

TRABAJOS ORIGINALES

Carcinoma escamoso de vulva. Hallazgos clínico patológicos. Vías de carcinogénesis

Squamous cell carcinoma of the vulva. Clinicopathological findings. Pathways of carcinogenesis

Olga Gabriela Pérez¹, Paul Stiven Anaya², María Victoria Ferrea³, Sofía Nascel⁴, Marisol Choquevillca⁵, Florencia García Kammerman⁶, Viviana Catalano⁷, Gisela Castro⁸, Rita Mariel Correa⁹, Gabriela Tachdjian¹⁰, Roberto Ricardo Glorio¹¹ y Sergio Gabriel Carbia¹²

RESUMEN

El carcinoma escamoso vulvar (CEV) se puede desarrollar asociado o no a la infección por el virus del papiloma humano (VPH). El objetivo del trabajo fue evaluar la concordancia entre la clínica, la histología, el inmunofenotipo, el tratamiento y la evolución de 17 casos estudiados en los Servicios de Patología, Ginecología y Dermatología del Hospital Penna de Buenos Aires. El estudio inmunohistoquímico mostró un patrón p16 +/p53 *wild type* (wt) (8/17), p16-/p53 mutado (7/17) y p16-/p53 wt (2/17). Los estadios (E) en el grupo p16+ fueron: E-I

(4 pacientes [pac.]), E-II (1 pac.), E-III (2 pac.) y E-IV (1 pac.); en el grupo p16- fueron: E-II (2 pac.), E-III (6 pac.) y E-IV (1 pac.). La subdivisión de los CEV en subgrupos clínicos de acuerdo con la expresión de p16 y p53 permite entender la evolución. Se recomienda implementar este estudio en la rutina del diagnóstico patológico de los CEV.

Palabras clave: carcinoma escamoso vulvar, inmunohistoquímica, virus de papiloma humano, liquen escleroso, p16, p53.

Dermatol Argent. 2024; 30(3): 112-118

ABSTRACT

Vulvar squamous cell carcinoma (VSC) can develop associated or not with human papillomavirus (HPV) infection. The objective of the work was to evaluate the agreement between clinical features, histology, immunophenotype, treatment and evolution of 17 cases studied in the Pathology, Gynecology and Dermatology services of the Peña Hospital in Buenos Aires. The immunohistochemical study showed a pattern of p16 +/p53 wild type (wt) (8/17), p16-/p53 mutated (7/17) and p16-/p53 wt (2/17). The stages (E) in the p16+

group were: E-I (4 patients [pat.]), E-II (1 pat.), E-III (2 pat.) and E-IV (1 pat.); in the p16- group were: E-II (2 pat.), E-III (6 pat.) and E-IV (1 pat.). The subdivision of CEVs into clinical subgroups according to the expression of p16 and p53 allow us to understand evolution. It is recommended to implement this study in the routine pathological diagnosis of CEVs.

Key words: vulvar squamous cell carcinoma, immunohistochemistry, papillomavirus, lichen sclerosus, p16, p53.

Dermatol Argent. 2024; 30(3): 112-118

- ¹ Médica Especialista en Dermatología y Patología, UBA, Médica de Planta, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Dr. José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ² Médico Residente, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Dr. Ignacio Pirovano, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ³ Jefa de Residentes, Servicio de Dermatología, Hospital Dr. José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁴ Médica Concurrente, Servicio de Dermatología, Hospital Dr. José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁵ Médico Residente, Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Dr. José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁶ Médica Especialista en Anatomía Patológica y Citología, Médica de Planta, División de Patología Ginecológica, Sección Tracto Genital Inferior, Hospital de Clínicas José de San Martín, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁷ Técnica Preparadora en Histología, Hospital Juan Fernández, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ⁸ Médica de Planta, Servicio de Ginecología, Especialista en Patología del Tracto Genital Inferior, Hospital Dr. José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

- ⁹ Bioquímica, Servicio Virus Oncogénicos Laboratorio Nacional y Regional de Referencia de Papilomavirus OPS/OMS, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (ANLIS) Dr. Malbrán, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹⁰ Médica Especialista en Anatomía Patológica y Citología, Jefa del Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Dr. José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹¹ Médico Profesor Regular Adjunto UBA, Doctor en Medicina UBA, Hospital Dr. José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
- ¹² Médico, Jefe del Servicio Dermatología, Hospital Dr. José María Penna, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

Contacto de la autora: Olga Gabriela Pérez

E-mail: ogperez70@gmail.com

Fecha de trabajo recibido: 2/10/2023

Fecha de trabajo aceptado: 22/4/2024

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vulva ocupa el quinto lugar en frecuencia dentro de los cánceres ginecológicos y representa el 3,5-5% de los mismos. Tradicionalmente se lo ha descrito como una enfermedad de la mujer posmenopáusica, con una edad media de 68 años. En las últimas décadas, debido al incremento de las infecciones por el virus del papiloma humano (VPH), su diagnóstico ocurre a edades más tempranas¹. En EE. UU. se registran aproximadamente 6470 nuevos casos y 1670 muertes por año². En nuestro país, en 2021, se declararon 127 defunciones³.

Más del 80% de los casos corresponde a carcinoma escamoso vulvar (CEV)⁴. Clínicamente se evidencian placas engrosadas o tumores polipoides y/o verrugosos, exofíticos o endofíticos, color piel, blanquecinos, eritematosos o pigmentados, que pueden adquirir una distribución multifocal (neoplasias sincrónicas). La localización más frecuente son los labios mayores (40-60%), seguida por los labios menores (20%), el clítoris (20%) y el periné (5-15%)⁵.

Generalmente son asintomáticos, pero las formas invasivas pueden causar prurito, ardor, dolor, ulceración y/o masa palpable. En caso de compromiso de vías urinarias o recto, a los síntomas citados se suman los propios de los órganos agredidos.

Para su estadificación se utiliza el sistema FIGO 2021, que excluye el melanoma. El factor pronóstico más relevante para la supervivencia es el compromiso ganglionar. De acuerdo a la localización, el tamaño y la cercanía del tumor primario a la línea media, el drenaje linfático puede ser unilateral o bilateral. Por esta razón, se realiza una distinción topográfica en la vulva lateral (labios mayores) y en la vulva medial o central (labios menores, clítoris, horquilla, uretra y periné)⁶.

El tratamiento es principalmente quirúrgico al que puede asociarse quimioterapia y/o radioterapia en los casos avanzados. Actualmente no existen protocolos estandarizados debido a su baja incidencia. La enfermedad y la terapéutica implementada producen una elevada morbilidad debido a la disfunción de las estructuras vitales adyacentes (vejiga, uretra o ano) y el deterioro psicosexual, por lo tanto, el tratamiento individualizado con asesoramiento psicológico y el abordaje multidisciplinario resultan imprescindibles^{1,7}.

A la histopatología con hematoxilina y eosina, se evidencia morfología queratinizante clásica, basaloide y/o condilomatosa (*warty*). Con técnicas inmunohistoquímicas, se evalúa la expresión de las proteínas p16 y p53. Cuando el CEV se asocia a VPH, presenta positividad para p16 (p16+) y p53 *wild type* (wt) (anteriormente denominado p53 negativo). Por otra parte, el CEV VPH independiente presenta p16- y p53 mutado (anteriormente denominado p53 positivo). Por lo tanto, esta distinción inmunohistoquímica permite clasificar a los CEV en asociados a VPH de alto riesgo (VPH-A) y VPH independiente (VPH-I)^{8,9}.

El objetivo de nuestro trabajo fue analizar los hallazgos clínicos, histopatológicos e inmunohistoquímicos, el inmunofenotipo y la evolución de 17 pacientes con CEV, y su correlación con la bibliografía actual.

SERIE DE CASOS

Estudio retrospectivo y descriptivo por revisión de historias clínicas de 21 pacientes con neoplasia de vulva (17 CEV; 2 melanomas y 2 enfermedades de Paget extramamaria) evaluadas entre el 1° de enero de 2016 y el 1° de enero de 2023 en el Hospital General de Agudos Dr. J M Penna (Ciudad Autónoma de Buenos Aires),

seleccionadas por los Servicios de Dermatología, Anatomía Patológica y Oncoginecología. Se compararon y analizaron 17 historias clínicas de pacientes con diagnóstico clínico patológico de CEV. Los datos registrados se volcaron en una ficha en formato *Excel* diseñada para tal fin que incluyó: edad, manifestaciones clínicas, tabaquismo, enfermedades asociadas, estadio, tratamiento y evolución.

Todas las muestras fueron evaluadas por tres patólogos (general, dermatopatólogo y ginecopatólogo). Se realizaron tinciones con hematoxilina y eosina, y técnicas de inmunohistoquímica con p16 y p53. Se evaluaron las siguientes características: tipo y grado histológico, lesiones precursoras, dermatosis inflamatorias asociadas, profundidad de la invasión, márgenes de resección, estadio patológico y compromiso de los ganglios linfáticos. Se subdividieron en queratinizantes clásicos, condilomatosos y/o basaloides.

Los estudios virológicos fueron procesados por la sección de Virus Oncogénicos del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI)-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán” (Laboratorio Nacional y Regional de Referencia de VPH) a partir de los tacos de parafina de las biopsias seleccionadas, con rigurosos protocolos, a fin de evitar la contaminación del material de estudio. Se analizaron 36 genotipos de VPH de alto y bajo riesgo.

El CEV representó el 81% (17/21) de las neoplasias de vulva en nuestra casuística. El motivo de consulta fue la presencia de un tumor en los labios mayores y el síntoma más frecuente fue el prurito vulvar (13/17). La edad promedio de las pacientes fue de 61,3 (rango 39-90 años) (Tabla 1).

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, el patrón más frecuente fue el queratinizante clásico (52,9%), y se destacó en la mayoría de las muestras un tamaño tumoral >2 cm y una profundidad de invasión >1 mm. A su vez, 9 pacientes (52,9%) presentaron invasión vascular-linfática y 11 (64,7%) compromiso ganglionar. El estadio III fue más frecuente, en un 47% de los casos.

El estudio inmunohistoquímico evidenció 8/17 con expresión p16+/p53 wt (47%), 7/17 con p16-/p53 mutado (41,2%) y 2/17 con p16-/p53 wt (11,8%), lo que

permitió caracterizar dos grupos: CEV VPH-A y CEV-VPH-I (Tabla 2).

Grupo CEV VPH asociado (p16+/p53 wt)

Conformado por 8 pacientes (47%), su localización predominante fue latero-central con un tamaño tumoral >2 cm. Todas las pacientes presentaron H-SIL (*high-grade squamous intraepithelial lesion*) como lesión precursora, de las cuales 3 evidenciaron H-SIL sincrónico (cuello uterino o región anal). A su vez, en 3 pacientes se objetivó liquen escleroso y en una liquen plano oral asociado a liquen erosivo vulvar (síndrome vulvovaginal gingival). El estudio virológico resultó VPH 16 en 6/8 pacientes, VPH 18 en 1/8 pacientes y VPH 52 en 1/8 pacientes. Una de las muestras analizadas fue no determinada (ND). La histopatología exhibió en todos los casos un patrón condilomatoso/basaloides. Respecto de su estadificación, el 50% presentaba estadio I y evolucionó con pronóstico favorable, con remisión completa en 2/8 pacientes y desenlace fatal en 2/8 pacientes (Fotos 1, 2 y 3).

Grupo CEV VPH independiente

Correspondiente a 9 pacientes (53%), con dos subgrupos inmunohistoquímicos:

- (*p16-/p53 mutado*). Conformado por 7 pacientes con localización predominante lateral y un tamaño tumoral >2 cm. Se constató VIN-d (*differentiated vulvar intraepithelial neoplasia*) en 5 pacientes (71,4%) y liquen escleroso en 4 (57,1%). El subtipo histológico prevalente fue el queratinizante. En este grupo prevalecieron estadios más avanzados (estadio III y IV) con peor pronóstico y óbito 5/7 pacientes (Fotos 4, 5 y 6).

- (*p16-/p53 wt*). Conformado por 2 pacientes. Una de ellas presentó localización tumoral central con un tamaño >2 cm y lesión precursora VIN-d, mientras que el otro caso, tumor de localización latero-central con un tamaño <2 cm y liquen escleroso como lesión precursora. En ambos casos el subtipo morfológico fue el queratinizante. La primera paciente presentó un estadio III con desenlace fatal; la segunda con estadio II se encuentra en seguimiento por el Servicio de Oncoginecología.

Edad promedio	61,3 años (rango 39-90)
Motivo de consulta	
Tumoración sintomática (prurito, disuria, dispareunia, dolor)	13 (76,4%)
Tumoración asintomática	4 (23,6%)
Localización	
Labios mayores	17 (100%)
Vulva latero-central	10 (58,9%)
Vulva lateral	4 (23,5%)
Vulva central (clitoris, uretra, zona perianal)	3 (17,6%)

TABLA 1: Características clínicas generales.

Grupos	VPH asociado	VPH independiente	
	p16 +/p53 wt	p16 -/p53 mutado	p16 -/p53 wt
Inmunohistoquímica	8 (47%)	7 (41,2%)	2 (11,8%)
Edad mediana (rango)	54 (43-90)	73 (39-82)	63 (55-71)
Tabaquismo			
Sí	3 (37,5%)	2 (28,6%)	0
No	5 (62,5%)	5 (71,4%)	2 (100%)
Enfermedades asociadas			
Hipertensión arterial	1 (12,5%)	2 (28,6%)	2 (100%)
Diabetes mellitus	1 (12,5%)	1 (14,3%)	2 (100%)
VIH	2 (25%)	-	-
Síndrome de Down	-	1 (14,3%)	-
Antecedente familiar de CEV	-	1 (14,3%)	-
Síntomas			
Asintomática	1 (12,5%)	1 (14,3%)	1 (50%)
Sintomática	6 (75%)	6 (85,7%)	1 (50%)
Prurito	6 (75%)	6 (85,7%)	1 (50%)
Tumoración	8 (100%)	7 (100%)	2 (100%)
Dolor	4 (50%)	5 (71,4%)	1 (50%)
Dispareunia	2 (25%)	1 (14,3%)	-
Disuria	1 (12,5%)	2 (28,6%)	-
Localización			
Lateral	1 (12,5%)	3 (42,8%)	0
Central	1 (12,5%)	1 (14,3%)	1 (50%)
Ambas	6 (75%)	3 (42,8%)	1 (50%)
Focos			
Unifocal	4 (50%)	5 (71,4%)	2 (100%)
Multifocal	4 (50%)	2 (28,6%)	0
Tamaño			
<2 cm	1 (12,5%)	1 (14,3%)	1 (50%)
>2 cm	7 (87,5%)	6 (85,7%)	1 (50%)
Lesiones precursoras			
H-SIL	8 (100%)	0	0
VIN-d	0	5 (71,4%)	1 (50%)
Liquen escleroso			
Presente	4 (62,5%) incluido ND	5 (62,5%)	1 (50%)
Ausente	3 (37,5%)	3 (42,8%)	1 (50%)
Morfología (hematoxilina-eosina)			
Queratinizante	0	6 (85,7%)	2 (100%)
Condilomatosa/basaloides	8 (100%)	1 (14,3%)	0
p53			
Patrón	Disperso 4 (50%)	Basal 3 (60%)	Disperso 1 (50%)
	Epitelial medio 4 (50%)	Parabasal difuso 2 (40%)	Epitelial medio 1 (50%)
Tipificación VPH			
VP16	5	ND	ND
VP18	1	ND	ND
VP52	1	ND	ND
Ganglio linfático			
Positivo	4 (50%)	6 (85,7%)	1 (50%)
Negativo	4 (50%)	1 (14,3%)	1 (50%)
Estadio			
I	4 (50%)	0	0
II	1 (12,5%)	1 (14,3%)	1 (50%)
III	2 (25%)	5 (71,4%)	1 (50%)
IV	1 (12,5%)	1 (14,3%)	0
Neoadyuvancia			
Sí	4 (50%)	1 (14,3%)	1 (50%)
No	4 (50%)	6 (85,7%)	1 (50%)

Grupos	VPH asociado	VPH independiente	
Quimioterapia			
Sí	5 (62,5%)	4 (57,1%)	0
No	3 (37,5%)	3 (42,8%)	2 (100%)
Radioterapia			
Sí	2 (25%)	2 (28,6%)	0
No	6 (75%)	5 (71,4%)	2 (100%)
Seguimiento			
Manejo del dolor/paliativo	6 (75%) *	2 (28,6%)	1 (50%)
Remisión completa	2 (25%) *	0	0
Óbito	2 (25%)	5 (71,4%)	1 (50%)

CEV: carcinoma escamoso de vulva; SVVG: síndrome vulvovaginal gingival; dVIN: differentiated vulvar intraepithelial neoplasia; H-SIL: high-grade squamous intraepithelial lesion; ND: no determinado.
 * De las 6 pacientes, 2 presentaron remisión completa.

TABLA 2: Estratificación en subgrupos de acuerdo con las características inmunohistoquímicas.



FOTO 1: Grupo CEV VPH asociado (p16+/p53 wt). Tumor exofítico, verrugoso.

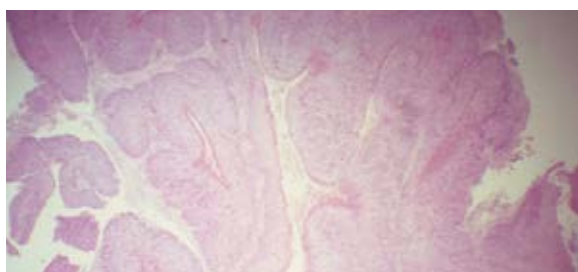


FOTO 2: CEV condilomatoso. Crecimiento exofítico, atipias, agrandamiento nuclear y CEV tipo basaloide: nidos de células basaloide, monomorfas, escaso citoplasma (HyE, 10X).

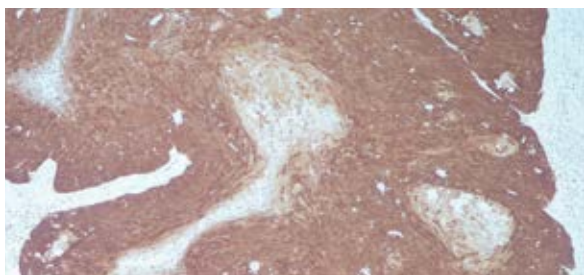


FOTO 3: p16 positiva. Más del 70% del tumor, tinción fuerte, en bloque, nuclear y citoplasmática.



FOTO 4: Grupo CEV VPH independiente (p16-/p53 mutado). Tumor tipo placa engrosada con sectores erosivos y compromiso bilateral. Áreas blanco-márfilinas, atróficas, marginales con distorsión arquitectural y adhesiones labiales.

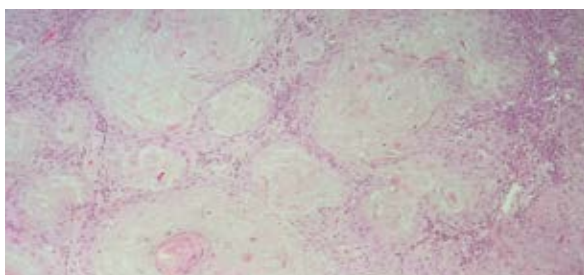


FOTO 5: CEV queratinizante clásico. Nidos de células escamosas con perlas córneas que invaden en forma expansiva y en cordones.

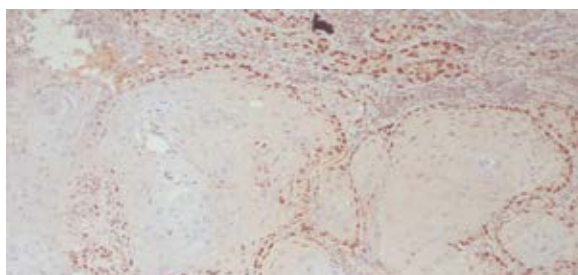


FOTO 6: p53 mutada. Expresión positiva nuclear limitada a la capa basal (sobrexpresión basal) (HyE, 10 X).

COMENTARIOS

La inmunohistoquímica es una herramienta que permite dividir a los CEV en dos grupos en base a la expresión de las proteínas p16/p53: CEV VPH-A y CEV VPH-I.

El grupo CEV VPH-A se estima entre el 30% al 40% de los CEV. Suelen tener como lesión precursora a la lesión escamosa intraepitelial de alto grado H-SIL que se observa en el 90% de los casos. Es más frecuente en mujeres entre la tercera y la quinta década de la vida, y presenta como factores de riesgo debut sexual precoz, inmunosupresión y tabaquismo, entre otros. Las lesiones suelen ser multifocales y concomitantes en otros sitios como el cérvix y el ano (neoplasias sincrónicas), la progresión a CEV lleva varios años y ocurre en la minoría de los casos¹⁰⁻¹⁴.

En nuestra serie de casos predominó un grupo etario más joven (edad media 54 años) que mostró en un 100% de los casos H-SIL como lesión precursora, asimismo, en un 50% se evidenció multicentricidad. Destacamos que una paciente presentó concomitantemente síndrome vulvovaginal gingival, que es una rara variante del liquen plano (LP) caracterizada por la triada sintomática erosiva que afecta la vulva, la vagina y la cavidad oral. Representa un desafío diagnóstico y terapéutico, con posibles secuelas cicatrizales y potencial transformación maligna. En la histología, la paciente que estudiamos mostró superposición de LP, liquen escleroso vulvar (LEV) y liquen erosivo vulvar.

En cuanto al seguimiento del grupo CEV VPH-A, el 75% sigue en controles por el Servicio de Oncoginecología. Dos pacientes que se encontraban con CEV temprano, en EI y en EII, mostraron remisión completa.

Los virus considerados carcinógenos clase I abarcan a los tipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 y 68, los cuales, bajo la forma de infección persistente, pueden conducir a la transformación neoplásica. Los tipos más frecuentes asociados a CEV son: el VPH 16 (77%), seguido del VPH 33 (10,6%) y VPH 18 (3%). En nuestro estudio predominó el VPH 16 (5/8 pacientes)^{15,16}.

Por otra parte, el grupo de los CEV VPH-I suele tener como lesión precursora a la dVIN; afecta a la mujer mayor, y se asocia a inflamación crónica y liquen escleroso. Suele ser unifocal y unicéntrica. La progresión de la lesión precursora a CEV es más rápida, lo que ocurre en el 90% de las mujeres con dVIN con desenlace fatal estimado dentro de los 2 años¹⁰⁻¹².

En nuestra casuística el grupo CEV VPH-I mostró un grupo etario mayor de acuerdo con la bibliografía consultada. Existieron 2 pacientes a destacar menores de 65 años, de las cuales una presentaba síndrome de Down y la otra antecedentes maternos de CEV. No

hemos hallado bibliografía relacionada con esta asociación o antecedente familiar¹⁷. El dVIN se encontró en el 72% de las pacientes. Este grupo registró una evolución desfavorable, el 71,4% falleció y el resto se encuentra en tratamiento paliativo.

Encontramos dos casos de CEV VPH-I (p16-/p53 wt) que, según la bibliografía consultada, tendría un pronóstico intermedio. Un caso se comportó como un CEV HPV-A (55 años) y continúa con controles en seguimiento por Oncoginecología. Y la otra, de 77 años con dVIN y liquen escleroso, falleció. La tipificación para VPH resultó dentro de las dermatosis inflamatorias halladas en nuestro estudio; se destaca el LEV presente en el 59% de los casos con confirmación histológica. Como herramientas para su pesquisa, se subrayan el sistema de puntuación clínica de LEV y la dermatoscopia que optimiza el sitio de la toma biopsia y de los estadios del LEV. La selección de la toma de la muestra se recomienda en áreas de piel esclerótica activa y erosiones que no mejoran después de la terapia. Se debe tener presente el concepto actual de liquen escleroso no escleroso cuyo diagnóstico depende de la correlación clínico patológica¹⁸⁻²⁰.

A fin de disminuir la incidencia del CEV se plantean estrategias basadas en la prevención: a) prevención primaria: en la actualidad existen tres vacunas autorizadas por la *Food and Drug Administration* (FDA) para prevenir el VPH: Cervarix® (bivalente), Gardasil® (tetraivalente) y 9 Gardasil® (nonavalente); b) prevención secundaria: no se dispone de pruebas de detección específicas para el cáncer de vulva por lo que se recomienda promover el autoexamen, especialmente en pacientes con historial de liquen escleroso; es fundamental realizar una evaluación temprana ante cualquier síntoma (prurito) o signo clínico (placas eritematosas o pigmentadas y/o úlceras crónicas); c) prevención terciaria: implica abordar y tratar las lesiones predisponentes y preneoplásicas relacionadas con el desarrollo del cáncer de vulva (en esto último percibimos un gran avance debido a una disminución de las consultas de CEV).

CONCLUSIONES

La baja incidencia del CEV coincide con lo comunicado en la literatura. Es crucial realizar el examen físico de la vulva como una extensión más de la piel. Sin embargo, es un sitio que incomoda a la paciente y al médico por lo que el autoexamen de la zona constituye un pilar fundamental en la prevención. Se debería concientizar a las mujeres acerca de la importancia de la consulta oportuna y temprana para evitar demoras

en el diagnóstico. En este sentido, los consultorios especializados en patología vulvar y el trabajo multidisciplinario tienen un papel protagónico.

La subdivisión de los CEV en subgrupos clínicos, de acuerdo con la expresión de p16 y p53 por inmunohistoquímica, permite entender su comportamiento y evolución a fin de aplicar estrategias para su segui-

miento y nuevas terapéuticas basadas en blancos moleculares en un futuro.

AGRADECIMIENTOS

A Tatiana Gálvez Gil, Lucía Caherovsky, Joaquín Fortte y Natalia Dilerma por su valioso tiempo y buena disposición para colaborar en la recolección de los datos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Olawaiye AB, Cuello MA, Rogers LJ. Cancer of the vulva: 2021 update. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155:7-18.
2. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics 2023. *CA Cancer J Clin.* 2023;73:17-48.
3. Sistema de Vigilancia Epidemiológica y Reporte del Cáncer. Boletín de mortalidad por cáncer en Argentina. SIVER-Ca con base de datos de la DEIS. Ministerio de Salud. [Consultado septiembre 2023].
4. Wohlmuth C, Wohlmuth-Wieser I. Vulvar malignancies: an interdisciplinary perspective. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2019;17:1257-1276.
5. Tan A, Bieber AK, Stein JA, Pomeranz MK. Diagnosis and management of vulvar cancer. A review. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81:1387-1396.
6. Asociación Argentina de Ginecología Oncológica. Guías clínicas para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer genital femenino. 3ª Edición. Editorial Ascune 2016. Capítulo: Cáncer de vulva:129-148.
7. Oonk MHM, F, Baldwin P, Mahner S, et al. European society of gynaecological oncology guidelines for the management of patients with vulvar cancer update 2023. *Int J Gynecol Cancer.* 2023;33:1023-1043.
8. Höhn AK, Brambs CE, Hiller GGR, May D, et al. 2020 WHO Classification of female genital tumors. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2021;81:1145-1153.
9. Falcón MF, Paradedda ME, Kamermann FG, Maldonado V, et al. Immunohistochemistry of p16 and p53 in vulvar cancer. *Medicina (B Aires).* 2020;80:127-133.
10. Boyle W, Ganesan R. Vulval carcinomas. An update. *Diagnostic Histopathology.* 2021;27:472-477.
11. Barlow EL, Lambie N, Donoghoe MW, Naing Z, et al. The clinical relevance of p16 and p53 status in patients with squamous cell carcinoma of the vulva. *J Oncol.* 2020;3739075.
12. Woelber L, Prieske K, Eulenburg C, Oliveira-Ferrer L, et al. p53 and p16 expression profiles in vulvar cancer: a translational analysis by the Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie Chemo and Radiotherapy in Epithelial Vulvar Cancer study group. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224:595.e1-595.e11.
13. Kortekaas KE, Bastiaannet E, van Doorn HC, de Vos van Steenwijk PJ, et al. Vulvar cancer subclassification by HPV and p53 status results in three clinically distinct subtypes. *Gynecol Oncol.* 2020;159: 649-656.
14. Tessier-Cloutier B, Kortekaas KE, Thompson E, Chen J, et al. Major p53 immunohistochemical patterns in *in situ* and invasive squamous cell carcinomas of the vulva and correlation with TP53 mutation status. *Mod Pathol.* 2020;33:1595- 1605.
15. Van den Brule AJ, Pol R, Franssen-Daalmeijer N, Schouls LM, et al. GP5+/6+ PCR followed by reverse line blot analysis enables rapid and high-throughput identification of human papillomavirus genotypes. *J Clin Microbiol.* 2002;40:779-87.
16. Bermejo A, Rodríguez EA, Leiro V, Mestroni M, et al. Consenso sobre virus papiloma humano (HPV) y herpes simplex virus (HSV) 2016. Sociedad Argentina de Dermatología. Disponible en: www.sad.org.ar/wpcontent/uploads/2016/04/Consenso-HPV-y-HSV-2016.pdf. [Consultado marzo 2024].
17. Osuna-Marco M, López- Barahona M, López-Ibor B, Tejera Á. Ten reasons why people with down syndrome are protected from the development of most solid tumors. A review. *Front Genet.* 2021;12:1-12.
18. De Luca D, Papara C, Vorobyev A, Staiger H, et al. Lichen sclerosus: the 2023 update. *Front Med.* 2023;10:1-20.
19. Day T, Selim A, Allbritton J, Scurry J. Nonsclerotic lichen sclerosus: definition of a concept and pathologic description. *J Low Genit Tract Dis.* 2023;27:358-364.
20. Saunders H, Buchanan JAG, Cooper S, Hollowood K, et al. The period prevalence of oral lichen planus in a cohort of patients with vulvar lichen sclerosus. *JEADV.* 2010;24:18-21.