



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

Carcinoma escamoso de vulva.
Ana Rosa González Escudero

15/11/2018

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vulva es una entidad cuya incidencia está aumentando en los últimos años. A pesar de no ser uno de los tumores ginecológicos más frecuentes, su relación etiológica con el virus del papiloma (VPH), progresivamente más extendido a nivel mundial, está influyendo en un aumento en la prevalencia del mismo³, así como en una reducción en la edad media de aparición. En este documento, vamos a repasar las características típicas de la enfermedad, así como su diagnóstico y tratamiento.

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer vulvar supone únicamente un 1% del total de tumores que afectan a la mujer, siendo la 4ª causa de cáncer ginecológico (4-5% del total de lesiones malignas del tracto genital femenino)^{1,2}. La incidencia varía del 0.5 al 3 por cada 100.000 mujeres al año.

La edad media de aparición se sitúa en torno a los 63 años, observándose en los últimos años una reducción en la edad de diagnóstico (sobre todo de estadios precoces) a los 45-60 años.

La mortalidad se sitúa en torno a las 500 defunciones anuales por este motivo en España, que llega a ser de hasta 1000 anuales en EEUU. La supervivencia a los 5 años en EEUU es del 72.1%, aunque el pronóstico depende del estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

El carcinoma escamoso de vulva puede presentarse como dos entidades de características clínicas distintas, y cuya posible etiología se encuentra diferenciada:

- Una de ellas aparece en un grupo de pacientes más jóvenes (>55 años), las cuales parecen tener una mayor asociación con el cáncer cervical y vaginal. La etiología propuesta en este tipo de pacientes es la infección persistente por el virus del papiloma humano (VPH) y su incidencia está en aumento. Tienen más tendencia a presentar lesiones multifocales y su lesión precursora es el VIN común (HSIL). En revisiones recientes, la prevalencia de VPH en tejido tumoral vulvar es de un 34% y parece que estas lesiones presentan mayores tasas de supervivencia y de periodo libre de enfermedad, por lo tanto, parecen tener mejor pronóstico que aquellos tumores VPH negativos¹⁴.
- Por otro lado, existe un grupo de incidencia de mayor edad (7^o década) cuya asociación más frecuente es el liquen escleroso o la hiperplasia de células escamosas, en relación a la distrofia vulvar y lesiones dermatológicas crónicas. La incidencia en este grupo se encuentra estable. Su lesión precursora es la VIN tipo diferenciado (VIN).

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

A nivel vulvar encontramos múltiples estructuras anatómicas y cualquiera de ellas puede dar lugar a una lesión tumoral. De esta forma, en la vulva pueden diagnosticarse tumores glandulares y epiteliales, de características benignas y también malignas. El más frecuente es el carcinoma epitelial escamoso, que supone hasta el 90% de las neoplasias vulvares¹, y es en el que nos vamos a centrar en este documento.

Existen varios subtipos histológicos en este grupo de tumores que presentan diferentes etiologías y pueden modificar el pronóstico:

- Queratinizante: Es el más frecuente. Afecta a un grupo de población de edad mayor y no se asocia con las infecciones por VPH, sino más bien a distrofia vulvar.

- No queratinizante
- Basaloide: Más frecuente su aparición en la primera entidad clínica del carcinoma escamoso. Se relaciona con el VPH tipo 16
- Verrucoso: Relacionado con el VPH tipo 6. Es localmente agresivo, aunque rara vez da metástasis.
- Condilomatoso: Se asocia a los VPH 16,18 y 33.
- Queratoacatoma-like: Tumores muy bien diferenciados.
- De células gigantes: Muy agresivo.

PREVENCIÓN

- Primaria: Las infecciones persistentes del VPH, sobre todo del subtipo 16, se han relacionado con la aparición de lesiones intraepiteliales de alto grado vulvares, así como de cáncer escamoso de vulva. De esta manera, la vacunación frente al virus ha mostrado una reducción en la prevalencia de lesiones premalignas no cervicales, entre ellas, las vulvares³.
- Secundaria: No existe evidencia para la realización de un screening para el cáncer vulvar. Se debe hacer una evaluación temprana a aquellas pacientes con lesiones vulvares o síntomas que han sido relacionados con el cáncer de vulva, y un seguimiento estrecho a aquellas diagnosticadas de lesiones intraepiteliales escamosas del tracto genital.
- Terciaria: Consiste en el correcto seguimiento y tratamiento de las pacientes diagnosticadas de lesiones precursoras, como son el liquen escleroso, HSIL o VIN. Para el liquen no existe un tratamiento concreto más que evitar factores de riesgo y el uso de corticoides tópicos. La cirugía en estos casos se reserva para cicatrices amplias que producen alteraciones funcionales. En el caso los VIN y los HSIL, la exéresis quirúrgica con márgenes es el tratamiento más extendido, con posteriormente seguimiento estrecho durante 2-3 años.

CLÍNICA

El síntoma más frecuente, que se presenta en el aproximadamente el 80% de las pacientes, es el prurito. La aparición de una lesión ulcerada o una masa es menos frecuente y suele corresponder a estadios más avanzados de enfermedad. La localización más frecuente de las lesiones suele ser los labios mayores, seguida de la región clitoroidea (que puede alcanzar hasta el 15%) y las áreas vulvoperineal o uretral (6%). Además, en el 10% de los casos puede ser multifocal.

La presencia de adenomegalias puede acompañar a las lesiones vulvares malignas, aunque su ausencia no descarta la presencia de afectación metastásica ganglionar. El drenaje linfático de la vulva es principalmente a la región inguinofemoral y, secundariamente, a las cadenas ilíacas internas y externas. Dependiendo de la localización de la lesión, puede ser uni o bilateral y, en las localizadas en región periclitoroidea, el drenaje puede ser directo a las áreas ilíacas.

DIAGNÓSTICO Y ESTUDIO DE EXTENSIÓN

Para el diagnóstico es importante conocer las características de la enfermedad y considerarla en el estudio diferencial de las lesiones vulvares, pero lo más importante es la confirmación anatomopatológica, por lo que siempre hay que hacer una biopsia.

Una vez confirmado el diagnóstico, es importante establecer la extensión de la enfermedad, lo que nos permitirá crear un plan terapéutico adecuado, así como evaluar el pronóstico. De los factores pronósticos descritos en el cáncer escamoso de vulva, se ha visto que únicamente tiene validez la extensión ganglionar. Por ello, es importante realizar un estudio ganglionar adecuado. Ninguna prueba de imagen prequirúrgica ha demostrado efectividad a la hora de diagnosticar la extensión ganglionar de pequeño tamaño, de hecho, la estadificación clínica no detecta hasta un 30% de ganglios afectados. Ante la sospecha clínica de afectación ganglionar debe llevarse a cabo una punción-aspiración con toma de muestra, que se realizará siempre que existan adenomegalias palpables.

En este contexto, entra en juego la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), como paso intermedio entre la estadificación clínica y la quirúrgica que se asocia a mayor morbilidad (linfadenectomía inguinal). La BSGC está actualmente aceptada para el cáncer de vulva, y debe realizarse según determinadas indicaciones que se desarrollarán más adelante.

Para la valoración de afectación de órganos vecinos y de enfermedad a distancia pueden llevarse a cabo diferentes pruebas de imagen que son las siguientes:

- TC abdomino-pélvico: Indicado siempre en tumores mayores de 20mm o con invasión estromal mayor a 1mm
- RMN: En tumores localmente avanzados
- Estudio torácico (Rx o TC): Ante la sospecha de metástasis
- PET-TC: En tumores localmente avanzados o recurrente, o ante la sospecha de enfermedad metastásica.

ESTADIAJE

Existen diferentes clasificaciones para el estadiaje tumoral. El más extendido es el de la FIGO que tiene correlación con la estadificación TNM, que es el que exponemos a continuación:

- Estadio I: Tumores limitados a vulva y periné:
 - o Estadio IA: Lesiones menores o iguales a 2 cm o con invasión estromal menor o igual a 1 mm (T1N0M0)
 - o Estadio IB: Lesiones mayores a 2 cm o con invasión estromal mayor a 1 mm (T2N0M0)
- Estadio II: Tumores de cualquier tamaño que afecten al 1/3 inferior de vagina, 1/3 inferior de uretra o ano, con ganglios negativos (T3N0M0)
- Estadio III: Cualquier tumor de las características anteriores con afectación de ganglios inguinofemorales:
 - o Estadio IIIA: 1 ganglio metastásico mayor o igual a 5 mm o 1-2 ganglios metastásicos menores a 5 mm (T1-3N1M0)

- Estadio IIIB: 2 o más ganglios mayores o iguales a 5 mm o 3 o más ganglios menores de 5 mm (T1-3N2M0)
- Estadio IIIC: Ganglios afectados con extensión extracapsular (T1-3N3M0)
- Estadio IV: Tumores con extensión local o metástasis a distancia
 - Estadio IVA: Tumor con cualquiera de las siguientes: invasión de mucosa uretral superior, mucosa vaginal superior, mucosa vesical, mucosa rectal o fijo a hueso pélvico; ganglios inguinofemorales fijos o ulcerados (T1-4N4M0)
 - Estadio IVB: Tumor metastásico a distancia, incluyendo ganglios linfáticos pélvicos (T1-4N1-4M1)

TRATAMIENTO

Para un tratamiento óptimo es importante conocer el estadio tumoral, ya que la planificación terapéutica se verá modificada según el mismo ^{imagen1}.

Cirugía

En el tratamiento del cáncer escamoso de vulva, es de primera elección la cirugía siempre que sea posible, ya que, como se ha comentado, nos va a permitir establecer el diagnóstico y la estadificación definitiva, asociando el estudio ganglionar.

Hoy en día se acepta que, siempre que sea posible, la cirugía se realizará con criterio de radicalidad, es decir, con márgenes quirúrgicos de seguridad de, al menos, 10 mm, y en profundidad alcanzando la fascia de músculo, el periostio del hueso o la fascia del diafragma urogenital. No será tratamiento de elección cuando no puedan asegurarse dichos márgenes o cuando implique mutilación (creación de estomas).

Entre las técnicas quirúrgicas posibles encontramos:

- Tumorectomía: Siempre manteniendo el criterio de radicalidad

- Vulvectomía radical: Se indicarán en caso de tumores cuyo tamaño no aseguran márgenes de resección al realizar tumorectomía.
- Exenteración pélvica: Requiere la extirpación de todas las estructuras pélvicas y la creación de derivaciones urológicas y digestivas. No es de elección como ya se ha comentado, únicamente indicada en caso de recurrencias en las que se han agotado todas las posibilidades terapéuticas y siempre que se demuestre la no presencia de metástasis a distancia.

CIRUGÍA INGUINAL

Desde la publicación de los resultados obtenidos en el estudio GROINSS-V (ensayo para la validación del ganglio centinela en el cáncer de vulva), la BSGC es una técnica aceptada y de obligada realización en indicaciones concretas. En este estudio se realizó un seguimiento de 377 pacientes a las que se había realizado la técnica, observándose una recurrencia ganglionar a los 5 años del 2.5% en aquellas con ganglio centinela negativo y una supervivencia a los 10 años del 91%. Concluyen en este estudio que en pacientes con ganglio centinela negativo y enfermedad tumoral en estadios iniciales, la supervivencia a largo plazo es buena y la tasa de recurrencia ganglionar es baja, reduciendo, a su vez, la comorbilidad asociada a la realización de una linfadenectomía inguinal de entrada⁴.

Por tanto, la BSGC nos permite identificar a aquellas pacientes con afectación ganglionar que se beneficiarían de una extirpación ganglionar inguinal. Hoy en día se desconoce el papel de las micrometástasis ganglionares por lo que su presencia se considera como positividad y es indicación de linfadenectomía.

La biopsia selectiva de ganglio centinela está indicada en los siguientes casos:

- Carcinoma escamoso
- Tumores menores de 4 cm.
- Lesiones unifocales
- Exploración clínico-radiológica ganglionar negativa

La linfadenectomía inguinal consiste en la exéresis de todo el paquete ganglionar inguinal y está indicada ante la alta sospecha de afectación

ganglionar o ante la positividad de la BSGC. Tradicionalmente esta técnica se ha realizado de forma sistemática a todas las pacientes diagnosticadas de cáncer de vulva, pero hoy en día gracias a técnicas como la BSGC, podemos evitar la comorbilidad de la técnica a aquellas pacientes en las que se demuestra la ausencia de afectación ganglionar. Se ha estudiado la posibilidad de realización de radioterapia primaria ante la presencia de metástasis ganglionares inguinales en estadios tumorales iniciales en lugar de linfadenectomía pélvica, con el objetivo de reducir la comorbilidad asociada a esta técnica quirúrgica, pero se ha visto que podría relacionarse con un mayor riesgo de recurrencia y descenso de la tasa de supervivencia, por lo que la cirugía sigue siendo de primera elección (siempre que no exista contraindicación) ante la sospecha o confirmación de metástasis inguinales¹³.

Radioterapia

La radioterapia consiste en la irradiación de las estructuras cercanas al tumor con el objetivo de reducir la tasa de recidiva. Se suele utilizar como tratamiento adyuvante a la cirugía, aunque puede ser de primera elección en pacientes que no tienen indicación de cirugía como primer escalón de tratamiento.

Aunque numerosos estudios han demostrado el beneficio del uso de radioterapia adyuvante en pacientes con 2 o más ganglios inguinales positivos, su utilidad en ganglios positivos únicos ha permanecido incierta, incluso se ha cuestionado su papel⁶. Sin embargo, en un estudio publicado en 2015, se observó que las pacientes que recibieron radioterapia adyuvante tras el diagnóstico de ganglios positivos (uno o dos), tenían mejores tasas de supervivencia a los 3 años que aquellas que no la recibieron⁵. En 2018 se ha publicado una revisión en la que se compara la tasa de supervivencia de pacientes con ganglios inguinales únicos que recibieron radioterapia adyuvante con respecto a aquellas que no la recibieron. Se observó una asociación fuerte entre el uso de radioterapia y la supervivencia en mujeres con un único ganglio inguinal positivo¹⁵. Por lo tanto, todas las pacientes con metástasis ganglionares inguinales deberían recibir radioterapia además de la realización de una linfadenectomía inguinal.

La radioterapia adyuvante en estadios más iniciales estaría indicada, de forma absoluta, en aquellos tumores extirpados con márgenes de resección menores a 8 mm¹². Se ha visto que existe una alta tasa de recidiva en pacientes que presentaban bordes quirúrgicos positivos o próximos, y que la administración de radioterapia adyuvante parece reducir el riesgo de recurrencia⁹.

En el cáncer de vulvar suele utilizarse la radioterapia externa, en dosis que se modifican según la indicación (si es tratamiento exclusivo o de forma previa o adyuvante a cirugía) y tamaño del tumor, y debe incluir área vulvar, área inguinal y área pélvica. La braquiterapia se reserva para casos concretos, sobre todo en terapias paliativas, y de forma individualizada, ya que el pronóstico tras su uso sigue siendo pobre, con una alta tasa de fallo¹⁶.

Quimioterapia

Actualmente no se considera un estándar validado dados los efectos secundarios a los que se asocia, aunque podría mejorar las perspectivas quirúrgicas de pacientes con contraindicación inicial de la misma ya que reducen el tamaño tumoral¹¹.

También puede utilizarse de forma radical en pacientes no tributarias a cirugía. De hecho, se ha demostrado que la administración de quimioradioterapia mejora la supervivencia con respecto a la administración única de radioterapia en aquellas pacientes que no son sometidas a cirugía⁷ por irreseccabilidad tumoral y se consiguen altas tasas de respuesta clínica y radiológica completa.

A su vez, en un estudio publicado en 2015, concluyen que en pacientes con metástasis inguinales que reciben radioterapia adyuvante, la adición de quimioterapia al tratamiento adyuvante, reduce significativamente la mortalidad⁸.

De elección es el cisplatino semanal durante 6 semanas. Existen otros tratamientos y pautas en estudio, y en el contexto de ensayos clínicos, que pueden ofrecerse a pacientes con estadios muy avanzados de enfermedad o con recurrencias tras haber agotado todas las opciones terapéuticas disponibles.

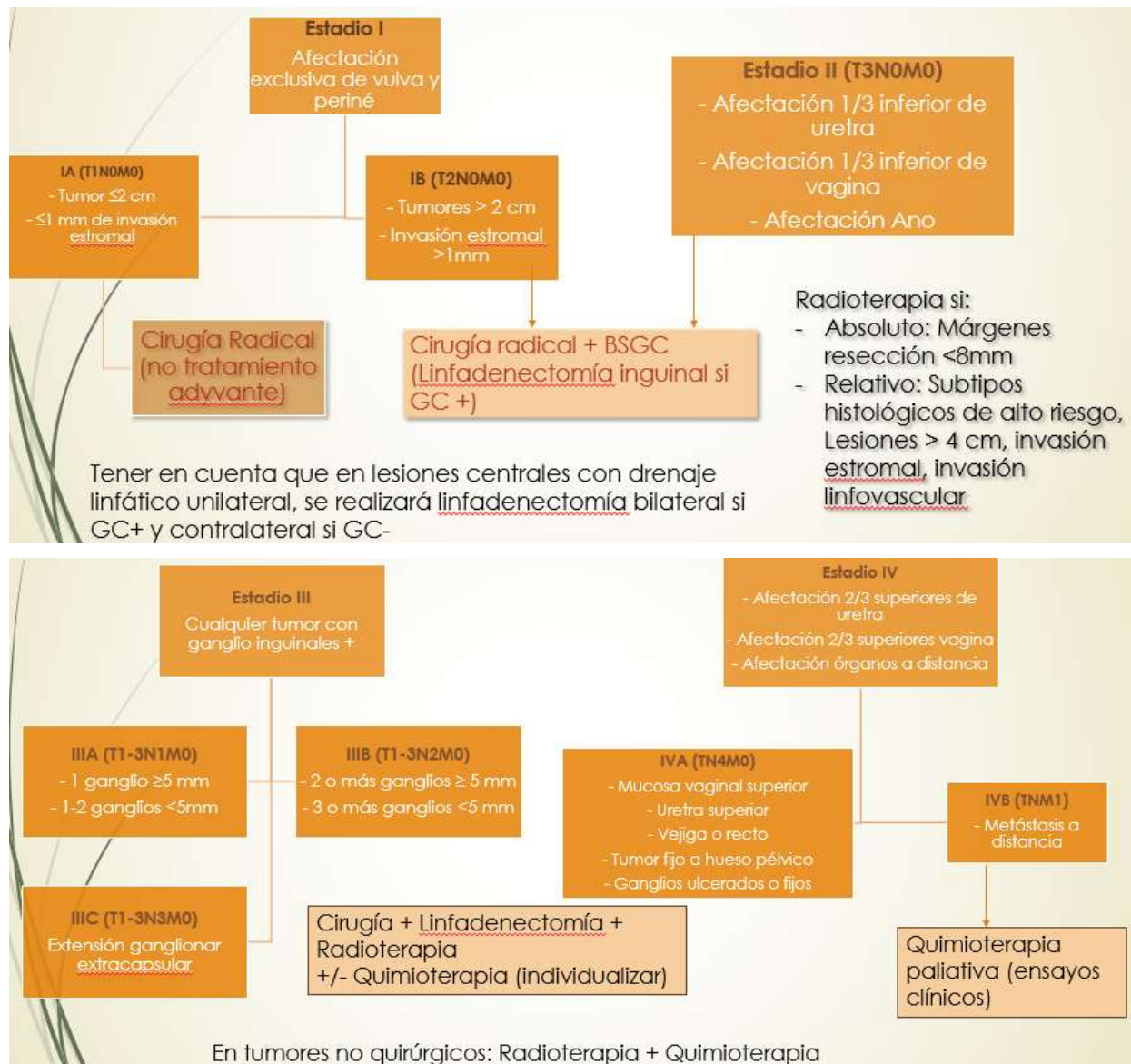


Imagen 1

SEGUIMIENTO Y FACTORES PRONÓSTICOS

La mayoría de recidivas ocurren en los dos primeros años tras el tratamiento inicial, pero hasta el 40% de los carcinomas escamosos de vulva en estadios iniciales recurren a los 10 años⁸, por ello es importante el seguimiento a largo plazo y el conocimiento de los factores pronósticos que nos permitan seleccionar a los pacientes de alto riesgo y desarrollar estrategias para reducir las recurrencias.

Se han descrito múltiples factores de riesgo, entre ellos, los márgenes de resección de tumor primario menores a 8 mm¹², la presencia de liquen

escleroso, las metástasis linfáticas inguinales y características micro y macroscópicas del tumor (grado de diferenciación, tamaño del tumor, focalidad, grado de invasión, localización) y presencia y/o relación con el VPH. Parece que la relevancia pronóstica de todas estas variables para la recidiva local en este tipo de tumores sigue siendo desconocida⁸, y la única aceptada es la extensión ganglionar, como ya se ha comentado.

El seguimiento de estas pacientes se realiza mediante exploraciones físicas que incluyen áreas inguinales y ginecológica y abdominal. La solicitud de pruebas complementarias se realizará ante indicación clínica. La periodicidad del seguimiento depende del estadio tumoral al diagnóstico:

- Estadios iniciales: Seguimiento cada 6 meses durante 2 años, y posteriormente anual
- Estadios avanzados: cada 3 meses durante 2 años, posteriormente cada 6 meses hasta completar 5 años, posteriormente anual.

RECIDIVAS

Las recidivas en el carcinoma de células escamosas de vulva ocurren entre el 12 y el 37% de las pacientes. Como ya se ha comentado, hasta el 80% de las recurrencias ocurren en los 2 primeros años y estas pacientes tendrían peor pronóstico que aquellas que mantienen un periodo mayor libre de enfermedad¹⁷.

El tratamiento de las recidivas va a depender del estadio tumoral en el momento diagnóstico primero y, por tanto, el tratamiento realizado previamente, y también de la localización de la recidiva.

Como principios generales, en pacientes que no han recibido radioterapia previa, por tratarse de estadios muy iniciales, se puede realizar un rescate radioterápico radical, generalmente asociado a quimioterapia. En cambio, si la paciente recibió radioterapia previa, se puede considerar un rescate quirúrgico (más con objetivo paliativo), o intentar técnicas radioterápicas más avanzadas, así como quimioterapia.

Recidivas locales

Tienen una incidencia del 20-23%, y suponen un 50% del total de recidivas. Para recidivas locales, está aceptado el uso de cirugía con los mismos criterios de radicalidad ya comentados, y que puede asociarse a radioterapia, si la paciente no la ha recibido previamente. Las recidivas locales aisladas tienen buen pronóstico, presentando una tasa de supervivencia a los 5 años del 60%.

Dentro de las técnicas quirúrgicas utilizadas en las recidivas locales del carcinoma de vulva encontramos la exenteración pélvica. Es un procedimiento técnicamente complejo y que asocia una alta morbilidad y mortalidad, sobre todo teniendo en cuenta que estamos ante pacientes que ya han recibido tratamientos con anterioridad y que consiste en la exéresis de algunos de los órganos pélvicos. El objetivo es la resección de la totalidad del tumor con márgenes libres con un propósito curativo y, a pesar de todos los inconvenientes, puede ser el único tratamiento potencialmente curativo para algunas pacientes con recurrencia del carcinoma de vulva. En una revisión Cochrane publicada en 2014, no se encontró evidencia sobre el uso del procedimiento ya que la mayoría de estudios publicados no realizan una comparativa del tratamiento quirúrgico con respecto a tratamientos médicos alternativos¹⁶. Además, todos los resultados publicados son en términos absolutos de periodo libre de enfermedad, sin incluir variables de calidad de vida tras la cirugía.

En cualquier caso, la exenteración pélvica continúa siendo una opción para aquellas pacientes con recurrencias tumorales amplias que ya han agotado todas las opciones terapéuticas de primera y segunda línea, siempre que se demuestre la no presencia de metástasis a distancia¹.

Recidivas ganglionares inguinales

Suponen hasta un 38% de las recidivas. En pacientes con recidivas ganglionares inguinales se recomienda el uso de cirugía y/o radioterapia, pudiendo asociar quimioterapia, siempre individualizando.

La administración de radioterapia de forma aislada ha demostrado peores resultados, y la quimiorradioterapia debe ser considerada en las recurrencias con voluminosas adenomegalias tipo Bulky, seguido de rescate quirúrgico si es

posible. A su vez, la quimioterapia aislada se considera como opción paliativa cuando las otras opciones terapéuticas no son posibles.

Metástasis a distancia

Por último, para las recidivas con metástasis a distancia, el manejo será el mismo que el estadio IVB de enfermedad: el tratamiento será de carácter paliativo, con la posibilidad de inclusión en ensayos clínicos en los que se estudien nuevas líneas de tratamiento, fundamentalmente quimioterápico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oncoguía Cáncer Escamoso Invasor de Vulva. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2016.
2. Tratamiento del Cáncer de Vulva. Organización Mundial de la Salud. 2018.
3. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. Int J Gynaecol Obstet. 2018; 143: 4-13.
4. Te Grootenhuis NC, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow up of the GROningen International Study on sentinel nodes in Vulvar Cancer (GROINSS-V). Gynecol Oncol. 2016;140(1): 8-14.
5. Mahner S, et al. Adjuvant therapy in lymph node positive vulvar cancer:the AGO-CaRE-1 study. J Natl Cancer Inst. 2015; 107(3).
6. Fons G, Groenen SM, Oonk MH, Ansink AC, van der Zee AG, Burguer MP, Stalpers LJ, van der Velden J. Adjuvant radiotherapy in patients with vulvar cancer and one intracapsular lymph node metastasis is not beneficial. Gynecol Oncol. 2009; 114(2): 343-5.
7. Rao YJ, Chin RI, Hui C, Mutch DG, Powell MA, Schwarz JK, Grigsby PW, Markovina S. Improved survival with definitive chemoradiation compared to definitive radiation alone in squamous cell carcinoma of the vulva: A review of the National Cancer Database. Gynecol Oncol. 2017; 146(3): 572-579.

8. Te Grootenhuis NC, Pouwer AW, de Bock GH, Hollema H, Bulten J, van der Zee AG, de Hullu JA, Oonk MH. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: A systematic review. *Gynecol Oncol*. 2018; 148(3): 622-631.
9. Viswanathan AN, Pinto AP, Schultz D, Berkowitz R, Crum CP. Relationship of margin status and radiation dose to recurrence in post-operative vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2013; 130(3): 545-9.
10. 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 gynecology oncology group study. *Gynecol Oncol*. 2012; 124(3): 529-33.
11. Aragona AM, Cuneo N, Soderini AH, Alcoba E, Greco A, Reyes C, Lekmann S. 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.
12. Chan JK, Sugiyama V, Pham H, Gu M, Rutgers J, Osann K, Cheung MK, Berman ML, Disaia PJ. Margin distance and other clinic-pathologic prognostic factors in vulvar carcinoma: a multivariate analysis. *Gynecol Oncol*. 2007; 104(3): 636-41.
13. Van der Velden J, Fons G, Lawrie TA. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011.
14. Zhang J, Zhang Y, Zhang Z. Prevalence of human papillomavirus and its prognostic value in vulvar cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13(9).
15. Xanthopoulos EP, Gover S, Puri PM, Corradetti MN, Heilbroner SP, Mitra N, Simone CB, Linn LL. Survival benefit of adjuvant radiation therapy in node-positive vulvar cancer. *Am J Clin Oncol*. 2018; 41(9): 845-850.

16. Castelnau-Marchand P, et al. Brachytherapy as part of the conservative treatment for primary and recurrent vulvar carcinoma. *Brachytherapy*. 2017; 16(3): 518-525.
17. Nooij LS, Brand FA, Gaarenstroom KN, Creutzberg CL, de Hullu JA, van Poelgeest, MI. Risk factors and treatment for recurrent vulvar squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016; 106: 1-13.