

20 Cancro da vulva

Ana Francisca Jorge

1. INTRODUÇÃO

O cancro da vulva é uma neoplasia relativamente rara, representando 3 a 5% dos cancros ginecológicos, e tem maior incidência na 7.ª década de vida (Fig. 1)¹.

Actualmente, verifica-se um aumento do número de casos em mulheres mais jovens, principalmente de lesões pré-invasivas. Estima-se que 5% dos tumores surgem em mulheres com menos de 40 anos².

O tipo histológico mais frequente é o carcinoma pavimentocelular que corresponde a, aproximadamente, 90% dos casos. Os

restantes 10% são tumores de diversos tipos histológicos: melanoma, sarcoma, adenocarcinoma, carcinoma basocelular, carcinoma verrucoso e outros tumores raros.

Uma vez que a sua localização é acessível ao exame directo, é um tumor que deveria ser diagnosticado e tratado precocemente. Contudo, acontece frequentemente que, à data do diagnóstico, as doentes têm tumores em estádios avançados (Fig. 2), porque ocultaram a sua situação clínica ou porque lhe foram prescritas terapêuticas tópicas sem ter sido feito o diagnóstico.

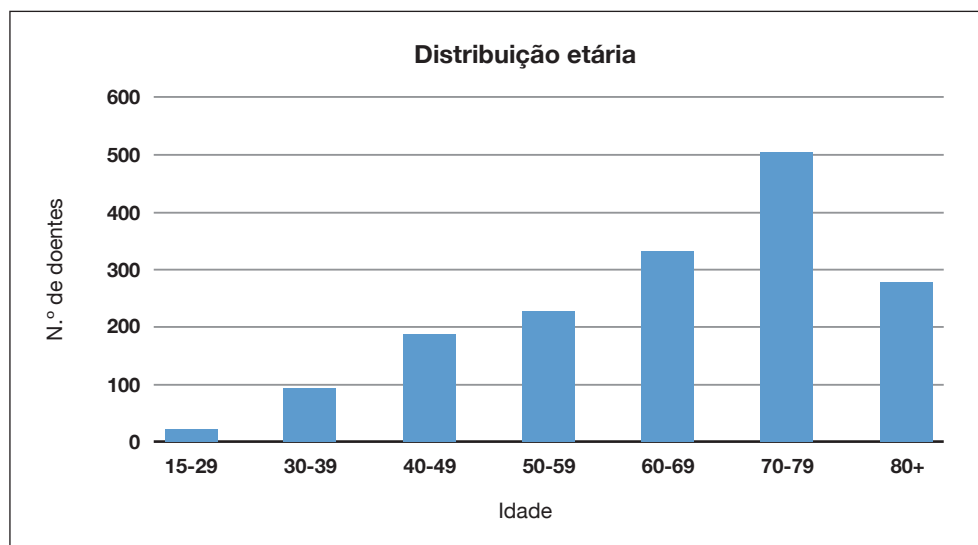


Figura 1. Distribuição etária do cancro da vulva.



Figura 2. Cancro da vulva com invasão da uretra e margem do ânus.

2. EPIDEMIOLOGIA

Estão identificadas duas vias patogénicas distintas com diferentes mecanismos moleculares (Fig. 3)^{3,4}: uma relaciona-se com a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV), identificado em 40% dos tumores vulvares, e a outra, menos bem conhecida, está associada a dermatoses inflamatórias.

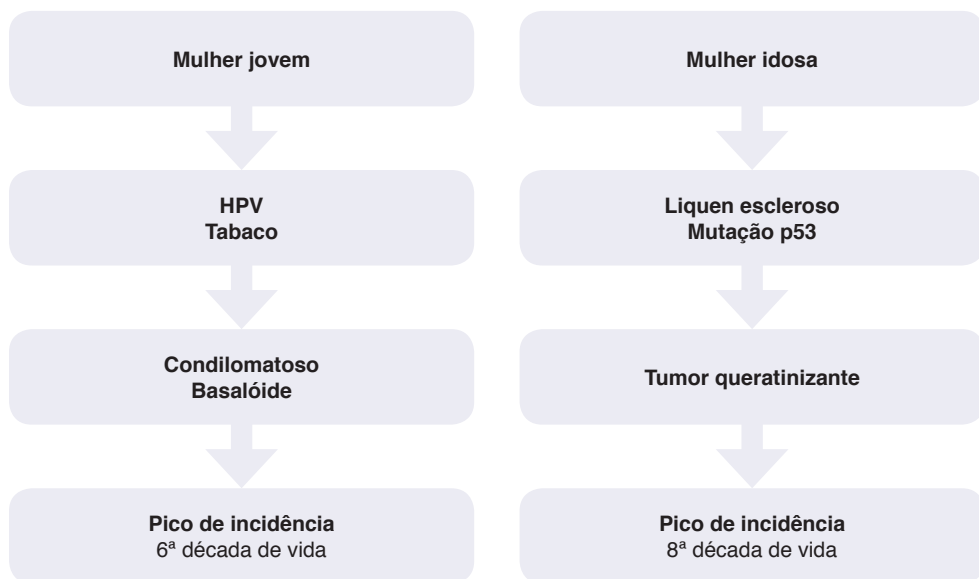


Figura 3. Duas vias para o desenvolvimento do carcinoma invasivo da vulva.

Tem sido referido na literatura que cerca de 5% das doentes com líquen escleroso desenvolvem carcinoma pavimentocelular.

Quando o cancro está associado a infecção por HPV, surge em mulheres jovens e associa-se, com frequência, a neoplasia cervical intra-epitelial. Muitas vezes é multicêntrico e, histologicamente, corresponde a formas menos queratinizantes. Tabagismo, imunossupressão e antecedentes de doenças de transmissão sexual são os factores de risco mais frequentes neste grupo de doentes.

Os tumores HPV negativos surgem, sobretudo, em mulheres de idade mais avançada e estão associados a dermatoses inflamatórias em 60% dos casos. Nestes tumores têm sido identificadas mutações do p53⁵.

3. HISTÓRIA NATURAL E VIAS DE DISSEMINAÇÃO

Na maioria dos casos, os tumores malignos da vulva desenvolvem-se nos grandes e pequenos lábios, no clítoris (10-20%) e na zona

perineal (10-20%). Em cerca de 10% das situações, o tumor é tão volumoso que é difícil precisar o local de origem. O tumor é multifocal em 5% dos casos.

A neoplasia invade, por extensão directa, os órgãos adjacentes (vagina, uretra e ânus). A disseminação linfática é para os gânglios linfáticos inguinais, femorais e pélvicos (Fig. 4)⁶. A disseminação hematogénea é rara e tardia. Acima da faixa cribiforme e ao longo da veia safena e do ligamento inguinal encontram-se os gânglios inguinais superficiais, 8 a 10 gânglios (Fig. 5). Estes gânglios drenam a linfa para os gânglios femorais profundos, dois

a quatro gânglios (Fig. 6), situados abaixo da faixa cribiforme e em contacto directo com os vasos femorais. Através do canal inguinal, drenam a linfa para os gânglios pélvicos.

4. HISTOPATOLOGIA

A vulva é coberta por epitélio escamoso queratinizante daí a maioria dos tumores vulvares, 90 a 95%, serem carcinomas pavimentocelulares (Fig. 7).

A classificação histológica está referida no quadro 1⁷.

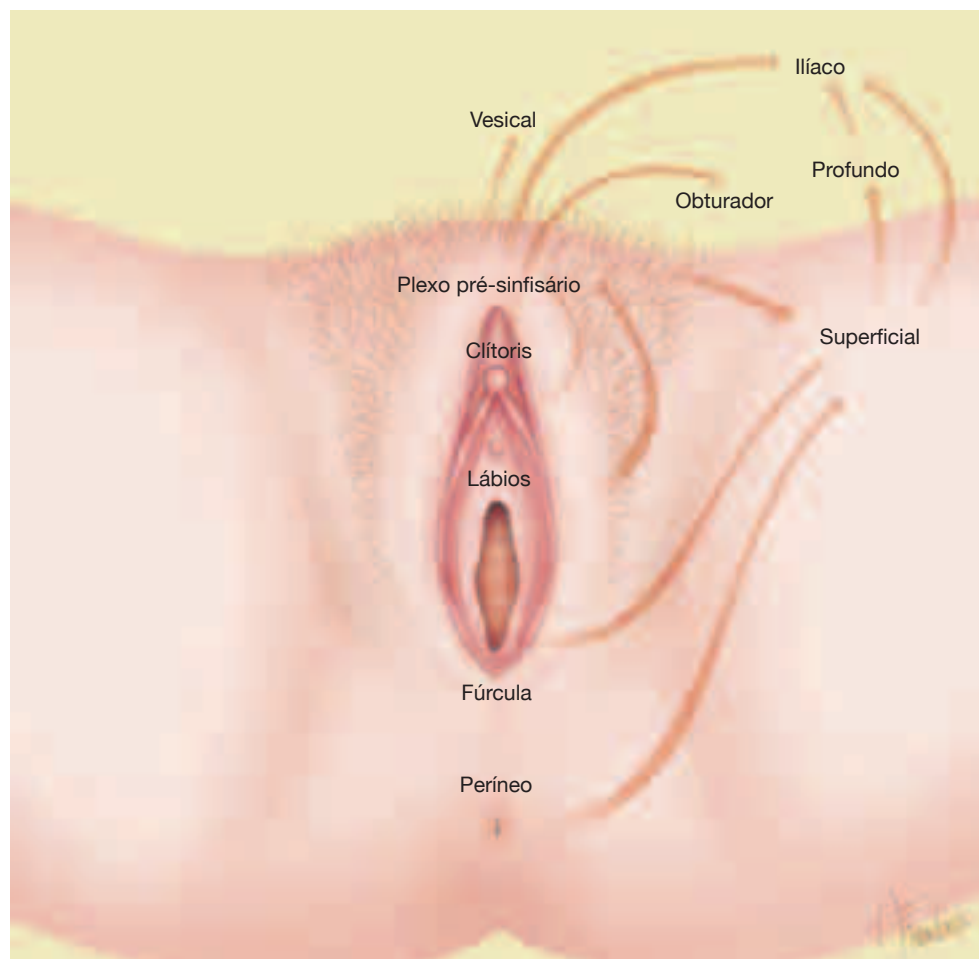


Figura 4. Drenagem linfática da vulva.

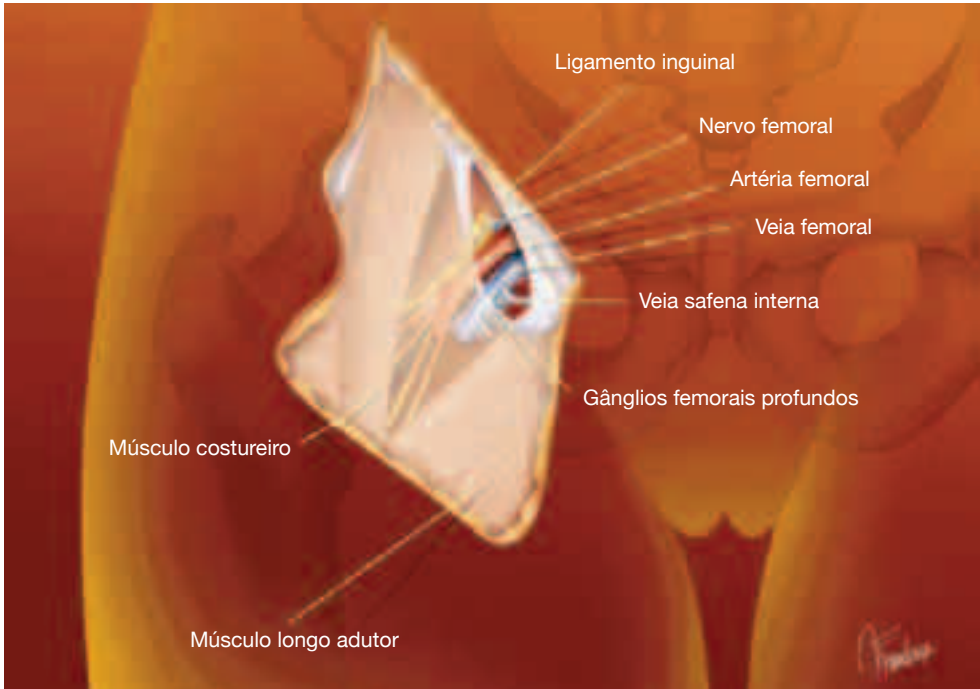


Figura 5. Gânglios inguiniais superficiais.

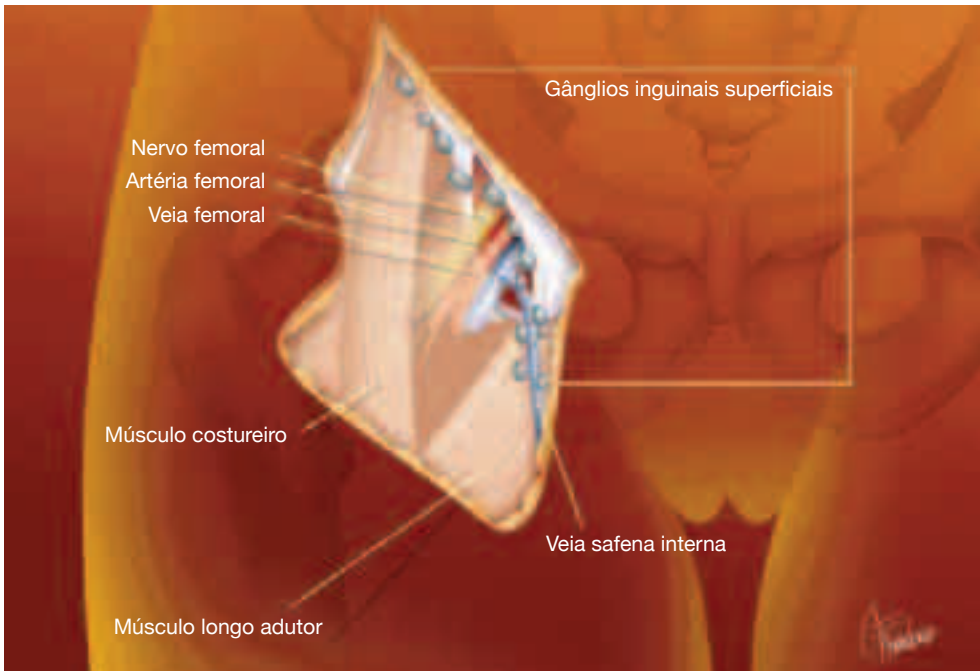


Figura 6. Gânglios femorais profundos.

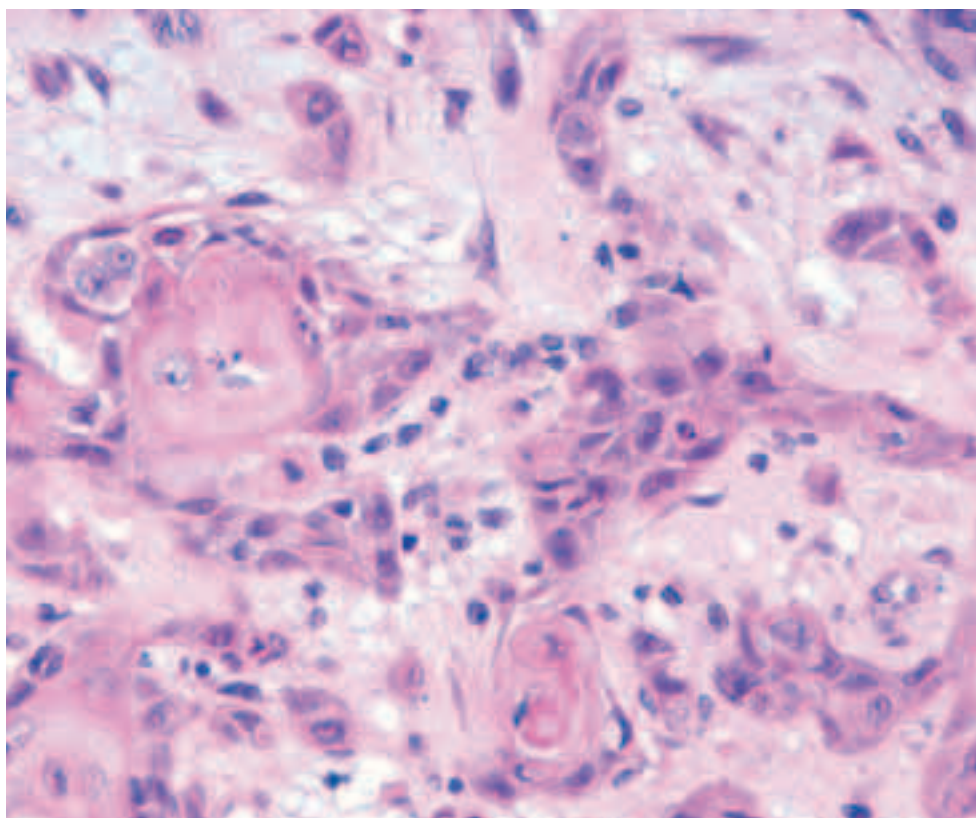


Figura 7. Carcinoma pavimentocelular.

Quadro 1. Classificação histológica dos tumores malignos da vulva

- Epiteliais
 - Carcinoma pavimentocelular
 - Adenocarcinoma
 - Carcinoma basocelular
- Mesenquimatosos
 - Leiomiossarcoma
 - Rbdomiossarcoma embrionário (sarcoma botrióide)
- Tumores melanocíticos
 - Melanoma maligno
- Outros tumores
 - Tumor do saco vitelino
 - Tumor de células de Merkel
- Tumores secundários

5. AVALIAÇÃO CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ESTADIAMENTO

As doentes, na maioria das vezes, referem a existência de nódulo vulvar e prurido crónico. O prurido, geralmente de longa duração, está em relação com processos distróficos prévios. Em muitos casos, existe antecedente de líquen escleroso frequentemente encontrado na periferia do tumor. Hemorragia e dor ocorrem nas situações clínicas mais avançadas.

O tamanho do tumor, a sua localização, a extensão aos órgãos adjacentes (uretra, vagina e ânus) devem ser avaliados bem como as regiões inguinais.

A neoplasia do aparelho genital inferior é, muitas vezes, multifocal pelo que deve ser feito exame ginecológico com a realização de citologia cervicovaginal para exclusão de cancro do colo uterino ou da vagina.

O diagnóstico histológico, feito por biopsia de punção da lesão (*punch biopsy*), é obrigatório. O tecido biopsado deverá incluir a lesão cutânea suspeita e o estroma adjacente, para que a presença e a profundidade da

invasão possam ser adequadamente avaliadas. Nas lesões inferiores a 1 cm de diâmetro deve ser efectuada biopsia excisional.

Nas lesões precoces, a avaliação da infiltração do estroma, medida em milímetros, é imprescindível tanto para o estadiamento como para a conduta terapêutica.

Nas doentes com gânglios inguinais palpáveis deve ser feita citologia aspirativa e TC abdomino-pélvica.

Cistoscopia e rectossigmoidoscopia estão indicadas quando os tumores invadem a uretra ou o ânus.

Dos exames de diagnóstico e estadiamento fazem, também, parte a radiografia do tórax e exames laboratoriais.

Em 1988, a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) substituiu o estadiamento clínico por um sistema de estadiamento cirúrgico modificado. Em 1994, recomendou a subdivisão do estágio I (Quadro 2)¹.

Segundo a classificação TNM, para o estadiamento cirúrgico ser considerado completo é recomendável excisar seis ou mais gânglios linfáticos na linfadenectomia inguino-femoral unilateral (Quadro 3)⁸.

Quadro 2. Classificação da FIGO

| Estádio | Achados clínicos |
|--------------------|--|
| Estádio 0 | Carcinoma <i>in situ</i> , intra-epitelial |
| Estádio I | Carcinoma limitado à vulva e/ou períneo, ≤ 2 cm na maior dimensão sem metástases ganglionares |
| IA | Invasão do estroma ≤ 1 mm |
| IB | Invasão do estroma > 1 mm |
| Estádio II | Carcinoma limitado à vulva e/ou períneo, > 2 cm na maior dimensão, sem metástases ganglionares |
| Estádio III | Carcinoma de qualquer dimensão com invasão da uretra distal e/ou da vagina e/ou do ânus e/ou metástases ganglionares linfáticas regionais unilaterais |
| Estádio IVA | Carcinoma com invasão da uretra proximal e/ou a mucosa da bexiga, e/ou da mucosa do recto e/ou do osso pélvico e/ou metástases ganglionares regionais bilaterais |
| Estádio IVB | Carcinoma com metástases à distância (incluindo gânglios linfáticos pélvicos) |

Quadro 3. Classificação TNM

| T | Tumor primário |
|----------|---|
| T1 | Tumor limitado à vulva e/ou períneo, ≤ 2 cm na maior dimensão |
| T1a | Invasão do estroma ≤ 1 mm |
| T1b | Invasão do estroma > 1 mm |
| T2 | Tumor limitado à vulva e ou períneo, > 2 cm na maior dimensão |
| T3 | Tumor invade a uretra distal, vagina ou ânus |
| T4 | Tumor invade a uretra proximal, a mucosa da bexiga, a mucosa rectal ou está fixado ao osso púbico |
| N | Gânglios regionais |
| Nx | Gânglios linfáticos regionais não podem ser avaliados |
| N0 | Sem metástases ganglionares |
| N1 | Metástases ganglionares linfáticas regionais unilaterais |
| N2 | Metástases ganglionares linfáticas bilaterais |
| M | Metástases à distância |
| Mx | Metástases à distância não podem ser diagnosticadas |
| M0 | Sem metástases à distância |
| M1 | Metástases à distância incluindo as ganglionares linfáticas pélvicas |

6. FACTORES DE PROGNÓSTICO

A dimensão do tumor, a profundidade da invasão do estroma e a invasão dos espaços linfovasculares são os principais factores de risco para a metastização ganglionar.

Os estudos de Binder, et al.⁹ e de Homesley, et al.¹⁰, demonstram que a frequência de metástases ganglionares linfáticas inguinais aumenta com o tamanho tumoral (Quadro 4).

A profundidade da invasão do estroma e a espessura tumoral são factores relevantes para a predição de metastização ganglionar linfática. O risco de metástases ganglionares linfáticas inguinais é maior quando a invasão do estroma é superior a 2 mm. Quando a espessura tumoral é maior que 4 mm, observa-se um marcado aumento do risco de metastização (Quadro 5)⁹.

A metastização ganglionar linfática é o factor de prognóstico isolado mais importante para a sobrevivência das doentes, podendo causar uma diminuição de 50% da taxa de sobrevivência^{11,12}.

O número de gânglios linfáticos inguinais metastáticos e a extensão extracapsular também estão relacionados com a sobrevivência e a recidiva local¹³. No estudo de van der Velden, et al., 28 das 44 doentes (64%) com metástases ganglionares linfáticas com extensão extracapsular morreram da doença *versus* três das 22 doentes (14%) em que não havia extensão extracapsular.

O carcinoma da vulva pode ser curável, num grande número de casos, quando diagnosticado num estágio precoce. Assim, nas doentes sem metástases ganglionares e com

Quadro 4. Relação entre tamanho do tumor e frequência de metástases ganglionares linfáticas inguinais

| Tamanho do tumor | Metástases ganglionares inguinais | |
|------------------|-----------------------------------|--------------------------------|
| | Binder, et al. ⁹ | Homesley, et al. ¹⁰ |
| ≤ 1,0 cm | 0% | 18% |
| 1,1-2,0 cm | 19% | 19,4% |
| 2,1-3,0 cm | 44% | 31,4% |
| 3,1-4,0 cm | 42% | 54,3% |
| > 4,1 cm | 44% | 47,4% |

Quadro 5. Invasão do estroma, espessura tumoral e metastização ganglionar linfática inguinal

| | Invasão do estroma | Espessura tumoral |
|------------|--------------------|-------------------|
| ≤ 1,0 mm | 0% | 0% |
| 1,1-2,0 mm | 0% | 0% |
| 2,1-3,0 mm | 21% | 11% |
| 3,1-4,0 mm | 25% | 6% |
| 4,1-5,0 mm | 22% | 42% |
| > 5,1 mm | 56% | 57% |

p < 0,0001

tumores ≤ 2 cm a sobrevivência, aos cinco anos, é de 98%, enquanto nas doentes com tumores de qualquer dimensão, mas com metástases em três ou mais gânglios unilaterais ou em dois ou mais gânglios bilaterais, a sobrevivência, aos cinco anos, é de 29% (Quadro 6)¹¹.

O risco de recidiva tumoral está, também, relacionado com a margem cirúrgica que deve ser, macroscopicamente, superior a 1 cm em todas direções¹⁴. Heaps, et al. estudaram a relação entre as margens cirúrgicas e a recidiva local, tendo concluído que com margens cirúrgicas, microscópicas, ≥ 8 mm não ocorreu recidiva local nas 91 doentes em estudo¹⁴. Neste estudo, a recidiva local

ocorreu em 39% das doentes com invasão dos espaços linfovasculares e em apenas 12% das doentes em que esta invasão não se observou.

Não está provado que o grau de diferenciação histológica seja um factor de prognóstico, uma vez que os resultados de diversos estudos têm sido contraditórios, provavelmente, devido aos diferentes critérios usados na avaliação do mesmo.

Os tumores aneuplóides parecem ter pior prognóstico do que os tumores diplóides. No entanto, a aneuploidia está correlacionada com outros factores de prognóstico, pelo que não pode ser considerada como factor preditivo independente¹⁵.

Quadro 6. Sobrevivência em relação à dimensão do tumor e às metástases ganglionares linfáticas inguinais

| N.º gânglios linfáticos inguinais metastáticos | | | | | | | | | | |
|---|--------|--------------------|----|--------------------|------------------|--------------------|------------------|--------------------|-------|--------------------|
| Diâmetro do tumor (cm) | Nenhum | | Um | | Dois unilaterais | | ≥ 3 ou bilateral | | Total | |
| | N | Sobre-vivência (%) | N | Sobre-vivência (%) | N | Sobre-vivência (%) | N | Sobre-vivência (%) | N | Sobre-vivência (%) |
| ≤ 2 | 154 | 97,9 | 18 | 94,4 | 9 | 88,9 | 9 | 38,1 | 190 | 94,4 |
| 2,1-8 | 214 | 86,9 | 61 | 76,6 | 18 | 70,5 | 72 | 28,9 | 365 | 73,3 |
| > 8 | 13 | 65,8 | 3 | 66,7 | 3 | 50,0 | 3 | 0,0 | 22 | 55,7 |
| Total | 381 | 90,9 | 82 | 79,7 | 30 | 74,0 | 84 | 29,0 | 577 | 90,9 |

7. TRATAMENTO

A terapêutica destas neoplasias é preferencialmente cirúrgica, complementada ou não por radioterapia.

Nas últimas décadas, o tratamento cirúrgico do cancro da vulva é mais conservador, baseado no facto de que as margens cirúrgicas são mais importantes do que a remoção total do órgão¹⁴.

Actualmente, preconiza-se a cirurgia conservadora – radical modificada – pois permite o mesmo controlo da doença mas com menor morbidade que a cirurgia clássica¹⁶⁻¹⁸. A cirurgia conservadora implica incisões separadas, de vulvectomia e de linfadenectomia inguino-femoral, quando efectuada. Em simultâneo, e sempre que necessário, é recomendada cirurgia reconstrutiva¹⁹.

Apenas 25 a 35% das doentes com doença em estágio precoce têm metástases ganglionares linfáticas inguinais, pelo que 65 a 75% não beneficiam de linfadenectomia inguino-femoral. Uma vez que a linfadenectomia inguinal tem um número não desprezível de complicações – linfocelos e linfedema dos membros inferiores (Fig. 8) – alguns autores estudaram a identificação do gânglio sentinela, para prever a existência de metástases ganglionares linfáticas inguinais, com o intuito de

evitar a linfadenectomia nos casos em que o gânglio sentinela é negativo.

Os estudos efectuados mostram que o gânglio sentinela é detectado na maioria dos casos, com uma sensibilidade e um valor preditivo negativo de, aproximadamente, 100% (Quadro 7)²⁰⁻²⁵.

Para aumentar a taxa de detecção, preconiza-se a combinação das seguintes técnicas: linfocintigrafia com tecnécio-99m (Fig. 9) e azul patente²⁶.

Doentes com doença multifocal e com gânglios inguinais suspeitos à palpação não são boas candidatas para a realização da pesquisa do gânglio sentinela, por haver o risco de gânglios volumosos invadidos poderem bloquear o fluxo linfático e, subsequentemente, não permitir a detecção com o azul patente ou o tecnécio-99m, resultando em falsos negativos²⁷. O estudo anatomopatológico do gânglio sentinela recorrendo a técnicas de cortes seriados e de imuno-histoquímica aumenta a sensibilidade para a detecção de metástases ganglionares linfáticas.

A técnica e o estudo do gânglio sentinela exigem curva de aprendizagem e execução continuada da mesma.

Nos casos em que os tumores são localmente avançados, a redução tumoral obtida com a quimiorradioterapia concomi-



Figura 8. Linfedema crónico.

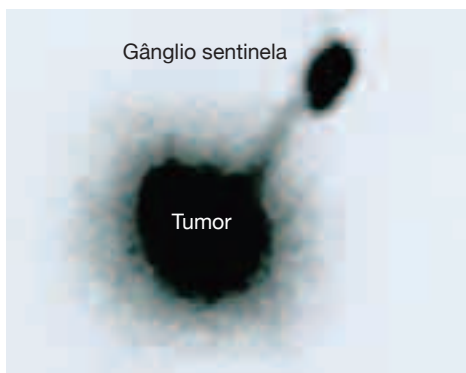


Figura 9. Pesquisa do gânglio sentinela por linfocintigrafia com tecnécio-99m.

Quadro 7. Identificação do gânglio sentinela

| Autor | Identificação do gânglio sentinela | |
|-------------------|------------------------------------|-----|
| | N.º doentes | % |
| Barton, et al. | 10 | 90 |
| Decesare, et al. | 11 | 100 |
| Terada, et al. | 9 | 100 |
| De Cicco, et al. | 37 | 100 |
| De Hullu, et al. | 59 | 100 |
| Levenback, et al. | 52 | 88 |

tante, pode permitir a ulterior realização de cirurgia conservadora evitando a cirurgia exenterativa²⁸⁻³⁰.

O cancro da vulva é uma patologia relativamente rara, pelo que é recomendável centralizar o tratamento destas doentes.

Para melhor sistematização do tratamento, podemos considerar dois «estádios» da doença.

7.1. ESTÁDIO PRECOCE DO CANCRO DA VULVA

A cirurgia é a primeira escolha no tratamento das doentes com carcinoma pavimentocelular da vulva.

Os tumores com invasão ≤ 1 mm têm um risco mínimo de metastização ganglionar. A excisão local com margem cirúrgica ≥ 10 mm é a terapêutica indicada.

Os tumores T1 e alguns T2 podem ser controlados localmente com excisão local radical. Esta excisão deve ir, em profundidade, até à fáscia perineal profunda e ter uma margem de pelo menos 20 mm de tecido normal em todas as direcções³¹⁻³⁴.

A vulvectomia radical modificada deve ser efectuada nos casos em que o tumor é multifocal ou quando associado a lesões distróficas, devendo-se adequar a profundidade da excisão a estas.

Na abordagem cirúrgica das regiões inguinais, deve ser feita a pesquisa do gânglio sentinela para definir a extensão da linfadenectomia inguino-femoral^{35,36}. Se no estudo do gânglio sentinela não forem detectadas células tumorais, a linfadenectomia inguino-femoral não deve ser realizada. Quando a pesquisa do gânglio sentinela não for efectuada, deve fazer-se linfadenectomia inguino-femoral homolateral nos tumores laterais e linfadenectomia inguino-femoral bilateral nas lesões medianas³⁷.

Há controvérsia quanto ao tratamento da região inguinal contralateral – radioterapia ou linfadenectomia contralateral – quando um ou mais gânglios metastáticos são identificados na linfadenectomia inguino-femoral homolateral.

A maioria dos estudos sugere que a radioterapia adjuvante é importante para o controlo tumoral do leito e da região inguinal. As indicações para radioterapia pós-operatória são: dois ou mais gânglios inguinais metastáticos, qualquer número de gânglios inguinais metastáticos com extensão extracapsular e margem cirúrgica inferior a 8 mm ou com tecido tumoral.

A presença de metástases ganglionares pélvicas é muito rara na ausência de metástases inguino-femorais^{12,38}. Num estudo randomizado comparou-se a linfadenectomia pélvica com radioterapia pélvica em doentes com cancro da vulva com metástases ganglionares inguino-femorais, após vulvectomia radical e linfadenectomia inguino-femoral bilateral. Concluiu-se que a sobrevivência foi melhor nas doentes que fizeram radioterapia pós-operatória, pelo que não está indicada a realização de linfadenectomia pélvica³⁹.

7.2. ESTÁDIO AVANÇADO DO CANCRO DA VULVA

O estágio avançado engloba todos os casos em que a excisão radical não é suficiente para remover o tumor com margens adequadas (T3 e T4) e aqueles com metástases ganglionares linfáticas inguinais irressuscáveis.

A doença localmente avançada corresponde a cerca de 30% de todos os casos de carcinoma vulvar.

Nos carcinomas localmente avançados, a quimiorradioterapia é o tratamento de escolha, por poder permitir a execução ulterior de cirurgia conservadora e evitar a cirurgia exenterativa.

Os agentes citotóxicos utilizados na quimiorradioterapia incluem fármacos com eficácia contra as lesões escamosas e que potenciam o efeito antitumoral das radiações ionizantes (5-fluoruracilo, cisplatina, mitomicina C).

Num estudo do grupo de ginecologia oncológica²⁹, foram tratadas com quimiorradioterapia seguida de cirurgia 71 doentes com carcinoma pavimentocelular, no estágio III e IV. Em 33 doentes verificou-se resposta clínica completa e em 38 doença residual macroscópica. Apenas duas das 71 doentes (2,8%) tiveram doença irressuscável após a quimiorradioterapia e três doentes necessitaram de fazer cirurgia exenterativa. Em 22 das 33 doentes (31%) não houve tumor residual microscópico. Com uma vigilância de 50 meses, 11 doentes (16%) tiveram recidiva local na vulva.

Nos casos em que há resposta clínica completa após quimiorradioterapia, é controversa a realização da cirurgia do leito tumoral.

Nos tumores localmente avançados, quando os gânglios são volumosos e ressecáveis devem ser excisados antes do tratamento com quimiorradioterapia para reduzir o volume tumoral da região inguinal. Devem ser colocados *clips* cirúrgicos para marcar o leito tumoral ou o local da doença residual. Quando os gânglios estão fixos ou ulcerados, qualquer terapêutica cirúrgica deve ser evitada.

Montana, et al.²⁸ publicaram os resultados da quimiorradioterapia seguida de cirurgia em 40 doentes com carcinoma da vulva N2 e N3. Em 38 das 40 doentes, foi possível ressecar os gânglios inguinais, e em 15 doentes não se observou doença residual microscópica.

Nos casos de doença metastática, não há terapêutica sistémica com comprovada eficácia. O tratamento destas situações é paliativo.

Devido à raridade deste tumor, os estudos em doentes com cancro vulvar deverão ser efectuados em grupos cooperativos internacionais.

8. TUMORES MALIGNOS DA VULVA MENOS FREQUENTES

8.1. MELANOMA MALIGNO

É um tumor raro, corresponde a 2 a 4% dos tumores vulvares, e localiza-se, a maioria das vezes, no grande lábio e clítoris. O estadiamento e a terapêutica para os melanomas malignos da vulva deverá ser semelhante aos propostos para os melanomas malignos cutâneos. O prognóstico depende do tamanho da lesão e da profundidade da invasão.

8.2. CARCINOMA VERRUCOSO

É uma neoplasia pouco frequente, com um padrão de crescimento exófitico, localmente invasiva. A metastização ganglionar é muito rara. O tratamento é a excisão local com margens cirúrgicas livres de tumor (≥ 10 mm). Deverá ser efectuada reexcisão sempre que não forem obtidas margens cirúrgicas adequadas.

A combinação de carcinoma verrucoso e carcinoma pavimentocelular não é rara, indicando que o fenótipo do carcinoma verrucoso pode ser «instável», representando uma das muitas transições para o carcinoma convencional.

Quando existir componente de carcinoma pavimentocelular associado (tumor híbrido), deve ser tratado como um carcinoma pavimentocelular.

8.3. DOENÇA DE PAGET DA VULVA

É predominantemente uma neoplasia intra-epitelial e está associada a adenocarcinoma invasivo em 15% dos casos. Clinicamente, é uma lesão eritematosa, eczematosa e por vezes ulcerada. A terapêutica adequada é a

ressecção com margens cirúrgicas sem tecido de neoplasia. Se as margens cirúrgicas tiverem tecido de neoplasia (microscópica), deverá aguardar-se recidiva com evidência clínica para reexcisão.

8.4. ADENOCARCINOMA DA VULVA

É um tumor muito raro. A sua baixa incidência implica que seja excluída a hipótese de ser uma localização secundária, que é o mais frequente.

8.5. CARCINOMA BASOCELULAR

É uma neoplasia rara, mais frequente na sétima e oitava décadas de vida, e localmente invasiva. O tratamento deverá ser a excisão local com margens cirúrgicas livres de tumor (≥ 10 mm).

8.6. SARCOMA VULVAR

São tumores muito raros nos adultos, sendo os tipos histológicos mais frequentes o leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma e o histiocitoma fibroso maligno. O seu tratamento é cirúrgico.

O rabdomiossarcoma é uma neoplasia mesenquimatosa mais frequente em crianças. O tratamento é quimioterapia seguida de ressecção cirúrgica conservadora e radioterapia adjuvante.

Bibliografia

1. Beller U, Quinn M, Benedet J, Creasman W, Ngan H, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the Vulva. *International Journal of Gynecology Obstetrics*. 2006;95 Suppl 1:7-27.
2. Al-Ghamdi A, Freedman D, Miller D, Poh C, Rosin M, Zhang L, et al. Vulvar Squamous Cell Carcinoma in Young Women: A Clinicopathologic Study of 21 Cases. *Gynecol Oncol*. 2002;84:94-101.
3. Ansink AC, Krul MRL, De Weger RA, Kleynse JAFW, et al. Human Papillomavirus, Lichen Sclerosus, and Squamous Cell Carcinoma of the Vulva: Detection and Prognostic Significance. *Gynecol Oncol*. 1994;52:180-184.
4. Hording U, Junge J, Daugaard S, Lundvall F, Poulsen H, Bock JE. Vulvar Squamous Cell Carcinoma and Papillomaviruses: Indications for Two Different Etiologies. *Gynecol Oncol*. 1994;52:241-246.

5. Sliutz G, Schmidt W, Tempfer C, Gitsch G, Eder S et al. Detection of P53 Point Mutations in Primary Human Vulvar Cancer by PCR and Temperature Gradient Gel Electrophoresis. *Gynecol Oncol.* 1997;64:93-98.
6. De Hullu JA, van der Avoort IAM, Oonk MHM, van der Zee AGJ. Management of vulvar cancers. *EJSO.* 2006;32:825-831.
7. World Health Organization Classification of Tumors – Pathology Genetic IARC. Tavassoli EFA, Deville P. Lyon. 2003.
8. Sobin LH, Wittekind CH. International Union Against Cancer. 6th ed. Nova Iorque: Wiley-Liss; 2002.
9. Binder SW, Huang I, Fu YS, Hacker NF, Berek JS. Risk factors for the Development of Lymph Node Metastasis in Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1990;37:9-16.
10. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Prognostic Factors for Groin Node Metastasis in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva (A Gynecologic Oncology Group Study). *Gynecol Oncol.* 1993;49:279-283.
11. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, Yordan E, Berek JS, Jahshan A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (A Gynecologic Oncology Group Study). *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:997-1004.
12. Curry SL, Wharton JT, Rutledge F. Positive Lymph Nodes in Vulvar Squamous Carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1980;9:63-67.
13. van der Velden J, Van Lindert ACM, Lammes FB, ten Kate FJW, Sie-Go DMDS, Oosting H, et al. Extracapsular Growth of Lymph Node Metastases in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Cancer.* 1995;75:2885-90.
14. Heaps JM, Fu YS, Montz FJ, Hacker NF, Berek JS. Surgical-Pathologic Variables Predictive of Local Recurrence in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Gynecol Oncol.* 1990;38:309-314.
15. Conti LML, Atlante G, Sciarretta F, Pozzi M, Vercillo M, et al. Vulvar Squamous Carcinoma: Prognostic Role of DNA Content. *Gynecol Oncol.* 1998;71(2):159-164.
16. Iversen T, Aalders JG, Christensen A, Kolstad P. Squamous cell Carcinoma of the Vulva. A review of 424 patients, 1956-1974. *Gynecol Oncol.* 1980;9:271-279.
17. Hoffman MS, Roberts WS, Finam MA, Fiorica JV, Bryson P, Ruffolo EH, et al. A Comparative Study of Radical Vulvectomy and Modified Radical Vulvectomy for the Treatment of Invasive Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *Gynecol Oncol.* 1992;45:192-197.
18. Thomas GM, Dembo AJ, Bryson SCP, Osborne R, De-Pettillo AD. Changing Concepts in the Management of Vulvar Cancer. *Gynecol Oncol.* 1991;42:9-21.
19. Hopkins MP, Reid GC, Morley GW. Radical Vulvectomy: The Decision for the Incision. *Cancer.* 1993; 72:799-803.
20. Barton DPJ, Berman C, Cavanagh D, Roberts WS, Hoffman MS, Fiorica JV, et al. Lymphoscintigraphy in Vulvar Cancer A Pilot Study. *Gynecol Oncol.* 1992;46:341-344.
21. DeCesare SL, Fiorica JV, Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS. A Pilot Study Utilizing Intraoperative for Identification of the Sentinel Lymph Nodes in Vulvar Cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;66:425-428.
22. Terada KY, Shimizu DM, Wong JH. Sentinel Node Dissection and Ultrastaging in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Gynecol Oncol.* 2000;76:40-44.
23. De Cicco C, Sideri M, Bartolomei M, Grana C, Cremonesi M, Fiorenza M, et al. Sentinel node biopsy in early vulvar cancer. *British Journal of Cancer.* 2000;82(2):295-299.
24. De Hullu JA, Hollema H, Piers DA, Verheijen RHM, van Diest PJ, Mourits MJE, et al. Sentinel Lymph Node Procedure Is Highly Accurate in Squamous Cell Carcinoma of the Vulva. *J Clin Oncol.* 2000;18:2811-2816.
25. Levenback C, Coleman RL, Burke TW, Bodurka-Beyers D, Wolf JK, Gershenson DM. Intraoperative Lymphatic Mapping and Sentinel Node Identification With Blue Dye in Patients with Vulvar Cancer. *Gynecol Oncol.* 2001;83:276-281.
26. Ansink AC, Sie-Go DMDS, van der Velden J, Sijmons A, Lopes AB, Monaghan JM, et al. Identification of Sentinel Lymph Nodes in Vulvar Carcinoma Patients with the Aid of a Patent Blue V Injection, A Multicenter Study. *Cancer.* 1999;86:652-656.
27. Fons G, ter Rahe B, Sloof G, De Hullu J, van der Velden J. Failure in the detection of the sentinel lymph node with a combined technique of radioactive tracer and blue dye in a patient with cancer of the vulva and a single positive lymph node. *Gynecol Oncol.* 2004;92:981-984.
28. Montana GS, FACR, Thomas GM, Moore DH, Saxer A, CCRA, Mangan CE, et al. Preoperative Chemo-Radiation for Carcinoma of the Vulva with N2/N3 Nodes: A Gynecologic Oncology Group Study. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 2000;48:1007-1013.
29. Moore DH, Thomas GM, Montana GS, Saxer A, CCRA, Gallup DG, Olt G. Preoperative Chemoradiation for Advanced Vulvar Cancer: A Phase II Of the A Gynecologic Oncology Group. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 1998;42:79-85.
30. Landoni F, Maneo A, Zanetta G, Colombo A, Nava S, Placa F, 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.
31. Burke TW, Levenback C, Coleman RL, Morris M, Silva EG, Gershenson DM. Surgical Therapy of T1 and T2 Vulvar Carcinoma: Further Experience with Radical Wide Excision and Selective Inguinal Lymphadenectomy. *Gynecol Oncol.* 1995;57:215-220.
32. Eisner RF, Cirisano FD, Grouse D, Leuchter RS, Karlan BY, Lagasse LD, Berek JS. Conservative and Individualized Surgery for Early Squamous Carcinoma of the Vulva: The Treatment of Choice for Stage I and II (T1-2 N0-1 M0) Disease. *Gynecol Oncol.* 1994;53:55-58.
33. De Hullu JA, Hollema H, Lolkema S, Boezen M, Boonstra H, Burger MPM, et al. Vulvar Carcinoma. *Cancer.* 2002;95:2331-8.
34. Disaia PJ, Creasman WT, Rich WM. An alternate approach to early cancer of the vulva. *Am J Obstet Gynecol.* 1979;133:825-832.
35. Van der Zee AGJ, Oonk MH, De Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, Verheijen RH, et al. Sentinel Node Dissection Is Safe in the Treatment of Early-Stage Vulvar Cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26:884-889.
36. Hauspy J, Beiner M, Harley I, Ehrlich L, Rasty G, Covens A. Sentinel Lymph Node in Vulvar Cancer. *Cancer.* 2007;110:1015-23.
37. Burger MPM, Hollema H, Boume J. The side of groin node metastases in unilateral carcinoma. *Int J Gynecol Cancer.* 1996;6:318-322.
38. Hacker NF, Nieberg RK, Berek JS, Leuchter RS, Lucas WE, Tamini HK, et al. Superficial Invasive Vulvar Cancer with Nodal Metastases. *Gynecol Oncol.* 1983;15:65-77.
39. 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;68:733-740.

