS GC

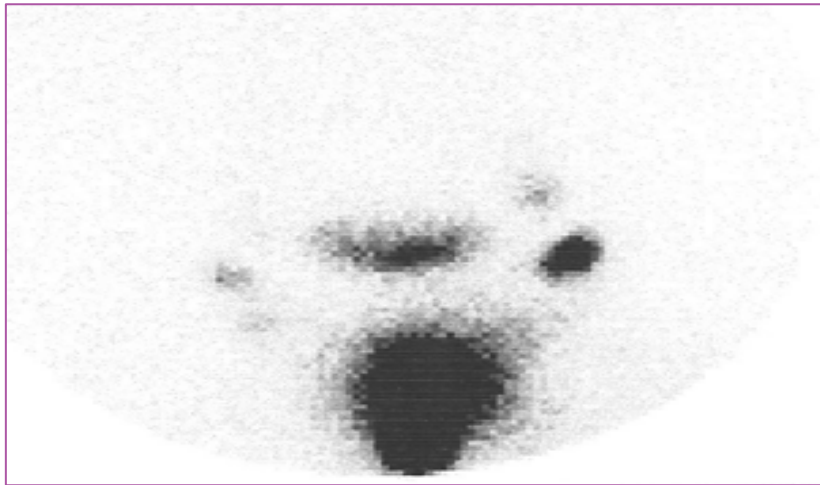


FOTO 9. LINFOCENTELOGRAFÍA IMPRESA: SITIO DE INYECCIÓN Y GC

Para corroborar el área de mayor captación de emisiones gamma cedida por el  $Tc^{99}$  en el ganglio centinela (*hot spot*) utilizamos la sonda manual o gamma probe que se observa en la FOTO 10.



FOTO 10. SONDA MANUAL EN LA REGIÓN INGUINOABDOMINAL DERECHA

### **b) Método con colorante vital**

En quirófano inyectamos el colorante vital (azul patente al 1%) 1 cm cúbico por aplicación, en los mismos sitios de la inyección del radiocoloide, de forma alternada, es decir, primero inyectamos en H3,

continuamos con la identificación del área de mayor captación de la emisión gamma cedida por el  $Tc^{99}$  del ganglio centinela (*hot spot*), guiada por la sonda manual en la región inguinal izquierda. Aproximadamente a los 8 minutos, luego de inyectado el colorante vital se realiza la incisión de la piel en la región *hot spot* e iniciamos la divulsión cuidadosa del tejido celular subcutáneo hasta la localización del o de los conductos aferentes coloreados o el propio ganglio, corroboramos que dicho ganglio sea el portador además del radiocoloide. Acto seguido se procede a su extirpación y se envía para su estudio histopatológico. Procedemos de igual manera del lado contralateral (H9). Modalidad alternada. El centinela de un lado, NO refleja el estado de los ganglios contralaterales. Ver FOTO 11 y 12.

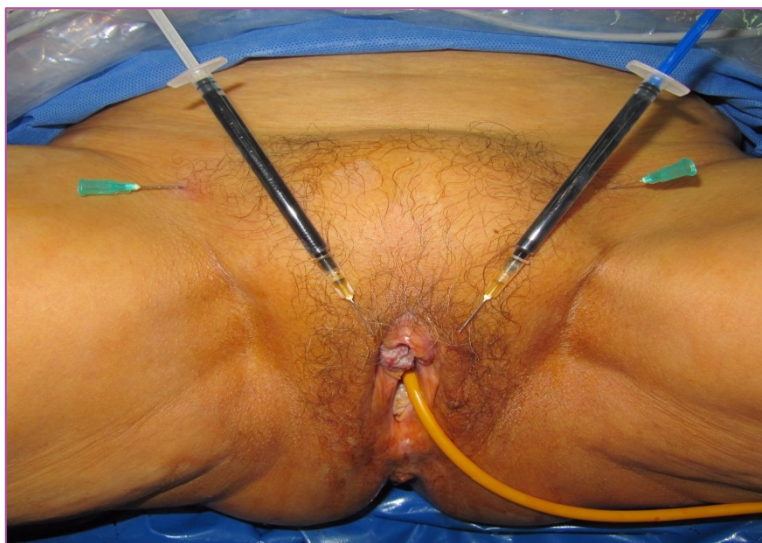


FOTO 11. JERINGAS CON AZUL PATENTE Y LOS *HOT SPOT* CON AGUJAS VERDES EN REGIÓN INGUINO ABDOMINAL BILATERAL



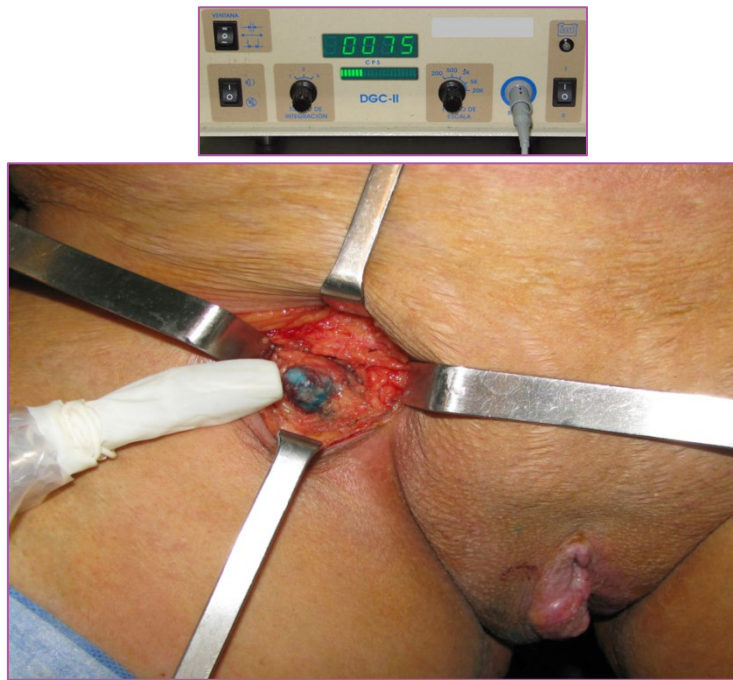


FOTO 12. LA SONDA MANUAL (GAMMA PROBE) Y GC AZUL EN REGIÓN INGUINO ABDOMINAL DERECHA

En los casos en que el o los GC resultaran positivos, se sugieren la o las linfadenectomía/s del área inguinal correspondiente. Ver FOTO 13, 14, 15 y 16.

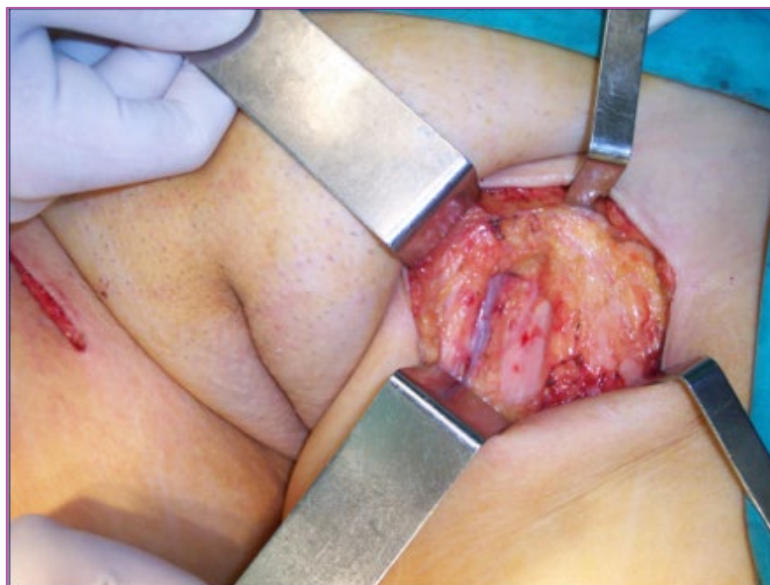


FOTO 13. CONSERVACIÓN DE LA VENA SAFENA INTERNA IZQUIERDA



FOTO 14. PACIENTE QUE CURSA POSTOPERATORIO INMEDIATO. DRENAJES ASPIRATIVOS INGUINALES



FOTO 15. POSTOPERATORIO MEDIATO CICATRICES INGUINO-CRURAL BILATERAL



FOTO 16. POSTOPERATORIO MEDIATO CON CICATRICES EN REGIONES INGUINO-ABDOMINALES

## Discusión

Desde hace décadas los ginecólogos oncológicos han dirigido sus esfuerzos para minimizar las resecciones quirúrgicas con el fin de disminuir sus potenciales complicaciones y sin perjuicio sobre los resultados terapéuticos y el pronóstico de las pacientes.

El estudio del ganglio centinela en el cáncer de vulva es fundamental para el logro de los objetivos planteados habida cuenta de que su presencia representa el primer paso en el drenaje linfático tumoral. Su detección depende de varios factores, como una adecuada selección de la paciente, el entrenamiento y la meticulosidad del cirujano, de la idoneidad de los especialistas en medicina nuclear y anatomía patológica, como así también del uso adecuado de la linfocentellografía, sea esta planar (2D) o realizada con equipo híbrido (SPECT-CT: *Single Photon Emission Computed Tomography*), lo que nos permitiría una imagen funcional y anatómica tridimensional (3D).

La evaluación y el control de los factores mencionados otorgan seguridad al procedimiento.<sup>(55)</sup>

Del análisis de los trabajos de investigación más relevantes al respecto, como GOG 173,<sup>(54)</sup> GROINSS-V,<sup>(56)</sup> ROBISON,<sup>(57)</sup> KOLE,<sup>(58)</sup> RÜDIGER,<sup>(59)</sup> al igual que en el presente trabajo, se concluye que el método sugerido para la identificación del GC es el combinado (radioisótopo y colorante vital).

Si bien ambos métodos coinciden en marcar el GC, es el tecnecio<sup>99</sup> (radiocoloide) quien orienta a todo el equipo médico y principalmente al cirujano en cuestión desde el prequirúrgico, donde debe concentrar su energía para la identificación y extirpación del mismo, con o sin colorante.

En tumores de localización central y en el hipotético caso que el radiocoloide sólo se evidencie unilateralmente, deberíamos comenzar con el colorante vital por el lado contralateral en topografía anatómica en espejo, con el fin de aumentar la validez del procedimiento. A todos los GC se les realizó estudios anatomopatológicos de la siguiente manera: a) intraoperatorio (impronta citológica) y b) diferido con hematoxilina/eosina (HE) y c) inmunohistoquímica.

Actualmente del ensayo GROINSS-VII,<sup>(59)</sup> aún en vías de publicación, se espera que reporte sobre si es mejor hacer sólo radioterapia en la ingle con un ganglio centinela positivo con micrometástasis versus linfadenectomía completa más radioterapia. Hay optimismo en que la modalidad de evitar las linfadenectomías convencionales, y dar solo radioterapia disminuiría la morbilidad sin comprometer las recurrencias ni la sobrevida. Por otra parte en septiembre del 2018, el grupo alemán de gineco-oncólogos inició otro ensayo para valorar el impacto de la quimioradioterapia concurrente con cisplatino semanal (48.6 Gy con *boost* simultáneo alcanzando el valor de los 56 Gy) en las pacientes con presencia de ganglios con macrometástasis (> 2 mm).<sup>(60)</sup>



## Conclusiones

El marcador preponderante es el radiocoloide (tecnecio<sup>99</sup>) asociado a la linfocentellografía, claves para la determinación del mapeo linfático.

La adición del azul patente es para darle tinción y reconfirmar que ese fuese realmente el primer ganglio; es decir, empleamos un método combinado para mayor eficacia del procedimiento.

En mis prácticas cotidianas he detectado la presencia de ganglios centinelas por arriba de la arcada crural, en relación al área de los conductos inguinales, es decir, en la región inguinoabdominal, ubicación anatómica no reportada en la literatura nacional e internacional hasta la actualidad.

## Bibliografía

- (1) AMERICAN CANCER SOCIETY. Cancer Facts and Figures. Atlanta. <<https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>>
- (2) MACNAB JC, WALKINSHAW SA, CORDINER JW, CLEMENS JB. Human papillomavirus in clinically and histologically normal tissue of patients with genital cancer. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1052-1058. <<https://doi.org/10.1056/nejm198610233151703>>
- (3) SOCIEDAD ESTADOUNIDENSE DEL CÁNCER. Datos y cifras sobre el cáncer 2022. Sociedad Estadounidense del Cáncer, 2022.
- (4) MENCZER J, FINTSI Y, ARBEL-ALON S, TELL L, FRIEDMAN E, JACKMAN A, SHERMAN L. The presence of HPV 16, 18 and p53 immunohistochemical staining in tumor tissue of Israeli Jewish women with cervical and vulvar neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000;21(1):30-34.
- (5) HAMPL M, SARAJUURI H, WENTZENSEN N, BENDER HG, KUEPPERS V. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 2006;108(6):1361-1368. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000245786.86267.80>>

- (6) SCHIFFMAN M, KJAER SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2003;(31):14-19. <<https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jncimonographs.a003476>>
- (7) PEPAS L, KAUSHIK S, BRYANT A, NORDIN A, DICKINSON HO. Medical interventions for high grade vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(4):CD007924. <<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007924.pub2>>
- (8) SIDERI M, JONES RW, WILKINSON EJ, PRETI M, HELLER DS, SCURRY J, HAEFNER H, NEILL S. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD vulvar oncology subcommittee. *J Reprod Med.* 2005;50(11):807-810.
- (9) NITECKI R, FELMATE CM. Human papillomavirus and nonhuman papillomavirus pathways to vulvar squamous cell carcinoma: A review. *Curr Probl Cancer.* 2018;42(5):476-485. <<https://doi.org/10.1016/j.currprobcancer.2018.06.008>>
- (10) ASOCIACIÓN ARGENTINA DE GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA. Guías Clínicas para el Diagnóstico, Tratamiento y Seguimiento del Cáncer Genital Femenino, 3ra Edición. Editorial Ascune, 2016. Capítulo: Cáncer de Vulva; pp. 129-148.
- (11) THE FUTURE II STUDY GROUP. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent high-grade cervical lesions. *N Engl J Med.* 2007;356(19):1915-1927. <<https://doi.org/10.1056/nejmoa061741>>
- (12) LORINCZ AT, REID R, JENSON AB, GREENBERG MD, LANCASTER W, KURMAN RJ. Human papillomavirus infection of the cervix: relative risk associations of 15 common anogenital types. *Obstet Gynecol.* 1992;79(3):328-337. <<https://doi.org/10.1097/00006250-199203000-00002>>
- (13) IVERSEN T, AAS M. Drenaje linfático de la vulva. *Gynecol Oncol.* 1983;16(2):179-189.
- (14) RECOMENDACIONES DEL CLUB DE GINECOPATOLOGIA DE LA SEAP. Patología Neoplásica de la Vulva. Libro Blanco de la Anatomía Patológica en España. Hospital Vall d'Hebron. UAB. Barcelona; 2015.
- (15) STEHMAN FB, LOOK KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol.* 2006;107(3):719-733. <<https://doi.org/10.1097/01.aog.0000202404.55215.72>>
- (16) PECORELLI S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynecol Obstet.* 2009;105:103-104. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2009.02.012>>
- (17) DENNY L, QUINN M. FIGO Cancer Report 2015. *Int J Gynecol Obstet.* 2015;131(Suppl 2):S75. <<https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2015.06.024>>
- (18) Vulva. In: Edge SB, Byrd DR, Compton CC, et al., eds.: *AJCC Cancer Staging Manual.* 7th ed. New York, NY: Springer. 2010; pp. 379-381.

- (19) OLAWAIYE AB, CUELLO MA, ROGERSINT LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155(Suppl. 1):7-18. <<https://doi.org/10.1002/ijgo.13881>>
- (20) COLLEGE OF AMERICAN PATHOLOGISTS (CAP). Cancer Protocol Vulva. January 1, 2018; the 8th edition AJCC. <[www.cap.org/vulva](http://www.cap.org/vulva)>
- (21) GORI JR, CASTAÑO R, LORUSSO A. *Ginecología de Gori.* 2016; Editorial Panamericana, 3ª Edición, Capítulo 35, Patología Vulvar, pag. 789-811.
- (22) BOYCE J, FRUCHTER RG, KASAMBILIDES E, NICASTRI AD, SEDLIS A, REMY JC. Prognostic factors in carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol.* 1985;20(3):364-377. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(85\)90218-5](https://doi.org/10.1016/0090-8258(85)90218-5)>
- (23) SEDLIS A, HOMESLEY H, BUNDY BN, MARSHALL R, YORDAN E, HACKER N, LEE JH, WHITNEY C. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(5):1159-1164. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(87\)90132-3](https://doi.org/10.1016/0002-9378(87)90132-3)>
- (24) BINDER SW, HUANG I, FU YS, HACKER NF, BEREK JS. Risk factors for the development of lymph node metastasis in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990;37(1):9-16. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(90\)90298-y](https://doi.org/10.1016/0090-8258(90)90298-y)>
- (25) HOMESLEY HD, BUNDY BN, SEDLIS A, YORDAN E, BEREK JS, JAHSHAN A, MORTEL R. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164(4):997-1003. Discussion. 1991;1003-1004. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(91\)90573-a](https://doi.org/10.1016/0002-9378(91)90573-a)>
- (26) HOMESLEY HD, BUNDY BN, SEDLIS A, YORDAN E, BEREK JS, JAHSHAN A, MORTEL R. Prognostic factors for groin node metastasis in squamous cell carcinoma of the vulva (a Gynecologic Oncology Group study). *Gynecol Oncol.* 1993;49(3):279-283. <<https://doi.org/10.1006/gyno.1993.1127>>
- (27) LACOPONI S, ZAPARDIEL I, DIESTRO MD, HERNANDEZ A, DE SANTIAGO J. Prognostic factors associated with local recurrence in squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol.* 2013;24(3):242-248. <<https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.3.242>>
- (28) STEHMAN FB. Cáncer invasivo de la Vulva. En: Disaia P, Creasman W, editores. *Clinical Gynecologic Oncology.* 7ma edición. Mosby. 2007; pp. 235-264.
- (29) EL AFANDY A, SOLIMAN H, EL SHERBINY M, ABO ELKASEM H. Groin recurrence in patients with early vulvar cancer following superficial inguinal node dissection. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2013;25(3):121-124. <<https://doi.org/10.1016/j.jnci.2013.05.001>>
- (30) NATIONAL CANCER INSTITUTE. <[www.cancer.gov](http://www.cancer.gov)>

- (31) PODRATZ KC, SYMMONDS RE, TYLOR F. Carcinoma of the vulva: Analysis of treatment failures. *Am J Obstet Gynecol.* 1982;143(3):340-351. <[https://doi.org/10.1016/0002-9378\(82\)90823-7](https://doi.org/10.1016/0002-9378(82)90823-7)>
- (32) BURGER MP, HOLLEMA H, EMANUELS AG, KRANS M, PRAS E, BOUMA J. The importance of the groin node status for the survival of T1 and T2 vulvar carcinoma patients. *Gynecol Oncol.* 1995;57(3):327-334. <<https://doi.org/10.1006/gyno.1995.1151>>
- (33) HACKER NF, BEREK JS, LAGASSE LD, LEUCHTER RS, MOORE JG. Management of regional lymph nodes and their prognostic influence in vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 1983;61(4):408-412.
- (34) BRAITHWAITE LR. The floor of lymph from the ileocecal angle and its possible bearing on the cause of duodenal and gastric ulcer. *Br J Surg.* 1923;11:7-26.
- (35) VIRCHOW R. Lecture IX: pyaemia and leucocytosipathologicals. Celular pathology as based uno physiology and history. New York: Dover Publications, Inc. 1971; pp. 211-229.
- (36) ALEX JC, KRAG DN, HARLOW SP, MEIJER S, LOGGIE BW, KUHN J, GADD M, WEAVER DL. Localization of regional lymph nodes in melanomas of the head and neck. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1998;124(2):135-140. <<https://doi.org/10.1001/archotol.124.2.135>>
- (37) SHERMAN A, TER-POGOSSIAN M. Lymph node concentration of radioactive colloidal gold following interstitial injection. *Cancer.* 1953;6:1238-1240.
- (38) GOULD EA, WINSHIP T, PHILBIN PH, HYLAND KERR H. Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid. *Cancer.* 1960;13:77-78.
- (39) CABAÑAS R. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39:456-466.
- (40) WONG JH, CAGLE LA, MORTON DL. Lymphatic drainage of skin to a sentinel lymph node in a feline model. *Ann Surg.* 1991;214(5):637-641. <<https://doi.org/10.1097/0000658-199111000-00015>>
- (41) MORTON DL, WEN DR, WONG JH, ECONOMOU JS, CAGLE LJ, STORM FK, FOSHAG LJ, COCHRAN AJ. Technical details of intraoperative lymphatic mapping for early stage melanoma. *Arch Surg.* 1992;127(4):392-399. <<https://doi.org/10.1001/archsurg.1992.01420040034005>>
- (42) VAN DER VEEN H, HOEKSTRA OS, PAUL MA, CUESTA MA, MEIJER S. Gamma probe guided sentinel node biopsy to select patients with melanoma for lymphadenectomy. *Br J Surg.* 1994;81:1769-1770.

- (43) LEVENBACK C, BURKE TW, GERSHENSON DM, MORRIS M, MALPICA A, ROSS MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstet Gynecol.* 1994;84(2):163-167.
- (44) LEVENBACK C, BURKE TW, GERSHENSON DM, MORRIS M, MALPICA A, ROSS MI. Potential applications of intraoperative lymphatic mapping in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 1995;59(2):216-220. <<https://doi.org/10.1006/gyno.1995.0011>>
- (45) BARTON DP, BERMAN C, CAVANAGH D, ROBERTS WS, HOFFMAN MS, FIORICA JV, FINAN MA. Lymphoscintigraphy in vulvar cancer: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 1992;46(3):341-344. <[https://doi.org/10.1016/0090-8258\(92\)90229-c](https://doi.org/10.1016/0090-8258(92)90229-c)>
- (46) DE CESARE SL, FIORICA JV, ROBERTS WS, REINTGEN D, ARANGO H, HOFFMAN MS, PULEO C, CAVANAGH D. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;66(3):425-428. <<https://doi.org/10.1006/gyno.1997.4798>>
- (47) DE HULLU JA, DOTING E, PIERS DA, HOLLEMA H, AALDERS JG, KOOPS HS, BOONSTRA H, VAN DER ZEE AG. Sentinel lymph node identification with technetium-99m-labeled nanocolloid in squamous cell cancer of the vulva. *J Nucl Med.* 1998;39(8):1381-1385.
- (48) PUIG-TINTORE L, ORDI J, VIDAL-SICART S, LEJÁRCEGUI JA, TORNÉ A, PAHISA J, IGLESIAS X. Further data on the usefulness of sentinel lymph node identification and ultrastaging in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2003;88:29-34. <<https://doi.org/10.1006/gyno.2002.6857>>
- (49) PLANTE M, RENAUD MC, ROY M. Sentinel node evaluation in gynecologic cancer. *Oncology.* 2004;18(1):75-87; discussion 88-90; 95-96.
- (50) VAN DER ZEE AG, OONK MH, DE HULLU JA, ANSINK AC, VERGOTE I. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early stage vulvar cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(6):884-889. <<https://doi.org/10.1200/jco.2007.14.0566>>
- (51) STARINGER JC, FLAIM D, ALEANDRO B, NALLY C, PRIETO A. Ganglio Centinela en Cáncer Ginecológico No Mamario. *FASGO XXI Ginecología.* 2007;2:33-64.
- (52) GORI JR, CASTAÑO RE, HABICH D, TOZIANO M, ENGEL MA, MANRIQUE G. Estudio del ganglio centinela en el cáncer ginecológico. *Revista de la Sociedad de Obstetricia y Ginecología de Bs. As.* 2008;87:975-980.
- (53) STARINGER JC, IRALA G, ESCOBAR S, NALLY C, BENINI F. Estudio del Ganglio Centinela en los Cánceres de Vulva, de Cuello uterino y de Endometrio. *PROAGO.* 2017; Vigésimoprimer ciclo/Módulo 1:79-109.
- (54) MC CALL AR, OLSON MC, POTKUL RK. The variation of inguinal lymph node depth in adult women and its importance in planning elective irradiation for vulvar

cancer. *Cancer*. 1995;75:2286-2288. <[https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19950501\)75:9%3C2286::aid-cnrcr2820750916%3E3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19950501)75:9%3C2286::aid-cnrcr2820750916%3E3.0.co;2-g)>

- (55) LEVENBACK CF, SHAMSHAD A, ROBERT L, COLEMAN MA, GOLD JM, FOWLER PL, ET AL. Lymphatic Mapping and Sentinel Lymph Node Biopsy in Women Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: A Gynecology Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2012;30(31):3786-3791. <<https://doi.org/10.1200/jco.2011.41.2528>>
- (56) SAINZ-ESTEBAN A, GAMAZO LAHERRÁN C, VILLANUEVA CURTO JG, COBO RODRÍGUEZ A, GONZÁLEZ SELMA ML, RUIZ GÓMEZ MA, OLMOS GARCÍA R. SPECT/TC: Utilidad del ganglio centinela en el cancer de vulva. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34(Supl 1):35.
- (57) TE GROOTENHUIS NC, VAN DER ZEE AG, VAN DOORN HC, VAN DER VELDEN J, VERGOTE I, ZANAGNOLO V, ET AL. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the Groningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar Cancer (GROINSS-V). *Gynecol Oncol*. 2016;140(1):8-14. <<https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.09.077>>
- (58) ROBISON K, STEPHEN F, MOORE R. Vulvar cancer and sentinel lymph nodes: a new standard care. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2014;14(9):975-977. <<https://doi.org/10.1586/14737140.2014.940328>>
- (59) KOLE M, ROBISON K. Sentinel Lymph node evaluation in vulvar cancer: The new standard of care. *J Cancer Trials*. 2016;1:3.
- (60) GYNECOLOGIC CANCER INTERGROUP. GROINSS VII. Closed trial- Status update. <[https://gciggroup.com/Creutzberg-GCIG update -GROINSS-20250518-286-29.pdf](https://gciggroup.com/Creutzberg-GCIG%20update%20-GROINSS-20250518-286-29.pdf)>
- (61) RÜDIGER K, HILLEMANN P, WÖLBER L, JÜCKSTOCK J, HILPERT F, ET AL. Outcome after sentinel lymph node dissection in vulvar cancer. A subgroup analysis of the AGO-CARE-1 study. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(5):1314-1321. <<https://doi.org/10.1245/s10434-016-5687-0>>

