

ONCOGUÍA SEGO

Oncoguía **δ**
Cáncer **E**
escamoso **G**
invasor de **O**
vulva 2023

Guías de práctica clínica
en cáncer ginecológico y mamario

Con el aval de:



SEOR
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

SeAP-IAP
[Sociedad Española de Anatomía Patológica]
[International Academy of Pathology]

PARTICIPANTES

Sociedades participantes

Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO).
Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).
Sociedad Española de Oncología Radioterápica (SEOR).
Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP).

Coordinador

Juan Carlos Muruzábal Torquemada. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona.

Metodología

Jordi Ponce Sebastià. Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona.

Secretaria

Nadia Veiga Canuto. Hospital Universitario de Navarra. Pamplona.

Facilitador

Pluvio J. Coronado Martín. Hospital Clínico San Carlos. IdISSC. Madrid.

Consenso de expertos actualización 2022

Ana de la Concepción García. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. (Cirugía Plástica).

Sofía Córdoba Largo. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. (Oncología radioterápica).

Alicia Hernández Gutiérrez. Hospital Universitario La Paz, Madrid. (Ginecología).

Alfonso Fernández Corona. Complejo Asistencial Universitario de León, León. (Ginecología).

Jesús Salvador Jiménez. Hospital Universitario Carlos Haya, Málaga. (Ginecología).

Nuria Lainez Milagro. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. (Oncología Médica).

José Antonio Lluca. Hospital General de Castellón. (Ginecología).

Jordi Ponce Sebastià. Hospital Universitario de Bellvitge, Barcelona. (Ginecología).

José Santos Salas Valián. Complejo Asistencial Universitario de León. (Anatomía Patológica).

Ángel Sánchez del Río. Hospital de Mieres, Asturias. (Ginecología).

Consenso de expertos Oncoguía 2016

Esteban Campeny Talleda. Hospital de la Rioja, Logroño. (Ginecología).

Gabriel Fiol Ruiz. Hospital Torre-Cárdenas, Almería. (Ginecología).

Ángel García Jiménez. Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona. (Anatomía Patológica).

Antonio Gil Moreno. Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona. (Ginecología).

Susanna Marín i Borràs. Institut Català d'Oncologia, Barcelona. (Oncología Radioterápica).

Francisco Márquez Maraver. Hospital Virgen de la Macarena, Sevilla. (Ginecología).

Sergio Martínez Román. Hospital Clinic Universitari, Barcelona. (Ginecología).

Ramón M.^a Miralles Pi. Hospital Universitari Joan XXIII, Tarragona. (Ginecología).

Juan Carlos Muruzabal Torquemada. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. (Ginecología).

Ana Oaknin Benzaquen. Hospital Universitari Vall d'Hebrón, Barcelona. (Oncología Médica).

José M. Romo de los Reyes. Hospital Universitario Virgen de Valme, Sevilla. (Ginecología).

Ramón Rovira Negre. Hospital Sant Pau, Barcelona. (Ginecología).

M.^a Jesús Rubio Pérez. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. (Oncología Médica).

Ángel Sánchez del Río. Hospital de Mieres, Asturias. (Ginecología).

Asesores externos de la oncoguía

Txantón Martínez-Astorquiza Ortiz de Zárate. Presidente de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Enriqueta Felip Font. Presidenta de la Sociedad Española de Oncología Médica.

Antonio Gómez Caamaño. Presidente de la Sociedad Española de Oncología Radioterápica.

José Luis Rodríguez Peralto. Presidente de la Sociedad Española de Anatomía Patológica.

Comité organizador

Javier de Santiago García. Presidente de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital MD Anderson Cancer Center, Madrid.

Santiago Domingo del Pozo. Secretario de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia.

Pluvio J. Coronado Martín. Tesorero de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital Clínico San Carlos. IdISSC, Madrid.

Antonio Gil Moreno. Vocal de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Hospital Vall D'Hebron, Barcelona.

Amina Lubrano Rosales. Vocal de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO. Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno Infantil, Las Palmas de Gran Canaria.

CONFLICTO DE INTERESES

Todos los participantes declararon, explícitamente y por escrito, no estar sometidos a ningún tipo de conflicto de intereses con el contenido de esta oncoguía. Sus aportaciones han estado exclusivamente basadas en la revisión de la evidencia científica disponible y en su experiencia profesional contrastada.

CITACIÓN Y AUTORÍA

En caso de posible interconurrencia de intereses comerciales o participación de la industria, será preceptivo solicitar permiso explícito a la SEGO antes de reproducir, total o parcialmente, este documento. Contrariamente, como mecanismo de difusión y siempre que quede demostrada la ausencia de conflicto de intereses, se alienta a la citación y reproducción de esta oncoguía, pudiendo evitar el requerimiento de comunicación a la SEGO. Siempre deberá hacerse constar la fuente y autoría como:

“Oncoguía SEGO: Cáncer escamoso invasor de vulva 2023”.

ISBN: 978-84-09-42533-4

Depósito Legal: M-29551-2022

ÍNDICE

PARTE 1: PROCESO Y METODOLOGÍA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL PROGRAMA ONCOGUÍAS SEGO

INTRODUCCIÓN	3
Misión y valores	3
PROCESO	3
METODOLOGÍA	3
Estandarización de evidencia y consenso	3
Calidad de la guía	4
Nivel de consenso entre los expertos	4

PARTE 2: ONCOGUÍA SEGO. CÁNCER ESCAMOSO INVASOR DE VULVA 2023

1. INTRODUCCIÓN	6
1.1. Epidemiología	6
1.2. Histología de los tumores epiteliales de la vulva	6
2. DIAGNÓSTICO	7
2.1. Diagnóstico de sospecha	7
2.2. Diagnóstico de confirmación	7
2.3. Diagnóstico de extensión preterapéutico	7
3. ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO	9
4. TRATAMIENTO	9
4.1. Tratamiento quirúrgico	9
4.2. Tratamiento radioterápico	12
4.3. Tratamiento quimioterápico	16
5. SEGUIMIENTO	17
6. TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS	18
6.1. Según tratamiento previo	18
6.2. Según localización	19
7. ANEXO I. EVALUACIÓN GERIÁTRICA Y CRIBADO DE FRAGILIDAD PREQUIRÚRGICO EN PACIENTES CON CÁNCER GINECOLÓGICO	19
8. ANEXO II: CONSIDERACIONES GENERALES EN LA RECONSTRUCCIÓN VULVO –VAGINAL	23
9. ANEXO III: TÉCNICA DE TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO	24
10. ABREVIATURAS	25
11. BIBLIOGRAFÍA	26

PARTE 1

PROCESO Y METODOLOGÍA DE LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DEL PROGRAMA ONCOGUÍAS SEGO

INTRODUCCIÓN

MISIÓN Y VALORES

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) a través de la Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria, ha elaborado el plan estratégico "PROGRAMA ONCOGUÍAS-SEGO" para el desarrollo e implantación de las principales guías de práctica clínica en el cáncer ginecológico y mamario.

Las oncoiguías se conciben como la herramienta que utiliza la SEGO para lograr la equidad de atención oncológica en su ámbito de influencia, científico y territorial, con el objetivo de desarrollar medidas de mejora concretas, basadas en la mejor evidencia científica disponible y su aplicabilidad.

Los valores fundamentales que rigen la elaboración e implantación de las oncoiguías se definen explícitamente en:

- Equidad: garantía de aplicabilidad para cualquier paciente independientemente de su localización territorial.
- Protección: facilitación de pautas concretas de buena praxis para pacientes y profesionales sanitarios.
- Fiabilidad: estandarización mediante la integración de la evidencia científica disponible sobre la base de la aplicabilidad real de nuestro entorno sanitario.
- Consenso: elaboración dinámica mediante la participación de diversos expertos en un ámbito interdisciplinario.
- Transparencia: concurrencia de todos los actores para la aprobación e implantación del documento final (ginecología, oncología, anatomía patológica...).

Se consideran rasgos diferenciales y de innovación respecto a otras iniciativas similares la formalización explícita de sistemas de implantación y la inclusión de un sistema de registro de datos que actúe como control de calidad, testigo de la necesidad de revisión y actualización de la oncoiguía (basado en las premisas del modelo europeo de calidad, European Foundation Quality Management [EFQM]).

PROCESO

1. La Sección de Ginecología Oncológica y Patología Mamaria de la SEGO actúa como agente dinamizador sobre los profesionales sanitarios que serán los actores principales del desarrollo de las oncoiguías. Con tal fin se designa un coordinador y secretario para cada proceso asistencial (oncoiguía) coordinados por un agente facilitador común a todos los procesos.

2. Coordinadores y secretario son los responsables de la revisión y elaboración de un primer predocumento resumen de las principales guías internacionales y protocolos de trabajo en el ámbito de la práctica clínica basada en la evidencia.

3. Posteriormente, el predocumento se fragmenta de manera temática coherente y se difunde entre el comité de expertos (10-15 profesionales de todos los ámbitos de influencia) para revisión crítica, modificación y asignación de bibliografía y nivel de evidencia.

4. El secretario reagrupa las separatas y confecciona un documento previo global que será revisado, discutido y consensado en la primera sesión plenaria de donde debe extraerse el borrador del documento final.

5. El borrador final será de nuevo sometido al trabajo individual de los expertos para su último debate en una segunda sesión plenaria donde se cerrará el documento final consensado.

6. Dicho documento adecuadamente maquetado se difundirá entre diversos revisores externos considerados actores de prestigio internacional en el tema y entre las diversas asociaciones científicas que pudieran estar involucradas (ginecología, anestesia, endocrinología...) para garantizar la equidad e idoneidad científica y de aplicación.

Con ello se finalizará el proceso de edición e impresión de la versión final de la oncoiguía.

7. Posteriormente, y siguiendo el modelo de calidad europeo (EFQM), quedará establecido un calendario para la implantación de la oncoiguía mediante el desarrollo de diversos cursos itinerantes por la geografía del estado, aprovechando la ocasión para la docencia vídeo-quirúrgica asociada. Se garantizará una correcta difusión a todos los centros hospitalarios, así como su publicación escrita e informática de amplia accesibilidad.

8. Actualización de la oncoiguía, responsabilidad del comité de expertos constituido para la primera redacción. Periodicidad mínima bianual, siempre que la evolución científica o tecnológica no aconseje introducir adendas intermedias.

METODOLOGÍA

ESTANDARIZACIÓN DE EVIDENCIA Y CONSENSO

La principal característica de la oncoiguía debe ser su sencillez transmitiendo el conocimiento de manera básica, clara y fácilmente inteligible. El proceso de elaboración se basará en la evaluación y registro de dos indicadores de estandarización fundamentales: el nivel de evidencia y la fuerza de las recomendaciones.

Las guías de práctica clínica se basan en la evidencia bibliográfica más potente sobre el tema (revisiones sistemáticas de la literatura e identificación de estudios con fuerza científica suficiente) y en la experiencia práctica. Por lo general, concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios en que la asignación de pacientes ha sido aleatoria y el nivel mínimo a la exclusiva opinión de un grupo de expertos.

Para la clasificación de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE

(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) siguiendo las etapas de:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, **outcomes**) y definición de las variables de resultado (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas.

2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables claves para tomar una decisión se les asigna una puntuación de 7 a 9, para las variables importantes (pero no claves) de 4 a 6 y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensuó la importancia de las variables de resultado.

3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado claves. Se han diseñado búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorios y otros estudios publicados.

La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorios (ECA) y las revisiones sistemáticas de ECA tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta. La evidencia será baja para los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales. Los diversos aspectos descritos en la tabla I pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.

5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y

riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos del cribado. Los valores y preferencias de las personas serán factores clave para realizar este cribado. La tabla II detalla dicha información.

CALIDAD DE LA GUÍA

Con el fin de asegurar una adecuada calidad en el proceso metodológico, las oncogúías se han desarrollado siguiendo las recomendaciones del Instrumento para la Evaluación de Guías de Práctica Clínica (AGREE). La metodología AGREE es una herramienta que evalúa el rigor metodológico y la transparencia con la cual se elabora una guía, especialmente sensible en el control de la variabilidad. El instrumento AGREE original ha sido refinado, de lo cual ha resultado el AGREE II, que incluye un nuevo manual del usuario.

El objetivo del AGREE II es ofrecer un marco para:

1. Evaluar la calidad de las guías.
2. Proporcionar una estrategia metodológica.
3. Establecer qué información y cómo debe ser presentada.

NIVEL DE CONSENSO ENTRE LOS EXPERTOS

Como limitación del método hay que tener en cuenta que no se han hecho votaciones formales en el seno de los grupos de trabajo y el grado de consenso ha sido estimado por el coordinador para cada una de las intervenciones. Posteriormente, la clasificación provisional del grado de consenso era confirmada, o modificada si se daba el caso, en las reuniones plenarias del grupo de trabajo. Esta evaluación es susceptible de influir en el grado de recomendación final establecido.

Fuentes de información consultadas

- Institute for Clinical Systems Improvement-ICSI (www.icsi.org/)
- Cancer National Institute NCI (www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)
- National Comprehensive Cancer Network-NCCN (www.nccn.org/)
- National Institute for Clinical Excellence NICE (www.nice.org.uk/)
- National Health Service NHS Scotland (www.show.nhs.uk/sign/guidelines)
- AGREE Collaboration. Development and validation of an international appraisal instrument for assessing the quality of clinical practice guidelines: The AGREE project. *Qual Saf Health Care* 2003;12:18-23.
- www.gradeworkinggroup.org

Proceso de elaboración, implantación y revisión

1. Designación de facilitador, coordinador, secretario, comité de expertos y revisores externos.
2. Predocumento basado en guías y protocolos internacionales y nacionales de contrastada solvencia.
3. Revisión crítica fragmentada y asignación de niveles de evidencia para cada proceso.
4. Documento previo para consenso en plenaria. Niveles de evidencia y de consenso.
5. Revisión y confección del documento final.
6. Distribución a revisores externos y agentes afines. Edición de versión final.
7. Implantación y difusión. Cursos itinerantes. Internet.
8. Análisis y aprendizaje. Actualización bianual de la oncogúa.

Tabla I.
Sistema GRADE para la asignación de la calidad de la evidencia

Diseño de estudio	Calidad de la evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad de la evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos (-1)	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

* 1: subir (+1) o bajar (-1) un nivel (por ejemplo, de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (por ejemplo, de alto a bajo); ** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles; *** un riesgo relativo estadísticamente significativo de > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.
Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64:401-6.

Tabla II.
Sistema GRADE para la asignación de la fuerza de recomendación

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estaría.	La mayoría de los pacientes debería recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estaría de acuerdo con la acción recomendada, pero un número importante de ellas no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: The significance and presentation of recommendations *J Clin Epidemiol* 2013;66:719-25.

PARTE 2

ONCOGUÍA SEGO:

CÁNCER ESCAMOSO INVASOR DE VULVA 2023

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer de vulva supone menos del 1% de todos los tumores malignos de la mujer, un 4-5% de todos los cánceres ginecológicos y constituye la 4.ª causa de neoplasia del tracto genital femenino, tras endometrio, ovario y cérvix. Su incidencia varía según las series entre 0,5 y 3 por 100.000 mujeres por año. Esta incidencia aumenta con la edad, objetivándose la máxima en la 7.ª década de la vida (edad media global de 68 años), aunque en los últimos años, la edad de aparición ha disminuido. Las etapas precoces han sido detectadas en los grupos etarios entre 45 y 60 años. Se describen un número de 372 muertes anuales por esta patología, en España, en 2020 (1).

La vulva es una estructura anatómica con componentes cutáneos (monte de Venus, labios mayores), mucosos (labios menores, clítoris, vestíbulo vulvar, himen, introito vaginal y meato uretral) y glandulares (glándulas de Bartholino, de Skene o vestibulares menores). Esta variedad de tejidos puede dar lugar a distintos tipos de tumores, benignos o malignos, incluidos todos los mucocutáneos (epiteliales o mesenquimales) y los derivados de las estructuras glandulares, tal y como muestra la clasificación histológica de tumores vulvares de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Tabla I).

La presente oncoguía se centra en el carcinoma epitelial escamoso e invasor, puesto que es el tipo más frecuente, representando el 90% de las neoplasias vulvares.

Los factores de riesgo para desarrollar una neoplasia de vulva incluyen: la infección por virus de papiloma humano (VPH), la edad avanzada, el tabaco, patología inflamatoria vulvar, la neoplasia vulvar intraepitelial, el antecedente de cáncer de cérvix y la inmunosupresión (2).

1.2. HISTOLOGÍA DE LOS TUMORES EPITELIALES DE LA VULVA

La actualización en la clasificación de los tumores de vulva, por parte de la OMS (3), ha dado importancia a su asociación con la infección por el VPH. Aproximadamente 2/3 no tienen relación con dicha infección, presentando un peor pronóstico que los carcinomas asociados a VPH.

En el caso de lesiones asociadas a VPH, se recomienda confirmar la presencia del virus en la muestra, mediante pruebas moleculares validadas. Sin embargo, la positividad en la tinción para p16 se acepta como un marcador de la presencia del virus.

Se admite el diagnóstico de carcinoma de células escamosas, sin otra especificación, cuando se desconoce el estado

del VPH en la muestra, por no tener acceso a las técnicas de detección de VPH.

En lo que respecta a las lesiones displásicas precursoras del carcinoma escamoso de vulva y no ligadas a VPH, se incluye la lesión intraepitelial vulvar exofítica diferenciada y la acantosis vulvar con diferenciación alterada. En estas lesiones es clave la negatividad para p16 y la tinción anormal de p53 para su diagnóstico, igual que sucede en el carcinoma escamoso no asociado a VPH (3,4).

El tumor de células escamosas de vulva, independiente de VPH, se caracteriza por presentar mutaciones accionables incluyendo PI3K, CDKN2A y PTEN.

Tabla I.
Clasificación histológica de los tumores epiteliales de la vulva (OMS 2020)

Lesiones escamosas benignas	<ul style="list-style-type: none"> • Queratosis seborreica • Condiloma acuminado
Tumor de células escamosas y precursores	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión intraepitelial escamosa asociada a VPH • Bajo grado (grado 1) • Alto grado (grados 2 y 3)
	<ul style="list-style-type: none"> • Lesión intraepitelial escamosa no asociada a VPH <ul style="list-style-type: none"> • Lesión intraepitelial vulvar exofítica diferenciada • Acantosis vulvar con diferenciación alterada
	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células escamosas asociado a VPH
	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células escamosas no asociado a VPH
	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma de células escamosas sin otra especificación
Tumores glandulares y quistes	<ul style="list-style-type: none"> • Carcinoma basocelular
	<ul style="list-style-type: none"> • Hidradenoma papilar • Siringoma condroide • Fibroadenoma • Tumor Phyllodes • Adenocarcinoma tipo glándula mamaria • Quiste glandula Bartholino • Hiperplasia, adenoma y adenomioma de glándula de Bartholino • Carcinoma de glándula de Bartholino • Otros quistes de vulva
Otros adenocarcinomas	<ul style="list-style-type: none"> • Enfermedad de Paget • Carcinomas de glándulas sudoríparas • Adenocarcinoma de tipo intestinal

2. DIAGNÓSTICO

2.1. DIAGNÓSTICO DE SOSPECHA

2.1.1. Clínica

La presentación del cáncer de vulva puede ser variada, desde casos asintomáticos a prurito (80%) y dolor/irritación, a veces de larga evolución.

Con menos frecuencia debutan como masa, hinchazón, ulceraciones o sangrado.

El dolor acompaña fundamentalmente a las lesiones próximas a clítoris o uretra.

En un 5% de los casos, el primer síntoma de consulta es una masa inguinal o un absceso, en el contexto de una enfermedad evolucionada (6).

2.1.2. Localización

Su localización puede afectar a cualquier punto de la vulva, aunque aproximadamente el 80% se desarrolla en los labios, con más frecuencia en labios mayores (60%).

La afectación del clítoris aparece en el 5-15% de las pacientes y la de la región vulvoperineal o uretral en un 6%.

Un 10% pueden ser multifocales, más asociados a tumores VPH positivos (7).

2.2. DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN

2.2.1. Biopsia e histología (Algoritmo 1)

El diagnóstico de certeza del cáncer de vulva es anatómo-patológico.

Cualquier lesión sospechosa de la vulva debe ser biopsiada.

- Se recomienda realizar biopsia incisional tipo *punch*, con informe anatomopatológico que documente, al menos, el tipo histológico y la profundidad de invasión (Tabla II).
- La biopsia debe incluir una muestra de la lesión, intentando evitar el área central de la misma, donde existe la posibilidad de obtener tejido necrótico. En profundidad, se debe alcanzar el tejido graso subcutáneo. Para ello, resulta útil el sacabocados dermatológico de Keyes, tipo *punch* (8).
- Se aconseja evitar la biopsia escisional en el diagnóstico inicial, para no dificultar la planificación del tratamiento.
- En caso de encontrar múltiples lesiones vulvares, todas deben ser biopsiadas de forma independiente, para evaluar la multicentricidad.
- Se recomienda realizar fotografía o dibujo clínico para documentar la lesión.

Tabla II.

Recomendación de datos mínimos a incluir en el informe anatómo-patológico (5) (Recomendación fuerte a favor).

Especimen remitido por cirugía y procedimiento aplicado
Localización del tumor y extensión local
Tamaño de la pieza macroscópica y de la lesión o lesiones
Profundidad de la invasión*
Tipo y grado histológico
Invasión linfovascular y/o perineural
Lesión premaligna acompañante
Márgenes de resección (incluyendo el profundo)
Otros hallazgos (multicentricidad...)
Ganglio centinela
Ganglios linfáticos (n.º total y n.º de afectos, localización, tamaño, extensión extracapsular)
Clasificación TNM y FIGO
Estatus de VPH y método de detección

*La profundidad de invasión se define como la medida del tumor desde la unión epitelio-estromal de la papila dérmica más superficial adyacente hasta el punto de máxima invasión.

2.3. DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN PRETERAPÉUTICO (ALGORITMO 2)

Los factores más relevantes del estudio de extensión son el tamaño, la localización del tumor (distancia a línea media/clítoris/ano/vagina/uretra) y la presencia o no de afectación ganglionar.

La exploración clínica puede definir el tamaño y la localización de la lesión. Sin embargo, la palpación inguinal puede ser inexacta (se ha descrito que ganglios clínicamente sospechosos son negativos en un 24-42%, y ganglios clínicamente normales son positivos en un 16-24%) (9).

.....
Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.

2.3.1. Extensión ganglionar

Ninguna prueba previa a la cirugía (palpación, ecografía, tomografía axial computerizada [TAC], resonancia magnética [RM]...) se ha demostrado altamente efectiva para detectar la afectación ganglionar de pequeño tamaño. Por este motivo, en el estudio preterapéutico del cáncer de vulva, se combina la evaluación clínica y la quirúrgico-patológica para intentar mejorar la detección de los ganglios afectados (12).

La estadificación quirúrgica requeriría de una linfadenectomía inguinofemoral completa. Sin embargo, con el desarrollo y aplicación de técnicas mínimamente invasivas, como la biopsia selectiva del ganglio centinela (BSGC), se evita la morbilidad asociada a la linfadenectomía y se consigue una

alta precisión diagnóstica. Motivo por el cual, en la actualidad, constituye la técnica de elección.

Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.

En pacientes no candidatas a cirugía primaria, por extensión de la enfermedad o patología médica asociada, el estado ganglionar se evaluará por técnicas de imagen (ecografía, TAC, RM, tomografía por emisión de positrones

[PET-TAC]). Recomendándose, además, el estudio anatómopatológico de las adenopatías sospechosas, para planificar el tratamiento (Tabla III) (10).

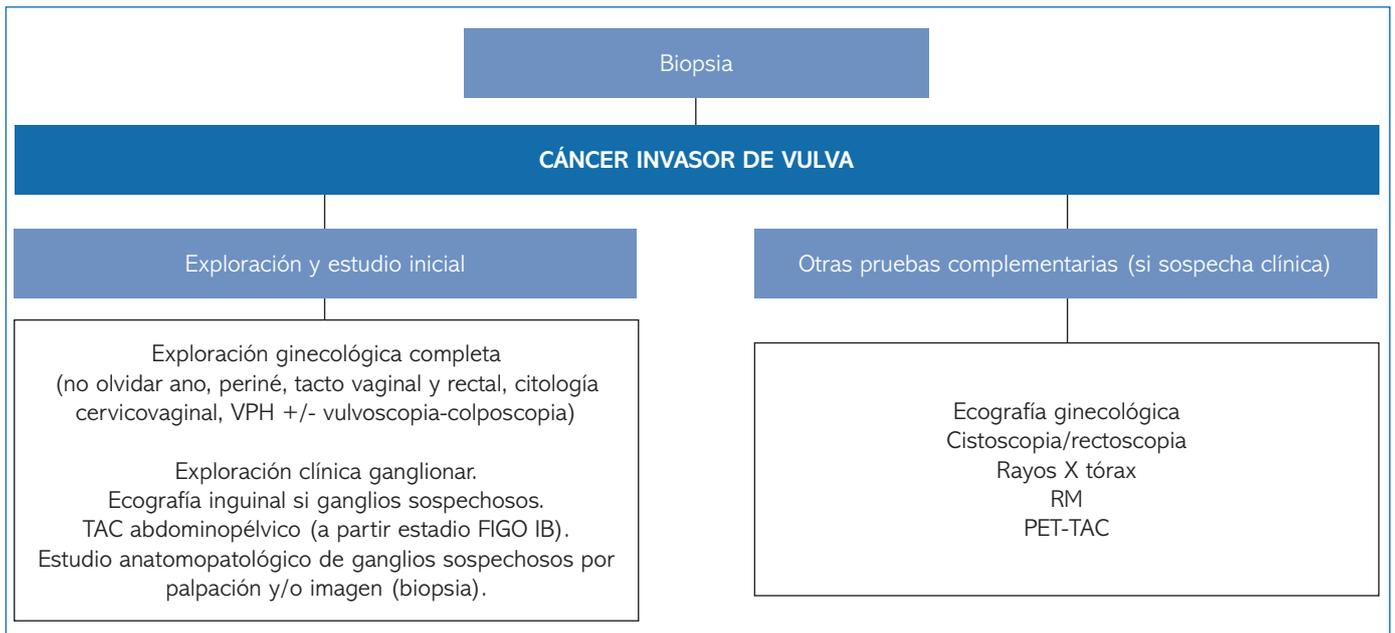
2.3.2. Extensión local a órganos vecinos

En la exploración física se debe valorar vagina y cérvix, considerando la determinación de VPH y citología cervical, así como la afectación de la uretra, vejiga o recto. En los casos en que se crea conveniente, por no ser concluyente la exploración y/o porque existan signos clínicos que hagan



Algoritmo 1. Diagnóstico de confirmación.

- (1) Si patología neoplásica: explorar cérvix, vagina, vulva, ano y periné.
- (2) Visión con buena iluminación y lupa de aumento. Puede resultar útil la aplicación de ácido acético al 3-5%.
- (3) La biopsia debe ser incisional, tipo *punch*. Evitar área central donde puede haber necrosis. En profundidad, alcanzar tejido graso subcutáneo. Para evaluar la multicentricidad, puede ser necesario tomar varias biopsias.



Algoritmo 2. Estudio de extensión preterapéutico.

Tabla III.
Estudio de extensión preterapéutico

Estudio	Indicación	Observaciones	Evidencia
Biopsia de confirmación	Siempre.	Imprescindible para la confirmación diagnóstica.	Evidencia moderada Recomendación fuerte a favor.
Biopsia ganglionar	Siempre con adenopatías palpables.	Puede resultar de utilidad la ecografía.	Evidencia baja. Recomendación fuerte a favor.
TAC abdomino-pélvico	Siempre en tumores con invasión estromal >1 mm o >20 mm de tamaño tumoral.	Permite aproximarse a la evaluación ganglionar inguinal y pélvica.	Evidencia baja. Recomendación fuerte a favor.
Rx/TAC torácico	Solo en enfermedad avanzada y/o sospecha de afectación pulmonar.		Evidencia baja. Recomendación fuerte a favor.
RM pélvica	Tumores localmente avanzados. Evaluación de posible exenteración quirúrgica.	Permite mejor visualización de las estructuras adyacentes y su posible infiltración para planificación de cirugía radical.	Evidencia baja. Recomendación fuerte a favor.
PET-TAC	Tumores localmente avanzados o recurrentes. Evaluación de posible exenteración quirúrgica. Sospecha de enfermedad metastásica.	Complementa la evaluación de un posible contexto metastático, especialmente si ello condiciona el protocolo terapéutico. Sujeto a disponibilidad.	Evidencia baja. Recomendación fuerte a favor.

sospechar cierta extensión de la enfermedad, se puede hacer el estudio con cistoscopia y/o rectoscopia.

.....
Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor.
.....

2.3.3. Extensión metastásica o a distancia

No hay una clara protocolización de las pruebas para el diagnóstico de enfermedad a distancia en el cáncer de vulva. Un 5% de pacientes presentan metástasis a distancia en el momento diagnóstico. Por ello, si son tumores mayores de 2 cm, o ante la sospecha de enfermedad a distancia, se realizarán las pruebas de imagen oportunas (PET-TAC, RM...) (11).

3. ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

Los sistemas de estadificación persiguen dos objetivos fundamentales. Por una parte, establecer comparaciones entre distintas series de pacientes y, por otra, determinar subgrupos pronósticos homogéneos.

Como se ha comentado previamente, la estadificación clínica se considera insuficiente.

Por tanto, siempre que sea posible, será necesaria una estadificación quirúrgica-anatomopatológica, como lo exigen las guías de la TNM y de la FIGO (tablas IV y V) (12)

.....
Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.
.....

Aproximadamente, el 30% de las pacientes con enfermedad operable presenta diseminación ganglionar. La revisión de la literatura actual evidencia que el estado ganglionar constituye el factor pronóstico más importante (Tabla VI) (13,14).

.....
Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.
.....

4. TRATAMIENTO

4.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento del cáncer escamoso de vulva dependerá de la evaluación preoperatoria, teniendo en cuenta, además, variables como la fragilidad de la paciente (Anexo I).

El tratamiento es complejo y debe ser individualizado, realizado por un equipo multidisciplinar en un centro oncológico, con experiencia en tratamiento de estos tumores.

Siempre que sea factible, la cirugía debe ser el tratamiento de primera elección, para obtener el tamaño del tumor, la invasión estromal y la afectación ganglionar, lo que permite establecer la estadificación de la enfermedad (TNM/FIGO).

.....
Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.
.....

La cirugía puede no resultar de elección, cuando no garantice unos márgenes suficientes o requiera una amplia

mutilación para ello (con derivación urinaria, digestiva o estomas), siendo el tratamiento conservador con radioterapia con/sin quimioterapia, una alternativa eficaz, sobre todo en tumores avanzados.

Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor.

El objetivo principal de la cirugía es conseguir márgenes anatomopatológicos libres de tumor.

El margen quirúrgico macroscópico recomendado es de al menos de 1 cm, con escisión en profundidad hasta el diafragma urogenital, fascia profunda del músculo o periostio del pubis.

Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.

La definición actual de margen quirúrgico está en revisión. Clásicamente se consideraba margen libre a partir de los 8 mm en tejido fijado de anatomía patológica. En la actualidad, numerosos estudios han objetivado el mayor riesgo de recurrencia en márgenes inferiores o iguales a 3 mm (15,16) (Tabla VII).

Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor.

Tabla IV.
Estadificación TNM de la International Union Against Cancer (UICC 8.^a edición).

Tumor primario (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ, neoplasia intraepitelial grado III (VIN III).
T1a	Lesiones ≤ 2 cm de diámetro, localizadas en vulva o periné y con invasión estromal < 0,1 cm.
T1b	Lesiones > 2 cm de diámetro o de cualquier tamaño con invasión estromal > 0,1 cm, localizadas en vulva o periné.
T2	Lesiones de cualquier tamaño con extensión a estructuras perineales adyacentes (1/3 distal de uretra, 1/3 distal de vagina, afectación anal).
T3	Tumor de cualquier tamaño que infiltre alguna de estas estructuras: 2/3 proximales de uretra, 2/3 proximales de vagina, mucosa vesical, mucosa rectal o fijado al hueso pélvico.
Ganglios linfáticos regionales (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No hay metástasis en ganglios linfáticos regionales.
N0 (i+)	Células tumorales aisladas en ganglios linfáticos regionales menor a 0,2 mm.
N1a*	Metástasis en 1-2 ganglios linfáticos < 0,5 cm.
N1b	Metástasis en un ganglio linfático ≥ 0,5 cm.
N2a*	Metástasis en 3 o más ganglios linfáticos cada una < 0,5cm.
N2b	Metástasis en 2 o más ganglios linfáticos ≥ 0,5 cm.
N2c	Metástasis en ganglio/s linfático/s con extensión extracapsular.
N3	Ganglios linfáticos inguino-femorales fijados o ulcerados.
Metástasis a distancia (M)	
M0	No hay metástasis.
M1	Metástasis a distancia (incluyendo metástasis en ganglios linfáticos pélvicos).

*incluye micrometástasis, N1mi y N2mi.

Se recomienda incluir lugar, tamaño y lateralidad de las metástasis ganglionares.

•Se debe especificar el subestadio "i" de la FIGO.

•La designación "T" se refiere a un tumor primario que no ha sido tratado previamente.

•El símbolo "p" se refiere a la clasificación patológica del TNM y está basada en el estudio macroscópico y microscópico de la lesión.

•El prefijo "y" se refiere a un tumor con tratamiento quimioterápico o radioterápico previo.

•pT supone una resección del tumor primario o una biopsia adecuada para evaluar la categoría pT más alta.

•pN supone la obtención de ganglios linfáticos adecuados para validar metástasis ganglionares.

•pM implica el estudio microscópico de las lesiones distantes.

•La clasificación clínica (cTNM) es la realizada por el clínico antes del tratamiento durante la evaluación inicial de la paciente o cuando la clasificación patológica no es posible.

Tabla V.
Estadificación FIGO 2021 del cáncer de vulva

ESTADIO FIGO	Descripción de los hallazgos
FIGO I	Tumor limitado a vulva.
IA	Tumor ≤ 2 cm con invasión estromal ≤ 1,0 mm*.
IB	Tumor > 2 cm o < 2 cm con invasión estromal > 1mm
FIGO II	Tumor de cualquier tamaño con extensión a 1/3 inferior de uretra, 1/3 inferior vagina, 1/3 inferior de ano, con ganglios negativos.
FIGO III	Tumor de cualquier tamaño con extensión a zona superior de estructuras perineales adyacentes o con cualquier número de ganglios linfáticos no fijados y no ulcerados.
IIIA	Tumor de cualquier tamaño con extensión a los 2/3 superiores de uretra, 2/3 superiores de vagina, mucosa vesical, mucosa rectal o metástasis en ganglios linfáticos regionales ≤ 5 mm.
IIIB	Metástasis en ganglios linfáticos regionales > 5 mm**
IIIC	Metástasis en ganglios linfáticos regionales con extensión extracapsular**
FIGO IV	Tumor de cualquier tamaño fijado al hueso o fijo metástasis en ganglio linfático ulcerado o metástasis a distancia.
IVA	Enfermedad fijada a hueso pélvico o metástasis en los ganglios linfáticos regionales fijos o ulcerados.
IVB	Metástasis a distancia.

*La profundidad de la invasión se define como la medida del tumor desde la unión epitelio-estroma o la papila dérmica más superficial adyacente y el punto más profundo de invasión.

**Referido a los ganglios linfáticos inguinales y femorales.

Tabla VI.
Factores pronósticos

(Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor)

PRINCIPAL	OTROS
Afectación ganglionar: Número y tamaño de ganglios positivos.	Estado de márgenes de resección.
	Afectación de espacio linfocascular y perineural.
	Nivel de invasión en profundidad.
	Tamaño de la lesión.
	Multicentricidad.
	Asociación a VIN II-III.

Tabla VII.
Indicaciones y contraindicaciones de tratamiento quirúrgico.

Indicación de tratamiento quirúrgico
Tumor primario (T) de cualquier tamaño, localizado en vulva o periné, sin afectación de estructuras vecinas (T1, T2).
Lesiones que afecten estructuras perineales adyacentes superficialmente -T3- (uretra, ano), pero que el tratamiento quirúrgico no condiciona la colocación de estomas.
No indicación de tratamiento quirúrgico
Lesiones que afectan estructuras perineales adyacentes -T3- (uretra, ano), y que el tratamiento quirúrgico condicionará la colocación de estomas.
Lesiones con infiltración profunda de estructuras adyacentes y/o de órganos vecinos (T4).
Confirmación de enfermedad diseminada (metastásica): afectación de ganglios pélvicos u órganos a distancia (M1).
Valoración fragilidad de la paciente o rechazo al tratamiento quirúrgico.

Además de la escisión local del tumor invasivo con márgenes, se debe considerar la resección superficial de la neoplasia vulvar diferenciada acompañante.

En la enfermedad multifocal se podría plantear la exéresis local de cada lesión con los márgenes quirúrgicos recomendados (17).

La vulvotomía ampliada podría tenerse en cuenta en lesiones multifocales asociadas a cuadro de dermatosis vulvar extensa.

Se requiere, además, la disponibilidad de técnicas y habilidades de cirugía reconstructiva para el abordaje multidisciplinar del cáncer de vulva (Anexo II).

4.1.1. Consideraciones del tratamiento quirúrgico local

Definición: tumores confinados a la vulva sin sospecha de afectación ganglionar.

- El tratamiento recomendado es la escisión radical local, excepto en casos de lesiones multifocales, que nos condicionen una vulvotomía total.
- Se recomienda también la escisión de las lesiones preinvasoras colindantes.
- El margen de resección deseado es de al menos 1 cm macroscópico en la periferia de la lesión. Solo en caso de preservación de órganos o funciones podría ser menor dicho margen.
- El tratamiento de los bordes afectados por enfermedad invasiva después de la resección local debe ser prioritariamente la ampliación de márgenes.

4.1.2. Consideraciones quirúrgicas del tratamiento del cáncer de vulva localmente avanzado

Definición: situaciones en las que el cáncer se ha extendido más allá de la vulva y/o con afectación macroscópica

ganglionar. Tumores cercanos o en contacto con uretra, ano, vejiga, recto, que obligan a cirugías mutilantes o fijos a estructuras óseas y tumores primarios o recurrentes que no pueden ser manejados adecuadamente con una resección vulvar radical.

No se ha determinado cuál es la mejor opción de tratamiento en estos casos, de manera que pueden considerarse tanto el tratamiento conservador, basado en radioterapia con/sin quimioterapia, como la radioterapia exclusiva, con o sin cirugía posterior. En el algoritmo 3.1 queda resumido el manejo de la lesión vulvar.

El tratamiento combinado favorece la disminución del tamaño tumoral, de manera que tumores inicialmente irresecables pueden convertirse en quirúrgicos, pero no se dispone de estudios randomizados en este contexto.

En pacientes con cáncer de vulva localmente avanzado:

- Se recomienda el estudio anatomopatológico de las adenopatías sospechosas para planificar el tratamiento.
- Si la afectación de los ganglios es de tipo *bulky*, se puede considerar la citorreducción de los ganglios aumentados.
- Si los ganglios están ulcerados o fijos a planos profundos, es preferible la radioquimioterapia y posterior evaluación individualizada de rescate quirúrgico (18).
- La quimioterapia y la radiación concurrente ofrece buenos resultados y es preferible en los casos en que la resección requiera la extensión al esfínter anal/uretral (19-23).
- Cuando la extensión del tumor requiera la realización de una exenteración, como tratamiento inicial se preferirá la quimiorradioterapia. En caso de tumor residual posquimiorradioterapia, la resección local aumenta la supervivencia (18,19,24).
- La neoadyuvancia con quimioterapia exclusiva en tumores localmente avanzados debe realizarse en contexto de ensayos clínicos (25-27).

4.1.3. Estudio ganglionar

El principal pronóstico del cáncer de vulva es la afectación ganglionar.

El tratamiento indicado para el cáncer vulvar inicial es la resección quirúrgica con márgenes, asociado con biopsia selectiva del ganglio centinela. En líneas generales (las micrometástasis ganglionares son una excepción), en aquellos casos en los que exista metástasis en el ganglio centinela, se debe ofrecer una LIF.

Existen situaciones en las que la paciente presenta una resección previa de la lesión vulvar, con diagnóstico *a posteriori* de malignidad, sin haberse realizado estudio ganglionar. La bibliografía existente, basada en el melanoma maligno, muestra que la tasa de detección y la exactitud diagnóstica del ganglio centinela, en casos de escisión tumoral previa aplicado sobre la cicatriz residual, no varía.

4.1.3.1. Ganglio centinela

El concepto del ganglio centinela (GC) está basado en la teoría de que el drenaje linfático es predecible y ordenado. Se asume que, si el primer ganglio de drenaje de la lesión es negativo, la probabilidad de afectación de otros ganglios inguinales o pélvicos es remota (28-32).

Indicaciones del ganglio centinela:

- Tumores unifocales confinados a la vulva
- Tumores de < 4 cm.
- Invasión estromal de > 1 mm.
- Ganglios clínicamente negativos.

Aspectos clínicos destacables:

- La detección con tecnecio 99 es la preferida.
- Si no se consigue la detección del ganglio centinela, se debe realizar una LIF.
- En tumores de la línea media, en los que solo se consiguiera la detección unilateral del ganglio centinela, en la parte contralateral se realizará una LIF.
- Si el ganglio centinela es positivo, debe realizarse una LIF en ese lado.
- Se considera aceptable la técnica de detección de ganglio centinela sobre cicatriz residual de la exéresis previa de la lesión tumoral.

El estudio anatomopatológico del GC se puede realizar de forma inmediata (intraoperatoria) y/o diferida.

El procesamiento del GC en el laboratorio anatomopatológico incluye la práctica de múltiples cortes y tinciones de inmunohistoquímica para citoqueratina. Estos métodos facilitan la identificación de células tumorales en un 5-15% de pacientes en las que las técnicas convencionales mostrarían ganglios negativos.

Una de las principales contribuciones del GC es su capacidad de identificar metástasis < 2 mm:

- La micrometástasis se define como la metástasis > 0,2 mm pero < 2,0 mm, y se clasifica como pN1mi.
- La metástasis ≤ 0,2 mm, o presencia de células tumorales aisladas, se clasifica NO (i+).

Las recomendaciones para una adecuada aplicación de la técnica en el estudio del GC en el carcinoma escamoso de vulva figuran en la tabla VIII.

Actualmente, se está estudiando el significado pronóstico y la conducta clínica en las pacientes con micrometástasis o células tumorales aisladas en el cáncer de vulva. La pauta de actuación actual queda detallada en el protocolo de adyuvancia radioterápica.

4.1.3.2. Consideraciones al tratamiento de los ganglios en estadios iniciales (32)

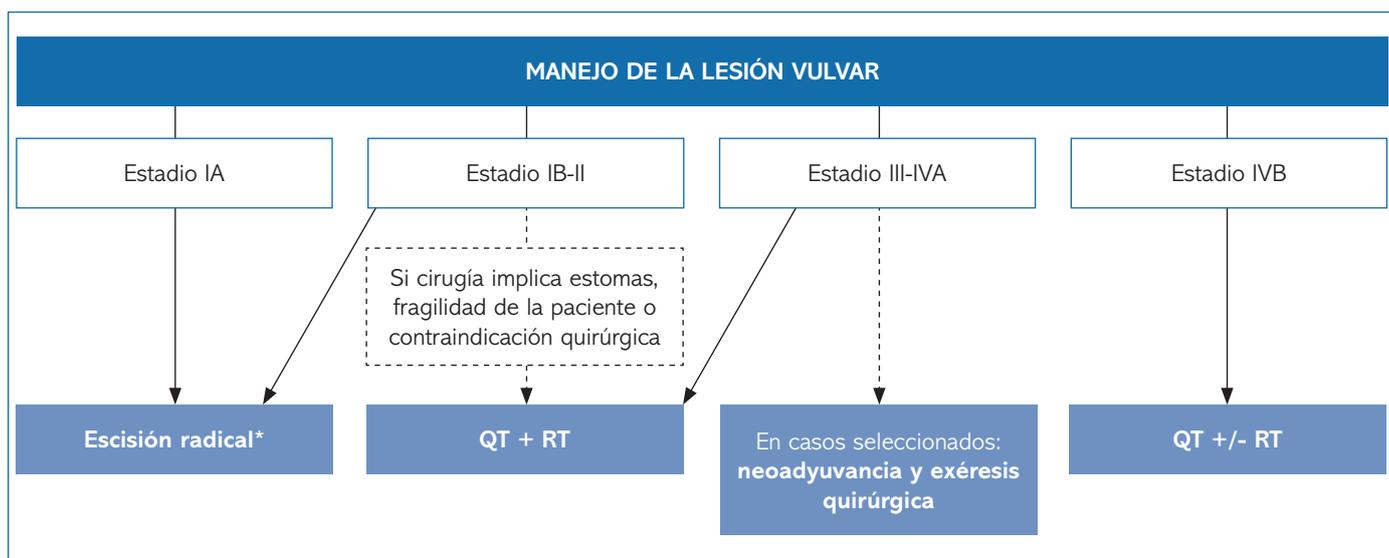
- El estudio inguinal debe realizarse para tumores > T1a.
- En caso de linfadenectomía, se debe realizar tanto en los ganglios inguinales como en los femorales, y de la cadena superficial y profunda, recomendándose la preservación de la vena safena, si no está afectada.
- En tumores de < 4 cm de tamaño y a > 2 cm de la línea media, la LIF ipsilateral es suficiente.
- En tumores de > 4 cm de tamaño y a < 2 cm de la línea media, la LIF bilateral es necesaria.

En el algoritmo 3.2 queda detallado el manejo de los ganglios linfáticos.

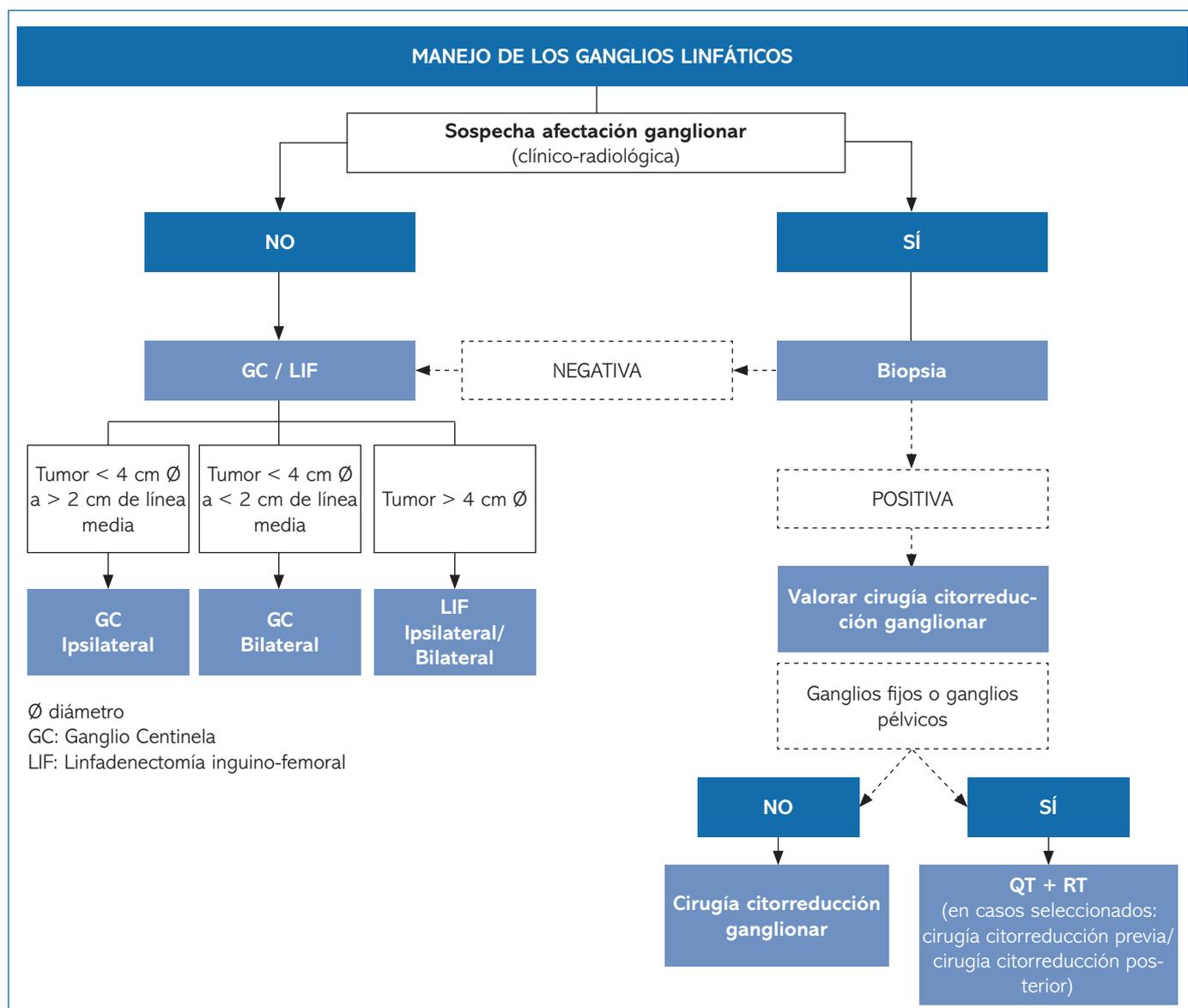
4.2. TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

(Consideraciones técnicas del tratamiento radioterápico en Anexo III).

El tratamiento con radioterapia (RT) en cáncer de vulva incluye dos escenarios:



Algoritmo 3.1. Manejo de la lesión vulvar. *Escisión radical: extirpación de lesión tumoral con margen mínimo macroscópico de 1 cm.



Algoritmo 3.2. Manejo de los ganglios linfáticos.

Tabla VIII.

Recomendaciones metodológicas sobre el ganglio centinela en carcinoma escamoso de vulva.

Recomendaciones para una adecuada aplicación de la técnica para el estudio del ganglio centinela en el carcinoma escamoso de vulva
Este procedimiento debería realizarse por un ginecólogo oncólogo en un centro de referencia para ginecología oncológica.
Se aconseja el uso de radiocoloide (Tc 99) junto al colorante azul (azul de isosulfán 1%), por su mayor tasa de detección. Otros colorantes se encuentran en estudio (ej. ICG indocianin green).
Se recomiendan inyecciones intradérmicas en los 4 cuadrantes alrededor del tumor, sobre tejido macroscópicamente normal.
El radiocoloide puede inyectarse entre 30 minutos y 24 horas antes del procedimiento quirúrgico. El tiempo depende del tamaño del radiocoloide. Se puede hacer una linfocistografía para ayudar a la localización anatómica del ganglio centinela prequirúrgico.
El colorante azul debería inyectarse en la misma localización del radiocoloide después de la inducción de la anestesia.
Usar una gammasonda para localizar el radiocoloide inyectado en la región inguinofemoral, permite localizar la zona en la que se debe realizar la incisión. El GC se define como aquel que presenta mayor radioactividad.
Se recomienda realizar el GC antes de la escisión del tumor vulvar, para no artefactar los linfáticos desde el tumor primario a la red linfática inguino-femoral.
En la evaluación intraoperatoria, se realiza la sección e impronta citológica del ganglio.
Se recomienda la ultraestadificación para evaluar la afectación tumoral del/los ganglios centinela. El ganglio centinela debería seccionarse de forma seriada en bloques de 3 mm. Al menos dos secciones de cada bloque, distanciadas 40 µm, deberían examinarse para determinar si contienen células tumorales. Si la tinción rutinaria con hematoxilina-eosina es negativa en la primera sección, una tinción inmunohistoquímica con citoqueratina debería realizarse en la segunda sección.

- Tratamiento adyuvante en tumores en estadios iniciales tratados con cirugía que demuestren factores pronósticos histológicos desfavorables (Algoritmo 4.1) o con afectación ganglionar tras cirugía radical (Algoritmo 4.2).
- Tumores de vulva localmente avanzados con o sin adenopatías clínicas (Algoritmo 3.2) no abordables inicialmente con cirugía.

4.2.1. Consideraciones del tratamiento radioterápico adyuvante en estadios iniciales

En estadios iniciales tratados con cirugía, los principales factores de riesgo de recidiva local o locorregional son el estado de los márgenes quirúrgicos y la afectación ganglionar (33-36). Dado que no disponemos de estudios fase III, nos basamos en datos de estudios retrospectivos de largas series de pacientes.

Márgenes quirúrgicos

La definición actual de margen quirúrgico libre está en evolución. Clásicamente se consideraba margen libre si mayor de 8 mm (34). En la actualidad, numerosos estudios han objetivado mayor riesgo de recurrencia en caso de márgenes inferiores o iguales a 3 mm (35,36).

Ganglios positivos

El ensayo prospectivo GOG 37 demostró que las pacientes con ganglios positivos que recibían tratamiento adyuvante con radioterapia, presentaban mejores tasas de supervivencia que aquellas que no la recibían (37). Estos datos han sido corroborados posteriormente por largas series de pacientes tratadas con radioterapia o combinación de

quimiorradioterapia, especialmente en caso de dos o más ganglios afectados. Sin embargo, el papel de la radioterapia adyuvante en pacientes con un solo ganglio afecto es más controvertido, salvo si asocia extensión extracapsular (EEC) (38-39).

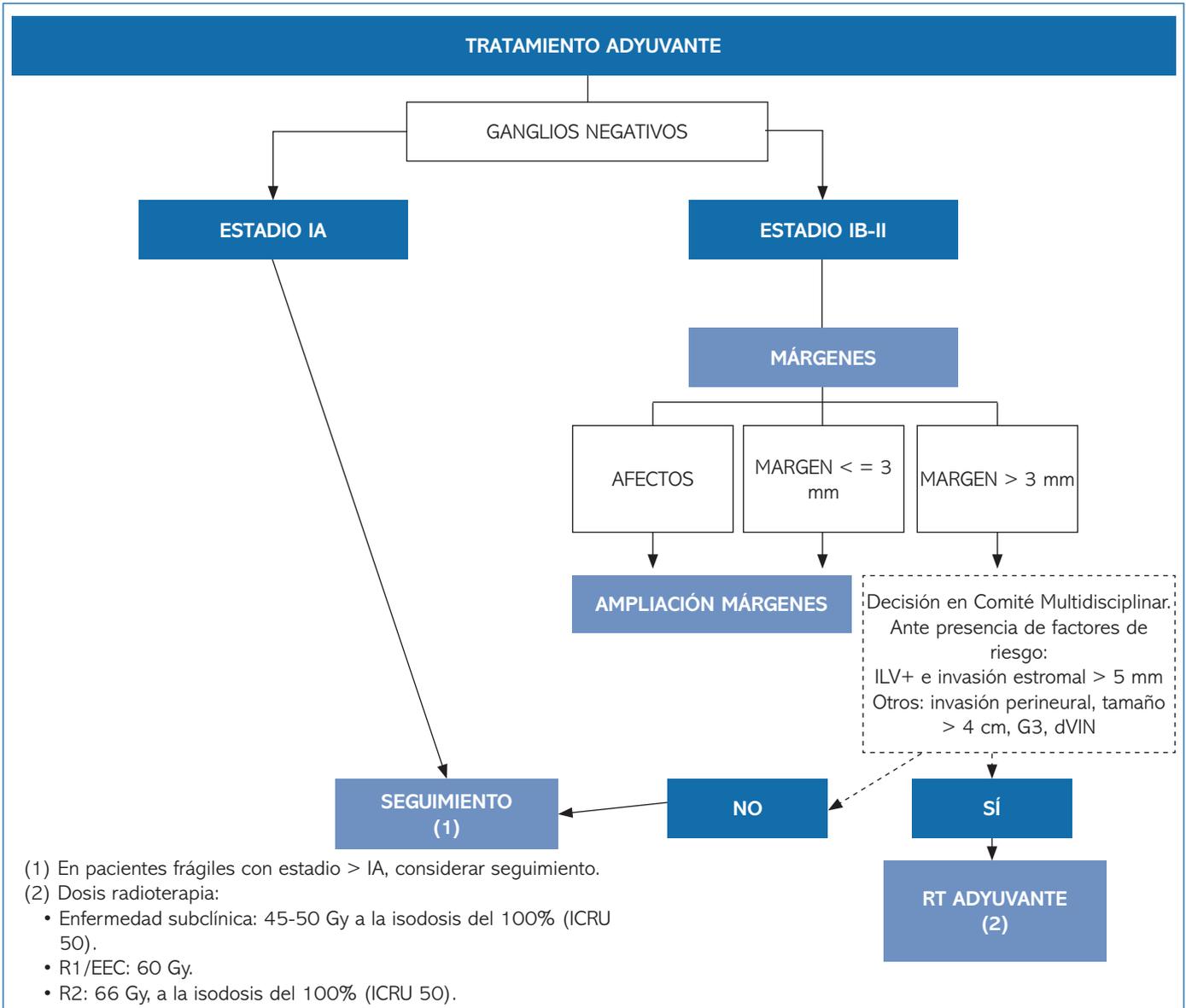
Con la actual publicación del ensayo GROINSS-V-II, en las pacientes con GC con micrometástasis o células tumorales aisladas, la radioterapia como único tratamiento adyuvante presenta un alto control ganglionar (añadiendo una disminución de la morbilidad). En pacientes con macrometástasis y/o enfermedad extracapsular detectadas en el GC, se precisa completar la linfadenectomía (añadiendo radioterapia, si existen dos o más ganglios afectados y/o enfermedad extracapsular) (40).

Otros factores de riesgo

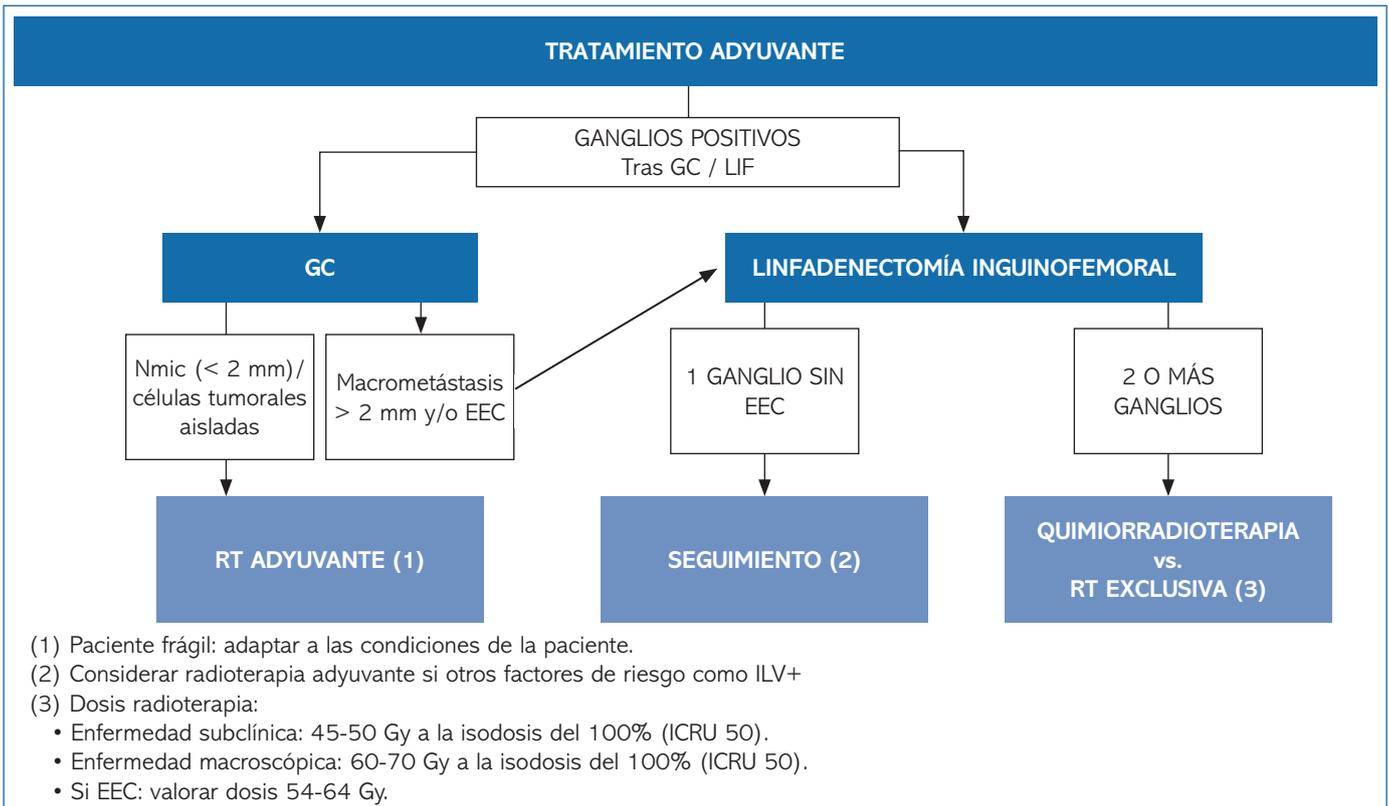
La existencia de invasión linfovascular y la invasión estromal mayor de 5 mm se han relacionado con riesgo de recidiva locorregional y peor supervivencia. El valor pronóstico de otros factores como el tamaño tumoral > 4 cm, el grado de diferenciación G3 y la invasión perineural es más controvertido y los resultados en la literatura son heterogéneos (35,41,42). Finalmente, el papel de la sobreinfección por HPV y lesiones precursoras es relevante en el riesgo de recidiva locorregional (35).

4.2.2. Consideraciones del tratamiento radioterápico adyuvante en cáncer de vulva localmente avanzado

No está bien definida cuál es la mejor estrategia en cáncer de vulva localmente avanzado, considerándose como opciones la cirugía, tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia, radioterapia exclusiva o una combinación de ellas (43-50):



Algoritmo 4.1. Tratamiento adyuvante en función del estado ganglionar: Ganglios negativos.



Algoritmo 4.2. Tratamiento adyuvante en función del estado ganglionar: ganglios positivos.

- Si la cirugía requiere resección del esfínter anal/uretral, es preferible el tratamiento combinado con radioterapia y quimioterapia, pues ofrece buenos resultados.
- Si la extensión del tumor requiere la realización de una exenteración como tratamiento inicial, se preferirá dicho tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia.
- En caso de tumor residual post tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia, la resección local aumenta la supervivencia.

En la tabla IX tenemos resumidas las indicaciones para la adyuvancia

4.3. TRATAMIENTO QUIMIOTERÁPICO

Distintas opciones de la quimioterapia (QT) en el carcinoma escamoso de vulva (51-77):

4.3.1. Neoadyuvante

Se podría considerar la QT exclusiva neoadyuvante como parte del tratamiento multimodal en pacientes con enfermedad localmente avanzada en las que no es posible la resección y una respuesta a la QT podría conllevar una cirugía más conservadora y una menor morbilidad.

La evidencia de la que se dispone en este escenario se limita a pequeñas cohortes de pacientes con unas tasas de respuesta que oscilan entre el 56-67%.

También se ha valorado la QT (CDDP + 5 FU) y RT preoperatoria en pacientes diagnosticadas de cáncer de vulva escamoso E III y IV (GOG101) (78) consiguiendo preservar la continencia urinaria y/o intestinal en el 96% de los casos.

En distintas series de pacientes de vida real y en análisis de pacientes incluidas en ensayos clínicos no se encuentran

diferencias en SG entre neoadyuvancia con QT o QT/RT seguida de cirugía vs cirugía de entrada.

4.3.2. Adyuvante

La QT adyuvante exclusiva no se recomienda en las pacientes con cáncer de vulva. Sin embargo, las guías de cáncer de vulva basan el principio de tratamiento combinado de radioterapia y quimioterapia en este escenario, en la evidencia de otros tumores de células escamosas como el cervical, el de cabeza y cuello o el del canal anal con la intención de radio-sensibilizar. En base a esto, y aunque no hay estudios aleatorizados específicos en cáncer de vulva, se puede considerar la concomitancia QT-RT en estas pacientes.

La selección de la QT para radiosensibilización se basa en la extrapolación de datos de cáncer de cérvix, por lo que el régimen de combinación más frecuentemente usado es cisplatino (CDDP) en monoterapia (48), aunque también se usan esquemas de CDDP + 5-Fu (flourouracilo) (61) o 5-Fu + mitomicina C (62).

4.3.3. Enfermedad recurrente o metastásica

La QT paliativa se debería de considerar para aquellas pacientes que no tienen opción a más RT ni a resección quirúrgica o en las pacientes con enfermedad metastásica a distancia, con el fin de paliar los síntomas y mejorar la calidad de vida.

No hay estudios aleatorizados que indiquen qué esquema de QT podemos considerar estándar. El cisplatino es el tratamiento más frecuentemente utilizado como radio-sensibilizador, y también se recomienda como agente único o en combinación en la enfermedad metastásica.

Tabla IX.
Resumen de indicaciones para la adyuvancia.

ESTADO DE LOS MÁRGENES	TRATAMIENTO	NIVEL DE EVIDENCIA
Margen afecto o ≤ 3 mm (menor o igual a 3 mm)	RT adyuvante si no es posible ampliar márgenes	Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.
Margen > 3 mm	<p>Valoración comité multidisciplinar. RT adyuvante si factores de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Invasión linfoscavascular - Invasión del estroma > 5 mm <p>- Otros factores a considerar: dVIN, invasión perineural, tamaño tumoral > 4 cm, G3</p>	Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor.
AFECCIÓN GANGLIONAR	TRATAMIENTO	NIVEL DE EVIDENCIA
Micrometástasis o células tumorales aisladas tras GC	RT adyuvante	Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte a favor.
Macrometástasis sin EEC tras linfadenectomía	<p>Valoración Comité Multidisciplinar. RT adyuvante si factor de riesgo:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Invasión linfoscavascular 	Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: moderado a favor.
Dos o más ganglios o con EEC tras linfadenectomía	<p>RT adyuvante.</p> <p>Valorar QT concomitante</p>	Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte a favor.

Tabla X.
Recomendaciones de tratamiento sistémico.

	NEOADYUVANCIA	ADYUVANCIA	ENFERMEDAD RECURRENTE	ENFERMEDAD METASTÁSICA
QT EXCLUSIVA	<p>No recomendación estándar. Opción en pacientes con tumores voluminosos sin posibilidad quirúrgica ni candidatas a RDT concomitante.</p> <p>QT basada en platino. De elección: carboplatino (AUC5) + taxol 175 mg/m²</p> <p>Otras opciones: CDDP 70mg/m² + Taxol 175mg/m² o TIP (día 1 taxol 175mg/m² + CDDP 50 mg/m² día 1, día 2 Ifosfamida 5 mg/m² + MESNA 5 mg/m² infusión de 24 h MESNA 2 g/m² en infusión de 24h)</p>	No recomendada	<p>Pacientes no susceptibles de tratamiento local.</p> <p>QT basada en platino. De elección: carboplatino AUC 5 + taxol 175 mg/m². Si no contraindicación, añadir Bevacizumab 15 mg/kg.</p> <p>Si es posible, incluir en ensayo clínico</p>	<p>Pacientes ECOG 0-2 sin contraindicación.</p> <p>QT basada en platino. De elección: carboplatino AUC 5 + taxol 175 mg/m². Si no contraindicación, añadir Bevacizumab 15 mg/kg.</p> <p>Si es posible, incluir en ensayo clínico</p>
QT + RT	<p>En estadios localmente avanzados.</p> <p>De elección: CDDP 40 mg/m² semanal</p>	<p>Pacientes con ganglios positivos tras cirugía.</p> <p>De elección: CDDP 40 mg/m² semanal</p>		

Tanto la angiogénesis como VEGF han demostrado un papel importante en la progresión del cáncer de vulva, lo que establece la base molecular para el tratamiento con bevacizumab. Así, extrapolando de los estudios aleatorizados fase III (GOG 240) (79) del cáncer de cérvix recurrente o metastásico, cisplatino taxol con o sin bevacizumab, es el tratamiento más utilizado al demostrar una mejora en SG.

El carboplatino es menos tóxico y constituye una alternativa al cisplatino ya que, extrapolando de nuevo de datos del cáncer de cérvix, en tumores recurrentes o metastásicos, regímenes con carboplatino con o sin bevacizumab no han demostrado inferioridad frente a mismos esquemas con cisplatino (70,71,80).

Por otro lado, se ha estimado que un 10-50% de las pacientes con cáncer de vulva expresan PDL1 (81,82). Así, se ha estudiado también la eficacia de los inhibidores de *check point* en cáncer vulvar

Nivolumab, inhibidor de PDL1, ha demostrado eficacia en pacientes con cáncer de vulva (CheckMate 358) (83) con un ratio de respuestas del 20% y un control de enfermedad del 80%. Aunque algunas guías recomiendan nivolumab como una opción en pacientes seleccionadas con cáncer de vulva HPV avanzado o metastásico en segunda línea, todavía no tiene la aprobación de la EMA.

De nuevo extrapolando datos del cáncer de cérvix, pembrolizumab ha demostrado beneficio en SLP y SG asociado a QT con o sin bevacizumab por lo que cuenta con aprobación de la EMA para pacientes con cáncer de cuello uterino persistente, recurrente o metastásico que expresen PD-L1 con una CPS ≥ 1 por lo que se podría valorar dicho tratamiento como uso especial en pacientes con cáncer de vulva (84).

5. SEGUIMIENTO

La mayoría de las recurrencias ocurren en los dos primeros años desde el tratamiento inicial, por lo que parece prudente extremar el seguimiento en este periodo, aunque no se haya demostrado que tenga impacto en la supervivencia global de la enfermedad.

.....
Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor.
.....

En los tumores de vulva localmente avanzados tratados con radioterapia o quimiorradioterapia, en cuanto a las pruebas de reevaluación antes de decidir si es necesario o no cirugía, hay poca evidencia en la literatura. En general se recomienda reevaluación con pruebas de imagen, similares al diagnóstico, RMN, TAC y/o PET-TC, con un intervalo de 3 meses tras finalizar tratamiento, para evaluar la respuesta (46).

Por otro lado, hasta un 35% de pacientes recurren a los cinco años o más, lo que demuestra la necesidad de un seguimiento a largo plazo (85).

Una pauta orientativa de seguimiento se expone en el Algoritmo 5.

6. TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

El tratamiento de las recurrencias dependerá del tratamiento previo (Algoritmo 6).

Nivel de evidencia: muy bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor.

6.1. SEGÚN TRATAMIENTO PREVIO

6.1.1. En ausencia de irradiación previa

En ausencia de radioterapia previa se considerará el tratamiento como en tumor de novo.

6.1.2. En casos de recidiva tras la administración de RT a dosis plenas

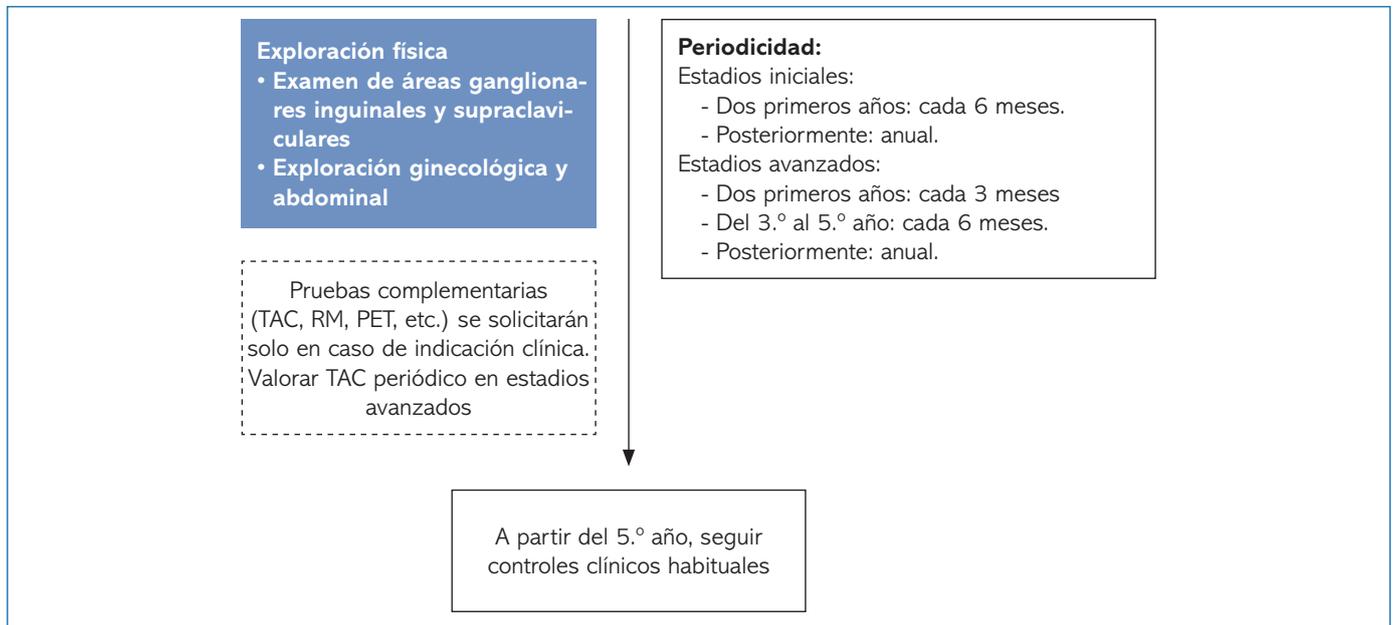
El rescate quirúrgico es la primera opción de tratamiento, intentando conseguir de nuevo, márgenes libres superiores a 1 cm (evidencia baja).

Se valorará individualmente en cada caso concreto, con especial atención a la fragilidad de la paciente. Y dentro de las opciones quirúrgicas, valorar la posibilidad de exenteración.

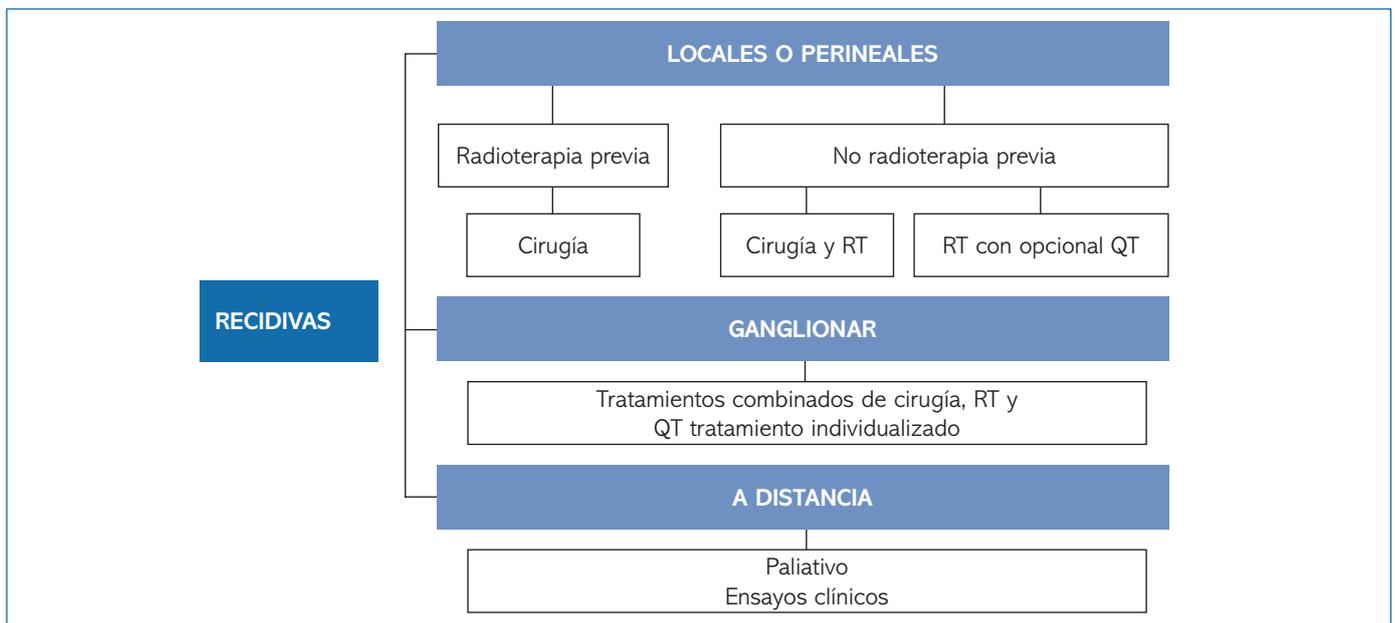
6.1.3. Reirradiación

El tratamiento con radioterapia, cuando ha sido radiada previamente, debe individualizarse, y dependerá de la dosis y la técnica utilizada.

Se puede contemplar la reirradiación con técnicas especiales como IMRT y/o braquiterapia, ya sea braquiterapia exclusiva o



Algoritmo 5. Propuesta de protocolo de seguimiento postoperatorio.



Algoritmo 6. Tratamiento de las recidivas

BQ intraoperatoria/peroperatoria asociada a reintervención, en recidivas locales en pacientes previamente radiadas (86-93).

6.2. SEGÚN LOCALIZACIÓN

6.2.1. Recidivas exclusivamente locales en vulva/periné

Sin afectación de ganglios inguinales, pueden ser tratadas satisfactoriamente mediante una resección con margen amplio.

En el caso de lesiones que aparecen en zona alejadas del primer tumor y trascurridos varios años libres de enfermedad, pueden ser consideradas como segundas neoplasias.

La técnica quirúrgica a aplicar dependerá igualmente de la medida y localización de la lesión, prevaleciendo idénticos criterios de radicalidad.

En el caso de las recidivas, además de las posibilidades quirúrgicas habituales, puede contemplarse la posibilidad de exenteración pélvica, siempre como último recurso y descartada la afectación tumoral a distancia.

En las recidivas locales, aún tratadas con escisión completa de la lesión y en ausencia de irradiación previa, deberá considerarse RT posoperatoria. La técnica dependerá de la localización y extensión de la recidiva. En pacientes con recidiva local exclusiva y RT previa, se podría considerar en casos seleccionados la braquiterapia intra/peroperatoria tras la cirugía (90), aunque la literatura en este aspecto es muy limitada. En pacientes inoperables o recidivas locales irreseccables, se puede contemplar la reirradiación con técnicas especiales como IMRT con/sin braquiterapia, o braquiterapia exclusiva (86-89,91-93).

6.2.2. Recidiva adenopática inguinal

Es aconsejable el tratamiento con cirugía y/o RT, con o sin QT asociada, siguiendo las mismas guías genéricas recomendables para la recidiva local.

En casos seleccionados, valorar tratamiento con radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) ganglionar si recaída exclusiva, especialmente en las pacientes con irradiación previa.

6.2.3. Recidivas a distancia (metástasis)

Deben tener la misma consideración que el estadio IVB inicial y evaluarse en un contexto individualizado de paliación.

En pacientes oligometastásicas, puede considerarse el tratamiento con radioterapia de máxima conformación, SBRT (94,95,87,97).

7. ANEXO I. EVALUACIÓN GERIÁTRICA Y CRIBADO DE FRAGILIDAD PREQUIRÚRGICO EN PACIENTES CON CÁNCER GINECOLÓGICO

La fragilidad identifica a sujetos en riesgo de deterioro funcional y de salud. Es multidimensional, dinámica, no lineal y potencialmente reversible. Y aunque las enfermedades modu-

lan su aparición, es diferente en discapacidad y comorbilidad (98).

En la mujer oncológica, las repercusiones de la fragilidad son severas y se asocian con una mayor morbilidad posquirúrgica, riesgo incrementado de presentar toxicidad por el tratamiento sistémico, estancia hospitalaria prolongada y mayor tasa de institucionalización al alta (99).

La fragilidad se ha incorporado al campo de la oncología en los últimos años como una herramienta que permite seleccionar los tratamientos, ya que tiene capacidad predictiva del pronóstico vital y clínico, incluyendo las complicaciones derivadas de la toxicidad del tratamiento oncológico.

Algunos autores han clasificado a la población de edad avanzada en grupos específicos de riesgo, con el fin de seleccionar la estrategia de tratamiento, en función de su estado funcional, potencial de rehabilitación, esperanza de vida y tolerancia al estrés (100).

El modelo teórico busca clasificar a las pacientes como aptas (robustas, *fit*), vulnerables (frágiles) y dependientes o en necesidad de cuidados paliativos.

Se plantea:

- Ofrecer una terapia completa (similar a la de pacientes jóvenes) en personas consideradas como “robustas”.
- Un enfoque paliativo en las que es improbable que el tratamiento oncológico garantice más beneficios que riesgos.
- La adaptación de tratamientos a las pacientes “frágiles o prefrágiles”, con detección de problemas asociados que puedan mejorar la tolerancia del tratamiento o el pronóstico. Se beneficiarán de un precondicionamiento o “prehabilitación” a diferentes niveles, según los déficits detectados (nutritivo o de actividad física), de cara a mejorar su estado y así poder enfrentarse a la terapia estándar o a una más adecuada a su condición (101,102).

Múltiples escalas han sido descritas en la literatura (tanto en el ámbito de la oncología como en otros) para el cribado de fragilidad. Entre ellas, se encuentran la Valoración Geriátrica Integral (VGI) abreviada, VES 13, G8, fTRST, Balducci, etc. Y también otras más generales, como el fenotipo de fragilidad de Fried, la escala FRAIL, el Índice de Fragilidad de Groningen o el Índice de Fragilidad de Tilburg (103).

No existe una herramienta uniforme y estandarizada de medición de fragilidad, ni un consenso establecido, pero todas incluyen una evaluación multidisciplinar que contemple: función física, incluyendo comorbilidad, estado psicológico, apoyo social, función cognitiva, nutrición, síndromes geriátricos y polifarmacia.

La National Comprehensive Cancer Network (NCCN) y diversos colegios profesionales y sociedades científicas han recomendado directrices generales para la evaluación geriátrica prequirúrgica de pacientes con cáncer ≥ 65 años (Recomendación de Grado 2C) (104). Hoy en día, se establece como estándar, para la evaluación geriátrica y el diagnóstico de fragilidad la Valoración Geriátrica Integral (VGI) (105,106).

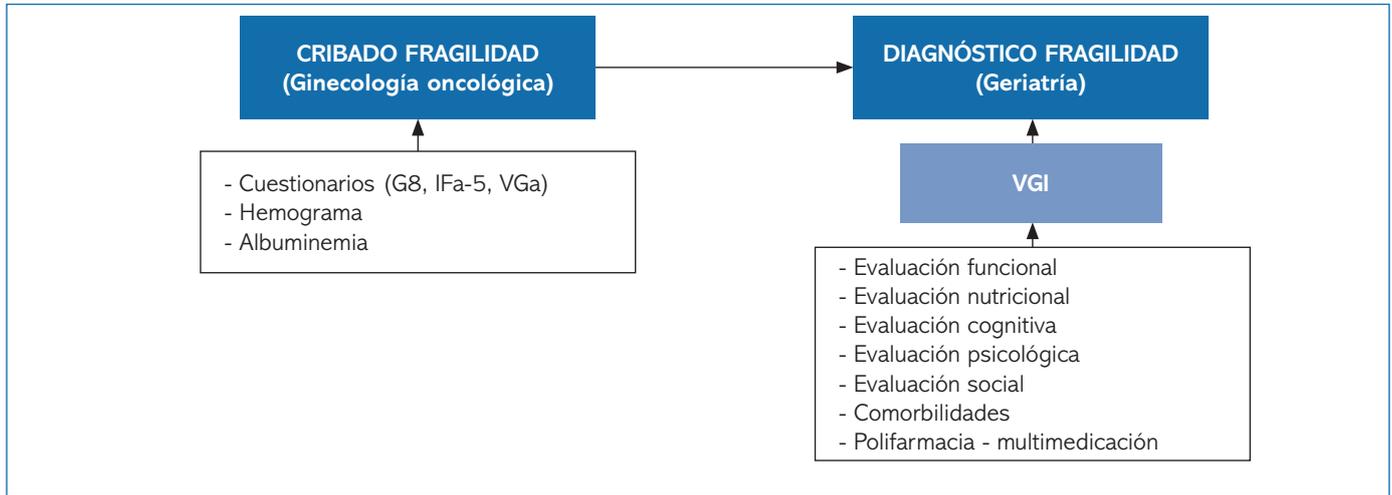
En definitiva, las escalas de cribado y el uso de la VGI permiten establecer un plan de actuación por problemas, adaptado a cada paciente, evitando así efectos adversos, intentando mejorar globalmente los resultados.

.....
Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor.

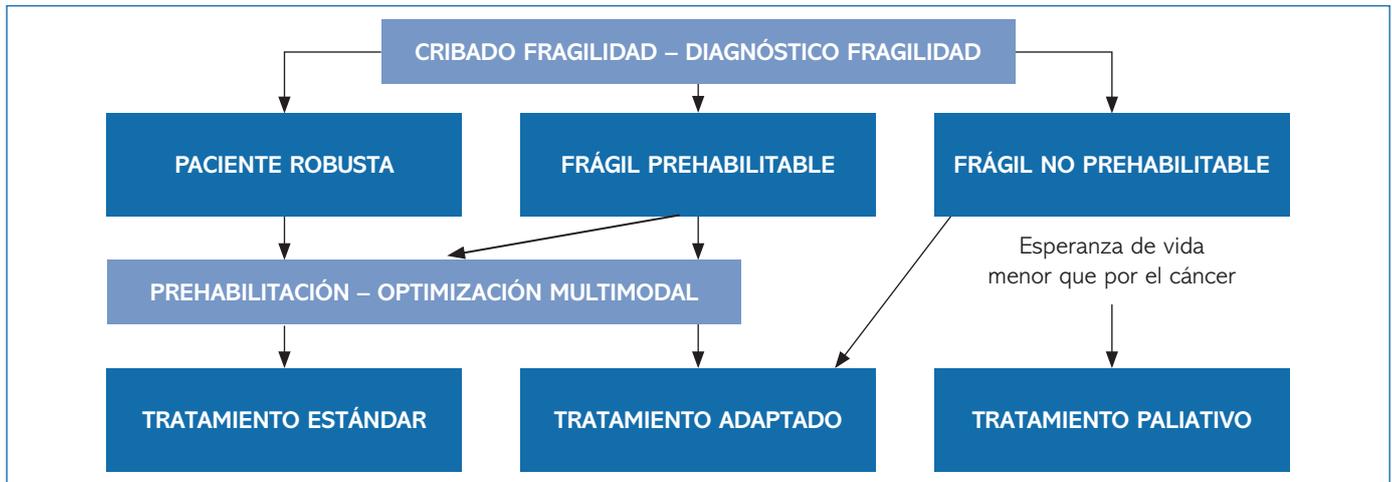
7.1. Prevención y tratamiento

La persona detectada como frágil será subsidiaria de las intervenciones oportunas para tratar de revertir ese estado, con una valoración multidimensional (clínica-funcional-mental-social) y con programas de actividad física específicamente diseñados.

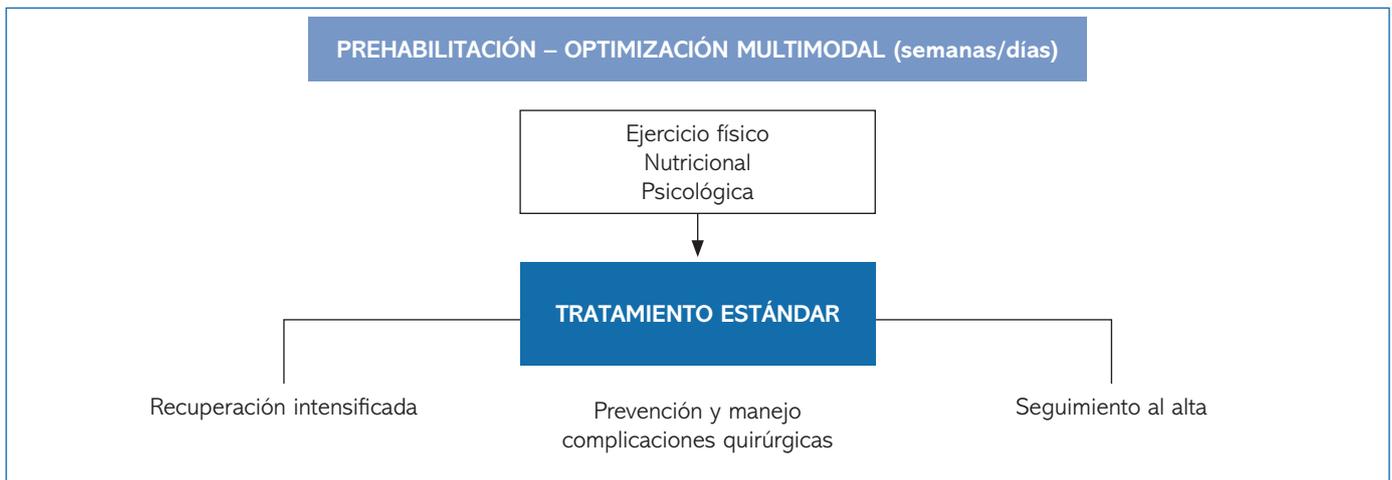
El plan de atención integral a la fragilidad debiera abordar las enfermedades y otros factores desencadenantes o agravantes, como la polifarmacia o la sarcopenia, dada la relación entre la disminución de fuerza muscular y fragilidad, así como otras causas tratables de pérdida de peso y fatiga (depresión, anemia, hipotensión, hipotiroidismo y déficit de vitamina B12 y folato) (107-110). Además, el ejercicio físico, principalmente de resistencia (fuerza muscular), y la



Algoritmo 7. Cribado y diagnóstico de fragilidad.



Algoritmo 8. Clasificación de pacientes



Algoritmo 9. Prehabilitación - optimización multimodal.

adecuada ingesta de proteínas constituyen la primera línea de tratamiento (103).

En base a lo expuesto, se propone la siguiente estrategia para la evaluación geriátrica y cribado de la fragilidad prequirúrgica en las pacientes de Ginecología Oncológica, resumida en los siguientes algoritmos (7-9).

7.2. ESTRATEGIA EVALUACIÓN GERIÁTRICA FRAGILIDAD PREQUIRÚRGICA EN PACIENTES GINECOLOGÍA ONCOLÓGICA

G8 Geriatric 8	
8 preguntas: una puntuación < 14 se considera anormal	
Ítems (preguntas)	Puntuación
1. ¿Ha comido menos en los últimos 3 meses debido a pérdida de apetito o problemas digestivos, de deglución o masticación?	0. Reducción severa de la ingesta
	1. Reducción moderada
	2. Ingesta normal
2. ¿Ha perdido peso en los últimos 3 meses?	0. Pérdida de peso > 3 kg
	1. Desconocido
	2. Pérdida de peso 1-3 kg
3. ¿Presenta problemas de movilidad?	0. Cama o silla de ruedas
	1. Capaz de levantarse de la cama/silla, pero no deambula
	2. Camina
4. ¿Presenta problemas neuropsicológicos?	0. Demencia o depresión severa
	1. Demencia o depresión leve
	2. No problemas neuro-psicológicos
5. ¿Cuál es su Índice de Masa Corporal?	0. IMC < 19
	1. IMC 19-21
	2. IMC 21-23
	3. IMC ≥ 23
6. ¿Consume ≥ 3 medicaciones al día?	0. Sí
	1. No
7. En comparación con otras personas de la misma edad, ¿cómo considera el paciente su propio estado de salud?	0. Peor
	0,5. Desconocido
	1. Igual
8. ¿Qué edad tiene?	2. Mejor
	0. >85 años
	1. 80-85 años
	2. <80 años

VGa Valoración Geriátrica abreviada		
Dominio Escala de Depresión Geriátrica (EDG)		
4 ítems: ≥ 2 respuestas positivas se consideran anormal		
Ítems	Respuestas	
1. ¿Siente que su vida está vacía?	No	
	Sí	
2. ¿Se siente infeliz la mayoría del tiempo?	No	
	Sí	
3. ¿Se siente a menudo impotente?	No	
	Sí	
4. ¿Se siente bastante inútil?	No	
	Sí	
Dominio Actividades para la Vida Diaria (AVD):		
3 ítems: ≥ 1 déficits se consideran anormal		
Ítems (preguntas)	Respuestas	
1. Baño	Completamente independiente (no precisa asistencia para entrar o salir bañera ni para el baño)	
	Parcialmente dependiente (recibe asistencia en el baño solo para alguna parte de su cuerpo como espalda o rodillas)	
	Completamente dependiente (recibe asistencia para más de una parte de su cuerpo o no se baña por sí misma)	
2. Movilidad	Completamente independiente (se mueve dentro de la cama o fuera de la cama a la silla sin asistencia)	
	Parcialmente dependiente (se mueve dentro de la cama o fuera de la cama a la silla con asistencia)	
	Completamente dependiente (encamada)	
3. Continencia	Completamente continente	
	Ocasionalmente/parcialmente continente	
	Completamente incontinente	
Dominio Actividades Instrumentales para la Vida Diaria de (AIVD)		
4 ítems: ≥ 1 déficits se considera anormal		
Ítems (preguntas)	Respuestas	
1. Compras	No precisa ayuda	
	Precisa alguna ayuda	
	Completamente incapaz de realizar ninguna compra	
2. Cocina	No precisa ayuda	
	Precisa alguna ayuda	
	Completamente incapaz de cocinar nada	
3. Labores de casa	No precisa ayuda	
	Precisa alguna ayuda	
	Completamente incapaz de realizar ninguna labor	
4. Colada	No precisa ayuda	
	Precisa alguna ayuda	
	Completamente incapaz de realizar ninguna colada	
VGa Valoración Geriátrica abreviada (continuación)		
Dominio Miniexamen del Estado Mental (MEEM)		
4 ítems: una puntuación ≤ 6 se considera anormal		
	Ítems	Puntuación
1. Atención y cálculo	Reste hacia atrás desde 100 de 7 en 7, pare después de 5 respuestas (93, 86, 79, 72, 65) y anote el n.º de aciertos	n.º
	Si no realizara esta tarea deletreee hacia atrás la palabra <i>mundo</i> y anote el n.º de aciertos	
2. Lectura	Lea y obedezca lo siguiente: cierre sus ojos (muestra al paciente el ítem sobre el papel adjunto)	0
		1
3. Escritura	Escriba una frase sobre el papel adjunto	0
		1
4. Copia	Copie el diseño de los pentágonos que se juntan sobre el papel adjunto	0
		1

ECOG Eastern Cooperative Oncology Group performance status	
PS - ECOG	
Ítems	Puntuación
PS 0	Completamente activo, capaz realizar todas las actividades previas a la enfermedad, sin restricción
PS 1	Restringido en actividad física extrema, capaz de caminar y realizar trabajos livianos, ej., trabajo en la casa liviano, trabajo de oficina
PS 2	Capaz de caminar y de autocuidado. Incapaz de realizar cualquier tipo de trabajo. Deambula > 50% de horas que está despierto
PS 3	Capaz de autocuidado limitado. Se mantiene postrado o en silla > 50% de horas que está despierto
PS 4	Completamente incapacitado. No puede realizar autocuidado. Totalmente confinado en cama o silla

8. ANEXO II: CONSIDERACIONES GENERALES EN LA RECONSTRUCCIÓN VULVO –VAGINAL

El tratamiento del cáncer vulvovaginal, en muchas ocasiones, requiere de cirugías de resección extensas que generan defectos grandes y complejos, con el consiguiente efecto negativo, tanto funcional como estético, en la imagen corporal de las pacientes y en su calidad de vida.

Los puntos a tener en cuenta a la hora de plantear su tratamiento son:

- Tratamiento multidisciplinar.
- Reconstrucción inmediata en un solo tiempo quirúrgico.
- Seleccionar el procedimiento óptimo para cada paciente.
- Utilizar tejidos bien vascularizados para prevenir complicaciones que puedan prolongar el posoperatorio y retrasar terapias adyuvantes.
- Reducir la morbilidad posoperatoria.
- Resultados buenos en el aspecto estético y funcional.
- La reconstrucción vulvar tiene que buscar como objetivos:
 - Unos pliegues cutáneos adecuados.
 - Una simetría sagital.
 - Anchura suficiente en el introito vaginal.
 - No alterar la micción ni la defecación.
 - En el caso de la reconstrucción vaginal, debe de permitir la función coital sin molestias para la mujer.

8.1. TIPOS DE DEFECTO

El defecto vulvovaginal que queda tras la resección tumoral podemos clasificarlo en PARCIAL, TOTAL o EXTENDIDO. La reconstrucción se realiza, habitualmente, en los defectos totales y extendidos.

Defectos de vulva:

- Vulvectomy total.
- Vulvectomy radical.
- Resección perineal extendida.
- Amputaciones abdominoperineales.

Defectos de vagina:

- Defectos planares de pared lateral, anterior o posterior.
- Defectos circunferenciales.

- Estenosis vaginal.
- Fístula rectovaginal o vesicovaginal.
- Resecciones extensas que incluyen vulva, vejiga, recto (exanteración pélvica anterior o posterior).

8.2. RECONSTRUCCIÓN

En términos de reconstrucción, en líneas muy generales, disponemos de dos tipos: injertos y colgajos.

La diferencia básica entre ambos es que un injerto es un tejido desprovisto de vascularización propia, por lo que su supervivencia depende de la vascularización de la zona donde se coloque, mientras que el colgajo es un tejido que tiene su propia vascularización, por lo que su supervivencia no va a depender del lecho donde quede implantado.

Así, en este tipo de reconstrucciones, siempre que se pueda se opta por los colgajos, a ser posible de zonas no radiadas ni operadas previamente.

Los colgajos se clasifican según el tejido del que estén formados, pudiendo ser musculares, cutáneos, fasciocutáneos, musculocutáneos, etc. La elección va a depender de las necesidades a la hora de reconstruir un defecto.

Siempre que se pueda, se debe optar por técnicas de reconstrucción con las siguientes premisas:

- Lo más sencillas posibles, que no comprometan otras que puedan necesitarse en caso de que la primera fracase o haya una recidiva tumoral.
- Tejidos plegables, que se adapten bien al defecto.
- Tejidos sensibles. La sensibilidad nunca volverá a ser la misma que tenía la paciente antes de la cirugía, pero cierto grado de sensibilidad es preferible.
- No aporten más morbilidad en la zona de donde se toma el tejido.
- No interfieran con zonas donde van a trabajar otros especialistas (urólogos, cirujanos generales, etc.)

8.3. RECONSTRUCCIÓN DE VULVA

1. **Colgajo fasciocutáneo (111) V-Y de la cara interna del muslo:** unilateral en hemivulvectomy y bilateral en vulvectomy totales o radicales. Colgajo basado en

vasos perforantes de la arteria pudenda interna y vasos perforantes musculocutáneos.

2. **Colgajo VRAM (1 12) colgajo miocutáneo de Recto Abdominal Vertical:** resección perineal extendida o con amputación abdominoperineal. Resección perineal extendida o con amputación abdominoperineal. Colgajo basado en los vasos epigástricos inferiores profundos.
3. **Colgajo DIEP (1 13) (Perforador Epigástrico Inferior Profundo):** resección perineal extendida o con amputación abdominoperineal. Colgajo basado en vasos perforantes de arteria epigástrica inferior profunda.
4. **Colgajos libres:** trasladar tejido de otra zona del cuerpo junto con su arteria y su vena que se anastomosan a vasos próximos al defecto que vamos a reconstruir. Los vasos que nutren estos colgajos dependerán del tipo de colgajo en concreto.

8.4. RECONSTRUCCIÓN DE VAGINA

1. Colgajo fasciocutáneo de Málaga, basado en arteria perineal profunda, indicado en (1 14):

- Defectos planares de pared lateral, anterior o posterior. Defectos circunferenciales.
- Estenosis vaginal.
- Fístula rectovaginal o vesicovaginal.

2. Colgajo de músculo gracilis (1 15), basado en arteria circunfleja femoral medial, indicado en:

- Mismas indicaciones del colgajo de Málaga, cuando esta opción no es posible o el tejido esté radiado.

3. Colgajos libres.

8.5. CUIDADOS POSOPERATORIOS

- Valorar mantenimiento de sonda vesical.
- Antibióticos endovenosos, mientras la paciente lleve drenajes.
- Posibilidad de catéter epidural para analgesia (en función de protocolos de anestesiología).
- Deambulación precoz.
- Evitar la sedestación precoz (primeras semanas).
- Uso de suturas reabsorbibles para evitar retirada de puntos.

9. ANEXO III: TÉCNICA DE TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO

El tratamiento óptimo consiste en radioterapia externa (RTE) con/sin braquiterapia (BT) (116-122).

Se recomienda la planificación del tratamiento mediante TAC y fusión con RM y PET-TAC (pruebas de imagen recomendadas)

.....
Nivel de evidencia: bajo. Grado de recomendación: fuerte a favor.

9.1. RADIOTERAPIA EXTERNA

9.1.1. Tratamiento con haces externos

En los últimos años, numerosos estudios en cáncer ginecológico recomiendan la utilización preferente con radioterapia con intensidad modulada de dosis (IMRT), con radioterapia con imagen guiada 2D-3D (IGRT) o al menos con planificación conformada 3D.

.....
Nivel de evidencia: alto. Nivel de Grado de recomendación: fuerte.

Estas técnicas permiten mejor conformación de los volúmenes de tratamiento y disminuir la dosis en órganos de riesgo adyacentes.

9.1.2. Volúmenes de tratamiento de radioterapia externa

.....
Nivel de evidencia: alto. Grado de recomendación: fuerte.

- **GTV-T (Gross Tumour Volume- tumor primario):** Volumen tumoral macroscópico al diagnóstico, evaluado por exploración física o por RM que afecte a la vulva y su posible extensión a estructuras adyacentes. Se delimitará preferentemente mediante la realización de RMN, ya que el TAC puede no definir la totalidad de la enfermedad macroscópica.

- **CTV T (Clinical Target Volume- tumor primario):** Incluye el GTV-T y toda la extensión vulvar no afecta con margen adecuado (30 mm si se extiende a vagina y 20 mm si se extiende a resto de estructuras).

- **CTV-N (Clinical Target Volume – Ganglionar):**
 Si el tumor afecta solo a la vulva o la vulva y la vagina distal (adyacente al introito), periuretral o periclitoris, el CTV incluirá los siguientes grupos ganglionares bilaterales: inguinofemorales, obturadores, ilíacos internos e ilíacos externos.
 Si el tumor vulvar afecta la mitad proximal de la pared vaginal posterior, deben incluirse además los ganglios linfáticos presacos (de S1-S3).

- Si el tumor vulvar afecta al ano o al canal anal, el CTV incluirá los siguientes grupos ganglionares bilaterales: inguinofemorales, obturadores, ilíacos externos, ilíacos internos, perirectales (incluido el mesorrecto) y presacos (S1-S3).

En caso de que existieran adenopatías patológicas, se delimitaría un GTV ganglionar, con un margen de 0,5 cm para definir el CTV y de 0,5 cm para la expansión de Planning Target Volume (PTV).

En el caso de sospecha o afectación de los ganglios iliacos internos o externos, se deben incluir los iliacos comunes.

- **PTV (Planning Target Volume):** los márgenes de CTV (CTV-N + CTV-T) a PTV son de 5-10 mm.

Órganos críticos: intestino delgado, vejiga, recto, cabeza y cuello femoral.

Especificación de dosis: según las recomendaciones del ICRU, la dosis se especifica en el isocentro. Se recomienda que $D_{95} PTV > 95\%$ de la dosis y $D_{max} PTV < 107\%$.

9.1.3. Recomendaciones de dosis RTE

- **Áreas electivas:** 45-50 Gy.
- **Tumor primario:** 60-70 Gy. Si se realiza QT concomitante, la dosis máxima se limitará a 66 Gy.
- **Adenopatías patológicas:** si existe afectación ganglionar macroscópica debe realizarse una sobreimpresión, recomendándose un *boost* simultáneo integrado hasta una dosis de 55-57.5 Gy a 2.2-2.3 Gy/fx. Alternativamente, la sobreimpresión puede hacerse secuencial hasta alcanzar 60-70 Gy (1.8-2 Gy/fx).
- **Tratamiento adyuvante sobre lecho tumor primario:** 60-66 Gy, y sobre adenopatías patológicas con EEC: 54-66Gy.
- **Reirradiación:** en las recidivas tras irradiación previa, el tratamiento debe ser muy individualizado. La literatura publicada es anecdótica (123-126). La dosis de RTE, la BT sola o el tratamiento combinado debe expresarse en dosis radiobiológicas (equivalente radiobiológico de 2 Gy/fracción). Se debe tener en cuenta la DBE recibida por el tratamiento anterior y el tiempo transcurrido entre ambos tratamientos.

9.2. BRAQUITERAPIA

Se puede utilizar la BT como tratamiento exclusivo o como sobreimpresión del tumor primario tras RTE, en cáncer de vulva localmente avanzado o como tratamiento adyuvante en márgenes próximos o afectos o enfermedad residual.

Se recomienda BT guiada por imagen 3D, de forma preferente por RM/TAC

.....
Nivel de evidencia: moderado. Grado de recomendación: fuerte.

Las técnicas que se pueden utilizar son:

- **Braquiterapia intersticial:** la técnica utilizada es el implante intersticial mediante agujas rígidas o tubos plásticos, con o sin template. Los tubos plásticos son más confortables para la paciente y además la superficie a tratar es irregular y los tubos plásticos se adaptan más fácilmente a la anatomía. Se asociará componente endocavitario vaginal si fuera necesario por la extensión del tumor. Puede asociarse un implante transperineal, tipo Muppit, en los casos que exista componente vaginal extenso.
- **Braquiterapia superficial:** si el volumen blanco estimado es muy superficial podrá realizarse una braquiterapia de contacto mediante un molde personalizado o con aplicador de Friburg.
- **Braquiterapia intraoperatoria:** valoración en casos muy seleccionados, tras cirugía de recidivas.

9.2.1. Volúmenes de tratamiento de braquiterapia

• GTV (Gross Tumor Volume):

Si BT exclusiva: el GTV incluye el volumen tumoral macroscópico al diagnóstico.

Si BT tras tratamiento RT/RT-QT: El GTV incluye el volumen tumoral macroscópico evaluado por exploración física y/o RM en el momento de la braquiterapia.

• **CTV (Clinical Target Volume):** Incluye el GTV-T con un margen de 10-15mm.

En el tratamiento adyuvante, el CTV-T incluye el lecho quirúrgico con un margen de 10-15mm.

• **PTV:** en braquiterapia el PTV es el mismo que el CTV (Sin margen adicional).

Órganos de riesgo: recto, uretra.

9.2.2. Recomendaciones de dosis de braquiterapia

Según sistema de París, la prescripción de dosis se hace a la isodosis de referencia (85% de la tasa de dosis mínima entre los planos). Las dosis deben ser reportadas después de la conversión en equivalente de dosis ponderada radiobiológicamente de 2 Gy/fracción (se utilizará un equivalente tomando alfa/beta de 10 Gy cuando nos refiramos al tumor o volumen blanco y un alfa/beta de 3 Gy cuando se busca el equivalente en órganos de riesgo; medio tiempo de 1,5 h), EQD2Gy. (123,125-128).

Cuando la BT se utiliza como tratamiento adyuvante después de la RTE se recomienda administrar una dosis de 18-21Gy (6-7 fracciones de 3 Gy/ 2 veces al día o 5 fracciones de 3,5 Gy/ dos veces al día).

En caso de braquiterapia intersticial adyuvante como tratamiento exclusivo, la dosis recomendada es de 40,5 Gy (9 fracciones de 4,5 Gy/ dos veces al día).

Cuando la BT intersticial se utiliza como sobreimpresión tras radioterapia externa se recomienda administrar una dosis de 21-24 Gy (7-8 fracciones de 3 Gy/2 veces al día). Otros fraccionamientos válidos son 6-7 fracciones de 3,5 Gy/2 veces al día, o 5 fracciones de 4Gy/2 veces al día.

En el caso de la BT como tratamiento exclusivo, la dosis recomendada es de 45 Gy (10 fracciones de 4,5 Gy/dos veces al día).

10. ABREVIATURAS

- 5-FU: 5-Fluorouracilo
- AGREE: evaluación de Guías de Práctica Clínica
- AJCC: American Joint Committee on Cancer
- BED: biologically effective dose
- BT: braquiterapia
- CDDP: cisplatino o cis-diaminodicloroplatino
- Colgajo DIEP: perforador epigástrico inferior profundo
- Colgajo VRAM: colgajo miocutáneo de recto abdominal vertical
- CTV T: clinical target volume-tumor
- CTV-N: clinical target volume-ganglionar
- ECA: ensayos clínicos aleatorios
- ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group performance status
- EEC: extensión extracapsular
- EFQM: modelo europeo de calidad

- FIGO: Federation of Gynecology and Obstetrics
- TNM: Tamaño tumor, N (ganglio), M (metástasis)
- GC/BSGC: ganglio centinela/ biopsia selectiva ganglio centinela
- GRADE: grading of recommendations assessment, development and evaluation working group
- GTV-T: gross tumour volume-tumor primario
- ICG: indocianin green, colorante verde de indocianina
- IGRT: radioterapia con imagen guiada
- ILV: invasión linfovascular
- IMRT: radioterapia con intensidad modulada de dosis
- ITC: isolated tumor cells (células tumorales aisladas)
- LIF: linfadenectomía inguino-femoral
- NCCN: National Comprehensive Cancer Network
- Nxmi: micrometástasis
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PET: tomografía emisión de positrones
- PICO: paciente, intervención, comparación, *outcomes*
- PTV: planning target volume
- QT: quimioterapia
- RM: resonancia magnética
- RT: radioterapia
- RTE: radioterapia externa
- Rx: radiografía simple
- SEAP: Sociedad Española de Anatomía Patológica
- SEGO: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
- SEOM: Sociedad Española de Oncología
- SEOR: Sociedad Española de Oncología Radioterápica
- TAC/TC: tomografía axial computerizada
- VGI: valoración geriátrica integral
- VIN: neoplasia intraepitelial vulvar

11. BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

Epidemiología

1. The Global Cancer Observatory – Population Spain. March, 2021 [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/724-spain-fact-sheets.pdf>
2. Faber MT, Sand FL, Albieri V, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer* 2017;141:1161-1169.

Histología de los tumores epiteliales de la vulva

3. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Female Genital Tumours. WHO Classification of Tumours, 5th edn. IARC; 2020:419-449.
4. Durman RJ, Carcangui ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, Chapter 9. Tumours of the Vulva, pages 232-235, IARC: Lyon 2014.
5. Movahedi-Lankarani S, Krishnamurti U, Bell D, et al. Protocol for the Examination of Specimens from Patients with Primary Carcinoma of the Vulva. College of American Pathologists, 2018.

DIAGNÓSTICO

Diagnóstico de sospecha

6. Eifel PJ, Berek JS, Markman MA. Cancer of the cervix, vagina and vulva. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. Principles and Practice of Oncology (ed 9). Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011:1311-1344.
7. Hampl M, Deckers-Figiel S, Hampl JA, et al. New aspects of vulvar cancer: changes in localization and age of onset. *Gynecol Oncol* 2008;109:340-345.

Diagnóstico de confirmación

8. Preti M, Rouzier R, Mariani L, Wilkinson EJ. Superficially invasive carcinoma of the vulva: diagnosis and treatment. *Clin Obstet Gynecol* 2005;48:862-868.

Diagnóstico de extensión preterapéutico

9. Salani R, Khanna N, Frimer M, et al. An update on post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncology SGO recommendations. *Gynecol Oncol* 2017;146:3-10.
10. Kataoka MY, Sala E, Baldwin P, et al. The accuracy of magnetic resonance imaging in staging of vulvar cancer: a retrospective multi-centre study. *Gynecol Oncol* 2010;117:82-87.
11. Robertson NL, Hricak H, Sonoda Y, et al. The impact of FDG-PET/CT in the management of patients with vulvar and vaginal cancer. *Gynecol Oncol* 2016;140:420-424.

ESTADIFICACIÓN Y PRONÓSTICO

12. Olawaiye AB, Cotler J, Cuello MA, et al. FIGO staging for carcinoma of the vulva: 2021 revision. *Int J Gynecol Obstet* 2021;155:43-47.
13. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, Mahner S, Mahantshetty U, Mirza M, Petersen C, Querleu D, Regauer S, Rob L, Rouzier R, Ulrikh E, van der Velden J, Vergote I, Woelber L, van der Zee AGJ. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients With Vulvar Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:832-837.
14. American College of Surgeons, Chicago, Illinois. AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition 2017 published by Springer International Publishing. Reprinted from Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix and endometrium. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:103-104. NCCN Guidelines version 1.2022 vulvar cancer.

TRATAMIENTO

Tratamiento quirúrgico

15. Te Grootenhuys NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AGJ, de Hullu JA, Oonk MHM. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154:266-275.
16. Woelber L, Griebel LF, Eulenburg C, et al. Role of tumour-free margin distance for loco-regional control in vulvar cancer—a subset analysis of the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie CaRE-1 multicenter study. *Eur J Cancer* 2016;69:180-188.
17. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MP, Aalders JG, Mourits MJ, Van Der Zee AG. Vulvar carcinoma. The price of less radical surgery. *Cancer* 2002;95:2331-8.
18. Boronow RC, Hickman BT, Reagan MT, Smith RA, Steadham RE. Combined therapy as an alternative to exenteration for locally advanced vulvovaginal cancer. II. Results, complications, and dosimetric and surgical considerations. *Am J Clin Oncol* 1987;10:171-181.
19. Beriwal S, Coon D, Heron DE, et al. Preoperative intensity-modulated radiotherapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 2008;109:291-295.
20. Cunningham MJ, Goyer RP, Gibbons SK, Kredentser DC, Malfetano JH, Keys H. Primary radiation, cisplatin, and 5-fluorouracil for advanced squamous carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 1997;66:258-261.
21. Landoni F, Maneo A, Zanetta G, et al. Concurrent preoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and mitomycin C and radiotherapy (FUMIR) followed by limited surgery in locally advanced and recurrent vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1996;61:321-327.
22. Lupi G, Raspagliesi F, Zucali R, et al. Combined preoperative chemoradiotherapy followed by radical surgery in locally advanced vulvar carcinoma. A pilot study. *Cancer* 1996;77:1472-1478.
23. Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: A gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:529-533.
24. Hacker NF, Berek JS, Juillard GJ, Lagasse LD. Preoperative radiation therapy for locally advanced vulvar cancer. *Cancer* 1984;54:2056-2061.
25. Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, et al. Tailoring the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: Neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: Results from a multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1258-1263.
26. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: Avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006;100:53-57.
27. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: A gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1007-1013.

28. Van der Zee AG, Oonk MH, De Hullu JA, et al. Sentinel node dissection is safe in the treatment of early-stage vulvar cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:884-889.
29. Crosbie EJ, Winter-Roach B, Sengupta P, Sikand KA, Carrington B, Murby B, et al. The accuracy of the sentinel node procedure after excision biopsy in squamous cell carcinoma of the vulva. *Surg Oncol* 2010;19(4):e150-4.
30. Woelber L, Grimm D, Vettorazzi E, Wisotzki C, Trillsch F, Jaenicke F, et al. Secondary sentinel node biopsy after previous excision of the primary tumor in squamous cell carcinoma of the vulva. *Ann Surg Oncol* 2013;20(5):1701-6.
31. Nica A, Covens A, Vicus D, Kupets R, Gien LT. Long term outcomes in patients with sentinel lymph nodes (SLNs) identified by injecting remaining scar after previously excised vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2019;155(1):83-7.
32. Stehman FB, Look KY. Carcinoma of the vulva. *Obstet Gynecol* 2006;107:719-733.

Tratamiento radioterápico

33. Zapardiel I, Iacoponi S, Coronado PJ, et al. Prognostic factors in patients with vulvar cancer: the VULCAN study. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30(9):1285-1291.
34. Nooij LS, van der Slot MA, Dekkers OM, et al. Tumour-free margins in vulvar squamous cell carcinoma: does distance really matter? *Eur J Cancer* 2016;65:139-49.
35. Te Grootenhuys NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AG, de Hullu JA, Oonk MHM. Margin status revisited in vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2019;154(2):266-275.
36. Raimond E, Delorme C, Ouldamer L, et al. Surgical treatment of vulvar cancer: Impact of tumor-free margin distance on recurrence and survival. A multicentre cohort analysis from the francogyn study group. *Eur J Surg Oncol* 2019 Nov;45:2109-2114.
37. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Adcock L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol* 1986;68(6):733-40.
38. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, Tian C, Homesley H. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009;114(3):537-546.
39. Mahner S, Jueckstock J, Hilpert F, Neuser P, Harter P, de Gregorio N, Hasenburger A, Sehoul J, Habermann A, Hillemanns P, Fuerst S, Strauss HG, Baumann K, Thiel F, Mustea A, Meier W, du Bois A, Griebel LF, Woelber L; AGO-CaRE 1 investigators. Adjuvant therapy in lymph node-positive vulvar cancer: the AGO-CaRE-1 study. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(3):dju426.
40. Oonk MHM, Slomovitz B, Baldwin PJW, van Doorn HC, van der Velden J, de Hullu JA, et al. Radiotherapy Versus Inguinofemoral Lymphadenectomy as Treatment for Vulvar Cancer Patients With Micrometastases in the Sentinel Node: Results of GROINSS-V II. *J Clin Oncol* 2021;JCO.21.00006.
41. Maggino T, Landoni F, Sartori E, et al. Patterns of recurrence in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. A multicenter CTF study. *Cancer* 2000;89:116-22.
42. Baiocchi G, Mantoan H, de Brot L, Badigian-Filho L, Kumagai LY, Faloppa CC, et al. How important is the pathological margin distance in vulvar cancer? *Eur J Surg Oncol EISO* 2015;41(12):1653-8.
43. Aragona AM, Soderini AH, Cuneo NA. Defining the concept of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a new perspective based on standardization of criteria and current evidence. *J Gynecol Oncol* 2014;25(4):272-8.
44. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):79-85.
45. Moore DH, Ali S, Koh WJ, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, Homesley HD, Walker JL. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124(3):529-33.
46. Rishi A, Rollins M, Ahmed K, et al. High-dose intensity-modulated chemoradiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma: Outcome and toxicity. *Gynecol Oncol* 2020;156:349-356.
47. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, et al. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:79-85.
48. Montana GS, Thomas GM, Moore DH, et al. Preoperative chemo-radiation for carcinoma of the vulva with N2/N3 nodes: a gynecologic oncology group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48:1007-1013.
49. Moore DH, Ali S, Koh WJ, et al. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124:529-533.
50. Natesan D, Hong JC, Foote J, et al. Primary versus preoperative radiation for locally advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:794-804.

Tratamiento quimioterápico

51. Witteveen PO, Van der Velden J, Vergote I, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 2009;20:1511Y1516.
52. Domingues AP, Mota F, Durao M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20(2):294-8.
53. Han SN, Vergote I, Amant F. Weekly paclitaxel/carboplatin in the treatment of locally advanced, recurrent, or metastatic vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(5):865-8.
54. Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, et al. Tailoring the treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva: neoadjuvant chemotherapy followed by radical surgery: results from a multicenter study. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22(7):1258-63.
55. Raspagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, et al. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* 2014;25(1):22-9.
56. Amant F, Nooij L, Annibaldi D, et al. Brief report on 3-Weekly paclitaxel carboplatin efficacy in locally advanced or metastatic squamous vulvar cancer. *Gynecol Obstet Invest* 2018;83(6):620-6.
57. Forner DM, Mallmann P. Neoadjuvant and definitive chemotherapy or chemoradiation for stage III and IV vulvar cancer: a pooled Reanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;212:115-8.
58. Shylasree TS, Bryant A, Howells RE. Chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 201;(4):CD003752.
59. Van Doorn HC, Ansink A, Verhaar-Langereis M, Stalpers L. Neoadjuvant chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD003752.
60. Gill BS, Bernard ME, Lin JF, et al. Impact of adjuvant chemotherapy with radiation for node-positive vulvar cancer: a National Cancer Data Base (NCDB) analysis. *Gynecol Oncol* 2015;137(3):365-72.
61. Gerszten K, Selvaraj RN, Kelley J, Faul C. Preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2005;99:640-644.
62. Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, et al. The role of chemo- radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2011;34:22-26.
63. Horowitz NS, Olawaiye AB, Borger DR, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012;127(1):141-6.
64. Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 2009;20(9):1511-6.
65. Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009;77:281-284.
66. Rosen VM, Guerra I, McCormack M, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan- Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2017;27:1237-1246.
67. MacLean AB, Reid WM, Rolfe KJ, Gammell SJ, Pugh HE, Gatter KC, Wong Te Fong AC, Crow JC, Perrett CW. Role of angiogenesis in benign, premalignant and malignant vulvar lesions. *J Reprod Med* 2000;45(8):609-12.
68. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654-1663.
69. Suzuki K, Nagao S, Shibutani T, Yamamoto K, Jimi T, Yano H, Kitai M, Shiozaki T, Matsuoka K, Yamaguchi S. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154(3):554-557.
70. Kitagawa R, Katsumata N, Shibata T, et al. Paclitaxel Plus Carboplatin Versus Paclitaxel Plus Cisplatin in Metastatic or Recurrent Cervical Cancer: The Open-Label Randomized Phase III Trial JCOG0505. *J Clin Oncol* 2015;33:2129-2135.
71. Lorusso D, Petrelli F, Coiu A, et al. A systematic review comparing cisplatin and carboplatin plus paclitaxel-based chemotherapy for recurrent or metastatic cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:117-123.
72. Hecking T, Thiesler T, Schiller C, et al. Tumoral PD-L1 expression defines a subgroup of poor-prognosis vulvar carcinomas with non-viral etiology. *Oncotarget* 2017;8:92890-92903.
73. Howitt BE, Sun HH, Roemer MG, et al. Genetic Basis for PD-L1 Expression in Squamous Cell Carcinomas of the Cervix and Vulva. *JAMA Oncol* 2016;2:518-522.
74. Chung HC, Ros W, Delord JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in previously treated advanced cervical cancer: results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019;37:1470-1478.

75. Marabelle A, Fakih M, Lopez J, Shah M, Shapira-Frommer R, Nakagawa K, et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1353-1365.
76. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
77. Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: Results From the Phase I/II CheckMate 358 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2825-2834.
78. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, et al. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:79-85.
79. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *Lancet* 2017;390:1654-1663.
80. Kazuhiro Suzuki K, Shoji Nagao S, Takashi Shibutani T, et al. Phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and bevacizumab for advanced or recurrent cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2019;154:554-557.
81. Hecking T, Thiesler T, Schiller C, et al. Tumoral PD-L1 expression defines a subgroup of poor-prognosis vulvar carcinomas with non-viral etiology. *Oncotarget* 2017;8:92890-92903.
82. Howitt BE, Sun HH, Roemer MG, et al. Genetic basis for PD-L1 expression in squamous cell carcinomas of the cervix and vulva. *JAMA Oncol* 2016;2:518-522.
83. Naumann RW, Hollebecque A, Meyer T, et al. Safety and efficacy of nivolumab monotherapy in recurrent or metastatic cervical, vaginal, or vulvar carcinoma: results from the phase i/ii checkmate 358 trial. *J Clin Oncol* 2019;37:2825-2834.
84. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1856-1867.
96. Kunos CA, Brindle J, et al. Phase II clinical trial of robotic stereotactic body radiosurgery for metastatic gynecologic malignancies. *Front Oncol* 2012;2:181.
97. Yegya-Raman N, Cao C.D, Hathout L, Girda E, et al. Stereotactic body radiation therapy for oligometastatic gynecologic malignancies: A systematic review. *Gynecologic Oncology* 159 (2020) 573-580.

ANEXOS

Anexo I. Evaluación geriátrica y cribado de fragilidad prequirúrgico en pacientes con cáncer ginecológico

98. Rodin MB, Mohile SG. A practical approach to geriatric assessment in oncology. *J Clin Oncol* 2007;25:1936-44.
99. Dent E, Morley JE, Cruz-Jentoft AJ, Woodhouse L, Rodríguez-Mañas L, et al. Physical Frailty: ICFSR International Clinical Practice Guidelines for Identification and Management. *J Nutr Health Aging* 2019;23(9):771-87.
100. Fried LP, Tangen CM, Walston J, Newman AB, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2001;56(3):M146-56.
101. Balducci L, Extermann M. Management of the frail person with advanced cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000;33(2):143-8.
102. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012;13(10):e437-44.
103. Molina-Garrido MJ, Guillén-Ponce C. Métodos de evaluación de fragilidad en el adulto mayor oncológico. Proyecto ONCOFRÁGIL. *Gac Med Bilbao* 2017;114(3):124-31.
104. Older Adult Oncology. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Guidelines®; Version 1.2020, 02/07/20® 2020; Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/senior.pdf.
105. Cohen HJ. Comprehensive geriatric assessment for patients with cancer. UpToDate®; Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/comprehensive-geriatric-assessment-for-patients-with-cancer>.
106. Alvarez-Nebreda ML, Bentov N, Urman RD, Setia S, Huang JC, Pfeifer K, Bennett K, Ong TD, Richman D, Gollapudi D, Alec Rooke G, Javedan H. Recommendations for Preoperative Management of Frailty from the Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement (SPAQI). *J Clin Anesth* 2018;47:33-42.
107. Cooper L, Abbett SK, Feng A, Bernacki RE, Cooper Z, Urman RD, Frain LN, Edwards AF, Blitz JD, Javedan H, Bader AM. Launching a Geriatric Surgery Center: Recommendations from the Society for Perioperative Assessment and Quality Improvement. *J Am Geriatr Soc* 2020;68(9):1941-1946.
108. Kenig J, Zychiewicz B, Olszewska U, Richter P. Screening for frailty among older patients with cancer that qualify for abdominal surgery. *J Geriatr Oncol* 2015;6(1):52-9.
109. Poh AWY, Teo SP. Utility of Frailty Screening Tools in Older Surgical Patients. *Ann Geriatr Med Res* 2020;24(2):75-82.
110. Subramaniam S, Aalberg JJ, Soriano RP, Divino CM. The 5-Factor Modified Frailty Index in the Geriatric Surgical Population. *Am Surg* 2021;87(9):1420-1425.

Anexo II. Consideraciones generales en la reconstrucción vulvo-vaginal

111. Lee PK, Choi MS, Ahn ST, et al. Gluteal fold V-Y advancement flap for vulvar and vaginal reconstruction: a new flap. *Plast Reconstr Surg*. 2006;118:401-406.
112. Rami W Radwan, Alethea M Tang, Rhiannon L Harries, Eleanor G Davies, Peter Drew, Martyn D Evans. Vertical rectus abdominal flap (VRAM) for perineal reconstruction following pelvic surgery: a systematic review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2021 Mar;74(3):523-529.
113. Bai-rong Fang, Hurbungs Ameet, Xiao-fang Li, Qing Lu, Xian-cheng Wang, Ang Zeng, Qun Qiao. Pedicled thinned deep inferior epigastric artery perforator flap for perineal reconstruction: a preliminary report. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2011;64:1627-1634.
114. Giraldo F, Solano A, Mora MJ, Abehsera M, González C, Rus JA. The Málaga flap for vaginoplasty in the Mayer-Rokitansky-Kuster-Hauser syndrome: experience and early-term results. *Plast Reconstr Surg* 1996;98(2):305-12.
115. Kaartinen IS, Vuento MH, Hyöty MK, Kallio J, Kuokkanen HO. Reconstruction of the pelvic floor and the vagina after total pelvic exenteration using the transverse musculocutaneous gracilis flap. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015;68(1):93-7.

SEGUIMIENTO

85. Elit L, Reade CJ. Recommendations for follow-up care for gynecologic cancer survivors. *Obstet Gynecol* 2015;126:1207-1214.

TRATAMIENTO DE LAS RECIDIVAS

86. Woelber L, Eulenburg C, Kosse J, Neuser P, Heiss C, Hantschmann P, et al; AGO-CaRE 1 investigators. Predicting the course of disease in recurrent vulvar cancer - A subset analysis of the AGO-CaRE-1 study. *Gynecol Oncol* 2019;154(3):571-576.
87. Lalisca C, Gadducci L, Montrone S, et al. Radiotherapy as Definitive Treatment of Patients with Primary Vulvar Carcinoma Unfit for Surgery and with Recurrent Vulvar Carcinoma After Primary Radical Surgery: Results of a Retrospective Single-center Study. *Anticancer Res* 2016;36(1):387-91.
88. Mahantshetty U, Naga P, Engineer R et al. Clinical outcome of high dose rate interstitial brachytherapy in vulvar cancer: A single institutional experience. *Brachytherapy* Jan-Feb 2017;16(1):153-160.
89. Kellas-Słęczka S, Białas B, Fijałkowski M, Wojcieszek P, Szlag M, Cholewka A, Słęczka M, Kołosza Z. Interstitial high-dose-rate brachytherapy in locally advanced and recurrent vulvar cancer. *J Contemp Brachytherapy*. 2016;8(1):32-40.
90. Tom MC, Joshi N, Vicini F, et al. The American Brachytherapy Society consensus statement on intraoperative radiation therapy. *Brachytherapy* 2019;18:242-257.
91. Pohar S, Hoffstetter S, Peiffert D, Luporsi E, Pernot M. Effectiveness of brachytherapy in treating carcinoma of the vulva? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1455-60.
92. Castelnau-Marchand P, Escande A, Mazon R, Bentivegna E, Cavalcanti A, Gouy S, Baratiny C, Maroun P, Morice P, Haie-Meder C, Chargari C. Brachytherapy as part of the conservative treatment for primary and recurrent vulvar carcinoma. *Brachytherapy* 2017;16:518-525.
93. Lancellotta V, Macchia G, Garganese G, Fionda B, Fragomeni SM, D'Aviero A, Casà C, Gui B, Gentileschi S, Corrado G, Inzani F, Roviroso A, Morganti AG, Gambacorta MA, Tagliaferri L. The role of brachytherapy (interventional radiotherapy) for primary and/or recurrent vulvar cancer: a Gemelli Vul.Can multidisciplinary team systematic review. *Clin Transl Oncol* 2021;23(8):1611-1619.
94. Zhang T.W, Palma D, DSouza D, Velker V, et al. Stereotactic ablative radiotherapy for recurrent or metastatic gynecological cancer: extending lives? *Curr. Treat. Opinions in Oncol* 2020; 21:58
95. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393(10185):2051-2058.

Anexo III. Técnica de tratamiento Radioterápico

116. Gaffney DK, King B, Viswanathan AN, Barkati M, Beriwal S, Eifel P, et al. Consensus Recommendations for Radiation Therapy Contouring and Treatment of Vulvar Carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;95(4):1191-200.
117. Lancellotta V, Macchia G, Garganese G, Fionda B, Fragomeni SM, D'Aviero A, Casà C, Gui B, Gentileschi S, Corrado G, Inzani F, Roviroso A, Morganti AG, Gambacorta MA, Tagliaferri L. The role of brachytherapy (interventional radiotherapy) for primary and/or recurrent vulvar cancer: a Gemelli Vul.Can multidisciplinary team systematic review. *Clin Transl Oncol* 2021;23(8):1611-1619.
118. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, Gallup DG, Olt G. Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42(1):79-85.
119. Moore DH, Ali S, Koh WJ, Michael H, Barnes MN, McCourt CK, Homesley HD, Walker JL. A phase II trial of radiation therapy and weekly cisplatin chemotherapy for the treatment of locally-advanced squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *Gynecol Oncol* 2012;124(3):529-33.
120. Beriwal S, Shukla G, Shinde A, Heron DE, Kelley JL, Edwards RP, Sukumvanich P, Richards S, Olawaiye AB, Krivak TC. Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma: analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;85(5):1269-74.
121. Rao YJ, Chundury A, Schwarz JK, Hassanzadeh C, DeWees T, Mullen D, Powell MA, Mutch DG, Grigsby PW. Intensity modulated radiation therapy for squamous cell carcinoma of the vulva: Treatment technique and outcomes. *Adv Radiat Oncol* 2017;2(2):148-158.
122. Tan Mbbs Mrcp Frcr Md LT, Tanderup PhD K, Kirisits PhD C, de Leeuw PhD A, Nout Md PhD R, Duke Mbbs Frcr S, et al. Image-guided Adaptive Radiotherapy in Cervical Cancer. *Semin Radiat Oncol* 2019;29(3):284-298
123. Kellas-Slecicka S, Bialas B, Fijałkowski M, et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy in locally advanced and recurrent vulvar cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8:32-40.
124. Laliscia C, Gadducci L, Montrone S, et al. Radiotherapy as Definitive Treatment of Patients with Primary Vulvar Carcinoma Unfit for Surgery and with Recurrent Vulvar Carcinoma After Primary Radical Surgery: Results of a Retrospective Single-center Study. *Anticancer Res* 2016;36:387-91.
125. Mahantshetty U, Naga P, Engineer R, et al. Clinical outcome of high dose rate interstitial brachytherapy in vulvar cancer: A single institutional experience. *Brachytherapy* 2017;16:153-160.
126. Castelnau-Marchand P, Escande A, Mazon R, Bentivegna E, Cavalcanti A, Gouy S, Baratiny C, Maroun P, Morice P, Haie-Meder C, Chargari C. Brachytherapy as part of the conservative treatment for primary and recurrent vulvar carcinoma. *Brachytherapy* 2017;16(3):518-525.
127. Pohar S, Hoffstetter S, Peiffert D, Luporsi E, Pernot M. Effectiveness of brachytherapy in treating carcinoma of the vulva? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32:1455-60.
128. Kellas-Slecicka S, Bialas B, Fijałkowski M, et al. Interstitial high-dose-rate brachytherapy in locally advanced and recurrent vulvar cancer. *J Contemp Brachytherapy* 2016;8(1):32-40.