

CÁNCER DE VULVA. ESTADIOS AVANZADOS

1.Estadio III por Estadificación quirúrgica. Tratamiento adyuvante.

Este estadio puede incluir tumores de cualquier tamaño pasibles de exéresis, hemi/ o Vulvectomía radicales, pacientes a quienes se les ha realizado también la técnica de ganglio centinela y/o linfadenectomía con ganglios que resultan metastásicos y es necesario evaluar un tratamiento adyuvante.

Las consideraciones a tener en cuenta en este estadio son la cantidad total de ganglios extirpados, ya que algunos autores la vinculan con mejor sobrevida (Courtney-Brooks, 2010) y la definición de factores ganglionares de mal pronóstico evolutivo tales como número de ganglios metastásicos, tamaño intraganglionar de la metástasis y el compromiso extraganglionar, cuya combinación escalona tres categorías. En todos estos casos es necesario irradiar ambas regiones inguinales.

Sin embargo, como se ha comprobado en diferentes estudios (Oonk et al. 2010), la presencia de una sola metástasis ganglionar intracapsular no influye negativamente en las cifras de sobrevida que son similares a las de pacientes con ganglios negativos. Tampoco cambian con el agregado de radioterapia, por lo que constituiría una excepción a la indicación sistemática de tratamiento radiante complementario.

Un 20-30% de pacientes con ganglios inguinales positivos tiene compromiso ganglionar pelviano, aunque no hay referencias consistentes de metástasis pelvianas en casos con ganglios

inguinales negativos. Por lo tanto, la irradiación inguinal bilateral complementaria debe incluir siempre un campo pelviano.

En síntesis, el *status nodal* es un importante determinante de adyuvancia.

- El compromiso metastásico evidente en la evaluación del ganglio centinela o en la linfadenectomía es indicación de tratamiento adyuvante.

- Con 1 solo ganglio comprometido sin invasión extracapsular: no es necesario tratamiento radiante complementario. Estas pacientes presentan una sobrevida igual a aquellas sin metástasis ganglionares.

- Con 2 o más ganglios metastásicos o 1 con invasión extracapsular: se indica radioterapia externa en regiones inguinales y pelvis con una dosis total de 50 Gys y un fraccionamiento diario de 180 cgys.

- Cuando hay compromiso del ganglio centinela, la terapia adyuvante incluye RT con o sin quimioterapia concurrente, habiendo completado previamente la linfadenectomía (En continua revisión GROINS VII, GROINS VIII). Si la linfadenectomía es positiva se debe realizar EBRT con o sin quimioterapia. La quimio radiación es fuertemente recomendada en pacientes con ≥ 2 o más ganglios positivos en la linfadenectomía.

- A nivel vulvar, al momento de decidir la adyuvancia, tener en cuenta los factores de riesgo como la invasión vásculo-linfática, márgenes positivos o próximos, tamaño tumoral, profundidad de invasión y/o patrón de invasión difuso.

La observación es una posibilidad cuando los factores de riesgo adicionales no están presentes. Si los márgenes son positivos, debe considerarse la re-exéresis. En los pacientes con persistencia de

márgenes positivos luego de la re-escisión o no candidatos a la misma, tiene indicación de EBRT.

RT posoperatoria a vulva para margen +, margen <8 mm, LVSI o lesiones > 5 mm de profundidad.

RT posoperatoria a los ganglios inguinales y pélvicos para > 1 LN +, o ECE ganglionar

Dosis Prescripción

Adyuvancia vulva

Margen > 5 mm	45 – 50 gy
Margen 2-5 mm	50- 54 gy
Margen <2 mm	54 – 56 gy
Margen+	>60 gy

Adyuvancia ganglios

Enfermedad microscópica, sin ECE	45-50 gy
Enfermedad macroscópica sin ECE	50-56 gy
ECE	60-66 gy
Enfermedad residual	60-70 gy

Técnica: IMRT / VMAT, para reducir la dosis a la pelvis central, recto, vejiga, intestino delgado. Se sugiere técnica de IGRT para escalamiento de dosis

--Volúmenes a delimitar

* Tratamiento adyuvante:

Para márgenes estrechos / positivos: vulva y lecho tumoral con al menos 2 cm de vagina proximal al lecho operatorio.

Para ganglios positivos: ganglios inguino-femoral y pélvico * ± ganglios linfáticos para-aórticos si esta indicados.

*Para los ganglios linfáticos inguinales negativos, debe extenderse el CTVN hasta la parte inferior de la articulación sacro-ilíaca (SI) o la bifurcación de la ilíaca común; para los ganglios linfáticos inguinales positivos, pero con ganglios linfáticos pélvicos negativos, debe extenderse hasta la articulación SI media; para los ganglios linfáticos pélvicos positivos, el borde del campo superior es la bifurcación aórtica. Para los pacientes con ganglios ilíacos comunes, se pueden tratar los ganglios para-aórticos bajos.

Si se considera la RT definitiva para pacientes con ganglios para-aórticos positivos, se debe tratar todo el CTV ganglionar para-aórtico.

2. Manejo de los tumores vulvares localmente avanzados

A. Tratamiento primario

Se refiere a los tumores con infiltración de estructuras vecinas (uretra, vagina y / ano) donde, la histórica cirugía de excentración pelviana era la única posibilidad de tratamiento. Teniendo en cuenta la pérdida de la función de órganos y pobre calidad de vida, el tratamiento quimio-radiante surge como una necesidad para evitar las altas tasas de complicaciones post operatorias, reducir la mortalidad y el alto impacto en la imagen corporal y la salud psicosexual.

Basados en la experiencia de tumores de cérvix y de ano, existen estudios con pequeñas cohortes de pacientes que demostraron altas tasas de respuesta clínica (>60%) e incluso respuesta completa patológica (≥ 50%). La quimio radioterapia, posibilita la resección de

la enfermedad residual o en ciertos casos se posiciona como tratamiento definitivo.

Es importante aclarar que la quimioterapia debe ser asociada a la radioterapia en forma concurrente, ya que resulta en mayores tasas de sobrevida libre de progresión y de sobrevida global, incluso en pacientes mayores a 75 años.

El estudio GOG 101 demostró la necesidad de cirugías menos radicales en pacientes con tumores T3 y evitó la exenteración en tumores T4 con la asociación quimioterapia- radioterapia. Solo el 3% tuvo enfermedad residual irreseccable. La preservación de la continencia urinaria y/o gastrointestinal fue posible en el 96% de los pacientes.

El estudio GOG 205 demuestra excelentes tasas de respuesta con el Cisplatino como agente simple. En otros estudios posteriores, las tasas de respuesta patológica han alcanzado el 78%.

La combinación más utilizada para radiosensibilización es cisplatino/5- FU, pero también se incluye 5-FU/mitomicina C (Tratamiento quimio radiante concurrente: adaptado del esquema de Nigro para carcinoma del canal anal) o bien un agente simple. Este tratamiento se indica a todas las pacientes con tumores localmente avanzados o recidivados mayores de 5 cm. o de cualquier tamaño que por su localización no permita obtener margen de tejido sano sin comprometer órganos vecinos en la resección quirúrgica (Cirugía exenterativa).

Esquema de Tratamiento Quimio-radiante concurrente

Mitomycin C: única infusión IV el día 1º + 5-Fluoruracilo: en infusión IV continua días 1º al 4º. Este esquema se repite cada 21 días, dos ciclos en total. Simultáneamente con el 1er. ciclo se inicia **terapia radiante: 50 Gy con un fraccionamiento diario de 180cGy.** En algunos casos de persistencia tumoral se puede agregar una dosis de 20 a 25 Gy.

En los últimos 10 años, con las nuevas técnicas radiantes surgen estudios que aplican IMRT + QMT (esquemas simples o combinados), sometiendo al tejido tumoral a mayor dosis radiante con óptimos resultados en tasas de respuesta completa patológica y sobrevida global y mínima toxicidad tanto aguda como crónica.

Evaluación de respuesta: Las pacientes con respuesta clínica completa son sometidas a múltiples biopsias. Si las biopsias son negativas, permanecen en control sin ningún tipo de cirugía. Con persistencia macroscópica o enfermedad microscópica, se efectúa una cirugía radical localizada y siempre con preservación de órganos vecinos. En pacientes sin respuesta se evalúa la cirugía excenterativa.

3. Tratamiento del Cáncer de vulva metastásico

Esta categoría se aplica a tumores que presentan:

Compromiso local con invasión de uretra superior, mucosa vesical, vagina (tercio medio y superior), mucosa rectal y/o fijación

al plano óseo pelviano, y/o compromiso regional con ganglios fijos o ulcerados (Estadío IVA).

Extensión a distancia incluyendo ganglios pelvianos (Estadío IVB).

Se trata en general de tumores muy voluminosos que involucran estructuras adyacentes (uretra, vagina, ano) y que obligarían a efectuar una exenteración anterior o posterior para lograr márgenes oncológicos. Como alternativa a dicho procedimiento mutilante, en el Instituto de Oncología Angel Roffo a partir de 1993, indicamos un esquema de tratamiento quimio radiante concurrente (Esquema de Nigro), inicialmente bajo protocolo y luego, en función de los excelentes resultados obtenidos, como pauta terapéutica. Previamente deberá determinarse el estado ganglionar por su valor pronóstico: con ganglios palpables mediante estudio citológico por punción, con ganglios no palpables debería realizarse un vaciamiento bilateral diagnóstico.

En caso de compromiso inguinal con ganglios ulcerados, al tratamiento del tumor vulvar según sus características, es aconsejable realizar una linfadenectomía de toilette previa a la Radioterapia inguinal y pelviana.

Los datos sobre tratamiento sistémico son muy limitados. Las opciones para las metástasis extrapelvianas incluyen radioterapia externa pelviana (EBRT por sus siglas en inglés) para el control locorregional y sintomático y/o quimioterapia. Los cuidados paliativos en esta etapa también son una opción. Los agentes recomendados para la enfermedad metastásica/recurrente incluye cisplatino/paclitaxel, carboplatino /paclitaxel, cisplatino/vinorelbine (categoría2B), estos mismos agentes pueden utilizarse como monoterapia.

Vigilancia

El mayor riesgo de recurrencia ocurre dentro de los 5 años desde el diagnóstico. La actualización de la historia clínica, la citología cérvico /vaginal y el examen físico ginecológico está recomendado cada 3 a 6 meses por 2 años, cada 6 a 12 meses por otros 3 a 5 años y luego anualmente. Pacientes con factores de alto riesgo deben ser evaluadas cada 3 meses los primeros 2 años, comparados con los de bajo riesgo. Tener en cuenta que la disfunción sexual y las secuelas anatómicas son frecuentes.

Tratamiento de la enfermedad recurrente

El 37% de los casos de los carcinomas escamosos de vulva desarrolla recurrencia; 50% a nivel vulvar, 18,7% inguinal, multicéntrica 14,2%, a distancia 7,9% y 5,7% en pelvis. El abordaje de la recurrencia no tiene un estándar claro. El tratamiento dependerá del sitio y extensión de la enfermedad. La recurrencia aislada única puede ser tratada con escisión local y la RT con o sin quimioterapia provee mejoría de la SLE en varios estudios. Si la recurrencia es limitada a la vulva con ganglios clínicamente negativos y el paciente no recibió previamente RT, se recomienda cirugía y tratamiento radiante. La cirugía incluye la linfadenectomía uni o bilateral si no fue realizada previamente. La exenteración pelviana está indicada en casos selectivos de recurrencias centrales. La terapia adicional está supeditada al estado de los márgenes y el compromiso ganglionar. Cuando la resección quirúrgica de la recurrencia no puede llevarse a cabo, la EBRT con o sin braquiterapia

y/o quimioterapia concurrente, es una opción válida. El tratamiento de la recurrencia a distancia tiene consideraciones semejantes a la enfermedad metastásica.

Sobrevida

Los índices de sobrevida están directamente relacionados con la extensión de la enfermedad en el momento que se realiza el tratamiento. Hacker informa una sobrevida global a los 5 años del 95% en el estadio I y del 90% en el estadio II. Tomando en cuenta el status ganglionar, la sobrevida a los 5 años es del 95% con ganglios negativos y del 57% con más de dos ganglios positivos. En nuestra serie del IOAHR sobre 62 pacientes evaluables, la sobrevida actuarial global a 5 años fue del 60,5%. Analizando solamente el factor ganglionar, la sobrevida a 5 años con ganglios negativos fue del 80% y con un solo ganglio positivo del 74,5%, mientras que con 2 o más ganglios metastásicos la sobrevida no supera el 7%. Comparando entre si los dos primeros valores no encontramos diferencias significativas en términos de sobrevida, por lo cual consideramos que los casos con un solo ganglio comprometido deberían ser excluidos del estadio III.

Otros tumores malignos de la vulva

Carcinoma verrugoso de Ackerman

Es considerado como una variedad especial de carcinoma epidermoide y fue descrito por primera vez en 1948 para lesiones de la cavidad oral. En su localización vulvar constituye también un

tumor de muy lenta evolución, con crecimiento destructivo local y buen pronóstico, siendo excepcional su diseminación ganglionar. Considerado clásicamente como un carcinoma intraepitelial, actualmente se acepta que puede tener infiltración superficial del estroma y que con su característico patrón de crecimiento expansivo de la interfase dermo – tumoral, avanza destruyendo las estructuras vulvares pudiendo llegar inclusive hasta el plano óseo. El diagnóstico del carcinoma verrugoso vulvar, que se presenta bajo la forma de extensas lesiones vegetantes que comprometen importantes sectores de la vulva, requiere de un exhaustivo estudio histopatológico del total de la lesión y con especial atención a sus estratos basales para asegurar el diagnóstico diferencial con el condiloma acuminado por un lado, y con el carcinoma epidermoide bien diferenciado infiltrante por el otro, o bien descartar su asociación.

Tratamiento

La terapéutica quirúrgica es la única adecuada, siendo de elección la exéresis radical local siempre que su tamaño y ubicación permitan buen margen de seguridad; caso contrario se debe practicar la vulvectomy radical. No corresponde efectuar la linfadenectomía regional (la diseminación ganglionar es muy poco frecuente). El tratamiento radiante está contraindicado ya que es ineficaz y puede inducir transformaciones anaplásicas.

Enfermedad de Paget

Es muy poco frecuente en la vulva. Se asocia con prurito y lesiones vulvares eritematosas alternadas con zonas blanquecinas sobreelevadas y focos de excoriaciones, que pueden extenderse a la uretra o al canal anal. La palpación es importante porque los cambios vulvares pueden ser superficiales, pero se debe descartar el adenocarcinoma subyacente que, en general, se hace evidente a causa del grosor y del efecto tumoral debajo de las alteraciones epiteliales. Por este último motivo siempre deben hacerse biopsias de las lesiones en toda su extensión, tanto superficiales como en la profundidad. Sin embargo, a diferencia de la enfermedad de Paget de la mama que frecuentemente se asocia con carcinoma ductal subyacente, sólo 10-12% de las pacientes presentan enfermedad de Paget vulvar invasiva y 4-8% un adenocarcinoma concomitante de las glándulas apócrinas. Asimismo, pueden coexistir en algunos casos adenocarcinomas de colon (78%) y de otras localizaciones como mama, cérvix, uretra, glándula de Bartolino y piel (25%) El hallazgo histológico típico es una epidermis engrosada, a menudo acantósica, células grandes con citoplasma claro granular; frecuentemente una sola capa de células pavimentosas separa las células de Paget de la epidermis, pero las células neoplásicas pueden estar en contacto directamente con la dermis. La inmunohistoquímica es definitoria para asegurar el diagnóstico. La presencia de alteraciones epiteliales con células de Paget puede exceder el límite de la lesión macroscópica siendo responsable de un alto porcentaje de recidivas (43%)

Es importante recalcar la necesidad de solicitar estudios complementarios guiados al diagnóstico de dos entidades

frecuentemente asociadas al Paget, tales como el cáncer mamario y de colon. Por lo tanto, debería ser de rutina solicitar mamografía y videocolonoscopía en todas las pacientes con diagnóstico de enfermedad de Paget vulvar.

Tratamiento

Sin la presencia de un adenocarcinoma subyacente es una verdadera neoplasia intraepitelial y el desafío es eliminar totalmente la lesión, que a veces no es totalmente visible, con un margen superior a los 2 cm y con la menor exéresis cutánea posible. En caso de enfermedad muy extendida habrá que efectuar una vulvectomía simple. Tratamientos alternativos usados en la actualidad son el imiquimod y la vaporización con láser.

Con la presencia de un adenocarcinoma subyacente debe ser tratada como una enfermedad maligna invasora y tratada como tal.

Melanoma

El melanoma de la vulva es raro, solo representa el 5% de todos los tumores vulvares, pero es el más frecuente luego de los epidermoides. A diferencia del melanoma cutáneo que está en franco aumento la incidencia del vulvar se muestra estable. Si bien puede aparecer a cualquier edad, su máxima incidencia se observa entre los 50 y 70 años y menos de un tercio de las enfermas son premenopáusicas. Ocurre más comúnmente en mujeres de raza blanca y las localizaciones más comunes son el clítoris, labio mayor y labio menor.

Se reconocen tres tipos principales de melanomas: nodular, de extensión superficial y acrolentiginoso. En la localización vulvar, la forma más frecuente es la extensiva superficial (45 a 75 %) aunque la nodular tiene peor pronóstico. Los melanomas nodulares suelen ser pigmentados, sobre elevados y ulcerados; cuando son histológicamente amelanocíticos se los puede diagnosticar equivocadamente como cánceres indiferenciados de células pavimentosas, y en estos casos la inmunopatología es de utilidad. El pronóstico está en relación con la ubicación (los centrales tendrían peor evolución que los laterales), el tamaño tumoral, la profundidad de invasión, presencia de ulceración e invasión ganglionar. Se utilizan la clasificación de Clark, que considera 5 niveles y mide el nivel de invasión de la dermis hasta el tejido subcutáneo, y el índice de Breslow que mide el mayor grosor de la porción invasora desde < 0,85 mm hasta > 4 mm. Como en la vulva la zona de transición cutáneo-mucosa no está bien definida, Chung propuso una combinación de ambas clasificaciones, otorgándole a cada nivel de Clark otros valores de profundidad de Breslow. Actualmente se utiliza el sistema de microestadificación de la American Joint Committee para el melanoma de piel, considerado por el GOG (Grupo Oncológico Ginecológico de EE.UU.) en un estudio prospectivo, como el mejor predictor de pronóstico y período libre de enfermedad (combina: Clark, Breslow, invasión vascular, ulceración).

Tratamiento

Debe efectuarse una exéresis radical local siempre que el tamaño tumoral permita un buen margen de seguridad quirúrgico. Con tumores que no cumplan el requisito anterior se indicará una

vulvectomy radical, con una linfadenectomía si hay ganglios clínicamente sospechosos. Si la palpación es negativa, la investigación ganglionar se hará con la técnica del ganglio centinela mediante coloración (Isosulfan Blue) y marcación con coloide radioactivo (Tc 99). Se prefiere una biopsia diferida con inmunohistoquímica y si es positiva se completará la linfadenectomía inguinofemoral en un segundo tiempo.

Sarcoma

El sarcoma de localización vulvar es sumamente raro, y aún en grandes centros oncológicos la experiencia es limitada. El grado histológico parece ser el factor pronóstico más importante. El rhabdomyosarcoma indiferenciado tiene muy mala evolución dado su rápido crecimiento y su tendencia a metastatizar rápidamente. El leiomyosarcoma bien diferenciado crece lentamente y las recidivas son tardías.

Tratamiento

Los tumores pequeños y de bajo grado de malignidad pueden ser tratados con una exéresis radical local amplia, pero con estricto seguimiento dadas las posibilidades de recidivas.

Los tumores más voluminosos y de grado de malignidad alto deben ser tratados con vulvectomy radical. La linfadenectomía no está indicada dado que no modifica la aparición de metástasis.

Bibliografía

- Akhtar N., Danesh. Trends in incidence and survival of women with invasive vulvar cancer in the United States and Canada: A population-based study *Gynecologic Oncology* 2014; 134: 314–318.
- Akrivos N, Rodolakis A, Vlachos G, et al. Detection and credibility of sentinel node in vulvar cancer: a single institutional study and short review of literature *Arch Gynecol Obstet* 2011, Dec;284(6):1551-6
- Beriwal S. et al; Preoperative intensity modulated radiation therapy and chemotherapy for locally advanced vulvar carcinoma: analysis of pattern of relapse. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 2013 Apr 1;85(5):1269-74.
- Blecharz P, Reinfuss M, Jakubowicz J, et al. Prognostic factors in patients with primary invasive vaginal carcinoma. *Ginekol Pol.* 2012 Dec;83(12):904-9.
- Burke, T., Levenback, C., Coleman, R., et al. Surgical therapy of T1 and T2 vulvar carcinoma: further experience with radical wide excision and selective inguinal lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.*1995; 97: 215–220.
- Coleman RL, Ali S, Levenback CF, Gold MA et al. Is bilateral lymphadenectomy for midline Squamous carcinoma of the vulva always necessary? An analysis from Gynecol Oncol Group (GOG) 173. *Gynecol Oncol.* 2013 Feb;128(2):155-9.
- Courtney-Brooks, M., Sukumvanich, P., Beriwal, S., et al. Does the number of nodes remove impact survival in vulvar cancer patients with node-negative disease? *Gynecol Oncol.* 2010; 117: 308–311.
- Darragh TM, Colgan TJ, Thomas Cox J et al. Members of the LAST Project WorkGroups The Lower Anogenital Squamous Terminology

Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013 Jan;32(1):76-115.

- De Vita. *Principles and Practice of Oncology – 11th Edition Book*
- Del Pino M, et al; Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013;62(1):161–175
- Di Donato V, Bellati F, Fischetti M, et al. Vaginal cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012 Mar;81(3):286-95.
- Frank SJ, Deavers MT, Jhingran A, et al. Primary adenocarcinoma of the vagina not associated with diethylstilbestrol (DES) exposure. *Gynecol Oncol.* 2007 May;105(2):470-4.
- Francis J. A. et al; Management of Squamous Cell Cancer of the Vulva; *J Obstet Gynaecol Can* 2019;41(1):89–101
- Hacker NF, Eifelb PJ, van der Velden J. Figo cancer report 2012 Cancer of the vagina. *Int J of Gynecology & Obstetrics.* 2012; S97–S99
- Hampl M et al. Effect of human papillomavirus vaccines on vulvar, vaginal, and anal intraepithelial lesions and vulvar cancer. *Obstet Gynecol* 2006;108(6):1361–1368.
- Han S. C. et al; Chemoradiation as primary or adjuvant treatment for locally advanced carcinoma of the vulva; *Int J Radiat Oncol Biol Phys;* 2000 Jul 15;47(5):1235-44.
- Hiniker SM, Roux A, Murphy JD, et al. Primary squamous cell carcinoma of the vagina: prognostic factors, treatment patterns, and outcomes. *Gynecol Oncol.* 2013 Nov;131(2):380-5.

- Homesley, H., Bundy, B., Sedlis, A. and Adcock, L. Radiation therapy versus pelvic node resection for carcinoma of the vulva with positive groin nodes. *Obstet Gynecol.* 1986. 68: 733–740.
 - Jacob Bornstein et al; The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) Terminology of Vulvar Squamous Intraepithelial Lesions; *Obstet Gynecol*; 2016 Feb;127(2):264-8.
 - Jang WI, Wu HG, Ha SW, Kim HJ et al. Definitive radiotherapy for treatment of primary vaginal cancer: effectiveness and prognostic factors. *Gynecol Cancer.* 2012 Mar;22(3):521-7.
- Platta CS, Anderson B, Geye H et al. Adjuvant and definitive radiation therapy for primary carcinoma of the vagina using brachytherapy and external beam radiation therapy. *J Contemp Brachytherapy.* 2013 Jun;5(2):76-82.
- Larsson GL, Helenius G, Andersson S et al. Prognostic impact of human papilloma virus (HPV) genotyping and HPV-16 subtyping in vaginal carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2013 May;129(2):406-11.
 - Lawrie TA, Patel A, Martin-Hirsch PP, et al. A. Sentinel node assessment for diagnosis of growing lymph node involvement in vulval cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 27;6:CD010409.
 - Levenback CF, Ali S, Coleman RL et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2012 Nov 1;30(31):3786-91.
 - Mette T Faber et al; Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva; *Int J Cancer*; 2017 Sep 15;141(6):1161-1169.

- Moore D. H, et al; Preoperative chemoradiation for advanced vulvar cancer: a phase II study of the Gynecologic Oncology Group; *Int J Radiat Oncol Biol Phys*; 1998 Aug 1;42(1):79-85.
- Moore D. H, 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 Mar;124(3):529-33.
- Natesan D. et al. Definitive Chemoradiotherapy for Vulvar Cancer; *Int J Gynecol Cancer*; 2016 Nov;26(9):1699-1705.
- Oonk, M., de Hullu, J. and van der Zee, A. Current controversies in the management of patients with early-stage vulvar cancer. *Curr Op Oncol* 2010; 22: 481–486.
- Oonk MH, Van Hemel BM, Hollema H, et al. Size of sentinel-node metastasis and chances of non-sentinel-node involvement and survival in early stage vulvar cancer: results from GROINSS-V, a multicentre observational study. *Lancet Oncol*. 2010 Jul;11(7):646-52.
- Pecorelli, S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 105: 103–104.
- Rao Y. J. et al. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database; *Gynecol Oncol*; 2017 Sep;146(3):572-579.
- Rishi a. et al; High-dose intensity-modulated chemoradiotherapy in vulvar squamous cell carcinoma: Outcome and toxicity; *Gynecol Oncol*; 2020 Feb;156(2):349-356.

- Robison K, Holman LL, Moore RG. Update on sentinel lymph node evaluation in gynecologic malignancies. *Curr Opin Obstet Gyne* 2011, 23 (1): 8-12
- Shylasree, T., Bryant, A. and Howells, R. Chemoradiation for advanced primary vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev*.2011. 4: CD003752.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer JClin* 2019; 69:7–34
- Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, Kleijnen C, Mens JW. The role of chemoradiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol*. 2011 Feb;34(1):22-6.
- Woelber L, Mahner S, Voelker K et al. Clinicopathological prognostic factors and patterns of recurrence in vulvar cancer. *Anticancer Res*. 2009 Feb;29(2):545-52.
- Woelber L, Trillsch F, Kock L, et al. Management of patients with a vulvar cancer perspective review according to tumour stage. *The Adv Med Oncol*. 2013 May;5(3):183-92.
- Zapardiel I, Iacoponi S, Coronado PJ, et al. *Int J Gynecol Cancer* 2020;30:1285–1291.