

Validación de la técnica de ganglio centinela en cáncer de vulva en el Hospital de la Mujer

Validation of the sentinel lymph node technique in vulvar cancer at the Hospital de la Mujer

Sebastián Ben¹, Diego Greif², María Fernanda Nozar³,
Gualberto Arribeltz⁴, Benedicta Caserta⁵

Resumen

El cáncer de vulva es un cáncer poco frecuente que representa el 4% de los tumores ginecológicos. El ganglio centinela en cáncer de vulva en estadios precoces permite una correcta estadificación y reduce la morbilidad quirúrgica sin aumentar las recurrencias inguinales o afectar la sobrevida.

Objetivos: Realizar la validación de la técnica de ganglio centinela en cáncer de vulva para su aplicación como tratamiento estándar.

Material y Métodos: Desde enero de 2016 a noviembre de 2020 se incluyeron pacientes con cáncer de vulva que cumplían los criterios de inclusión para aplicar el ganglio centinela (tumores menores de 4 cm, unifocales, invasión mayor a 1 mm y sin compromiso metastásico inguinofemoral clínica). Se realizó inyección en 4 cuadrantes peritumoral intradérmico con Tecnesciogg-nanocoloides. Luego del procedimiento del GC, en el mismo acto quirúrgico se realizó, de forma sistemática, la linfadenectomía inguinofemoral completa.

Resultados: Se operaron 7 pacientes en las cuales se realizaron 11 procedimientos inguinales. Se detectó el GC en todos los casos. El promedio de ganglios centinela resecados: 1,7 ganglios por región inguinal. Tres (3) pacientes tuvieron compromiso linfático (42%). El GC fue positivo en 3 de 11 regiones inguinales (27%). El

1. Prof. Adj. Clínica Ginecotocológica "A". Facultad de Medicina. UdeLaR
2. Prof. Adj. Clínica Ginecotocológica "A". Facultad de Medicina. UdeLaR
3. Prof. Agda. Clínica Ginecotocológica "A". Facultad de Medicina. UdeLaR
4. Prof. Agdo. Clínica Ginecotocológica "A". Facultad de Medicina. UdeLaR
5. Cátedra de Anatomía Patológica. Facultad de Medicina. UdeLaR

Departamento responsable: Clínica Ginecotocológica "A"

Autor corresponsal:

Dr. Sebastián Ben. Bvar Artigas 1590, Montevideo, Uruguay
secretaria@ginea.org

Sebastián Ben <https://orcid.org/0000-0001-7664-4687>
Diego Greif <https://orcid.org/0000-0003-1332-4314>
María Fernanda Nozar <https://orcid.org/0000-0003-2820-2141>
Gualberto Arribeltz <https://orcid.org/0000-0002-5427-6788>
Benedicta Caserta <https://orcid.org/0000-0001-8446-3166>
Clínica Ginecotocológica "A"
<https://orcid.org/0000-0001-7901-9692>

Recibido: 30/4/2022 **Aceptado:** 30/05/2022

promedio de ganglios No centinela resecados por región fue de 5. No hubo ganglios No centinela comprometidos. No hubo falsos negativos, ni falsos positivos.

Conclusiones: De acuerdo a los resultados del proceso de validación, el equipo asistencial interdisciplinario está en condiciones para la implementación del ganglio centinela en el manejo terapéutico estándar del cáncer de vulva.

Palabras claves: neoplasias vulvares, biopsia del ganglio linfático centinela, estudio de validación, neoplasias genitales femeninas, procedimientos quirúrgicos ginecológicos

SLN was positive in 3 of 11 inguinal regions (27%). The average number of non-sentinel nodes resected per region was 5. There were no involved non-sentinel nodes. There were no false negatives or false positives.

Conclusions: According to the results of the validation process, the interdisciplinary care team is in a position to implement the sentinel node in the standard therapeutic management of vulvar cancer.

Key words: : Vulvar Neoplasms, Sentinel Lymph Node Biopsy, Validation Study, Genital Neoplasms, Female, Gynecologic Surgical Procedures.

Abstract

Vulvar cancer is a rare cancer that represents 4% of gynecological tumors. The sentinel node in early-stage vulvar cancer allows correct staging and reduces surgical morbidity without increasing groin recurrences or affecting survival.

Objectives: Validate the sentinel node technique in vulvar cancer for its application as standard treatment.

Materials and Methods: From January 2016 to November 2020, patients with vulvar cancer who met the inclusion criteria to apply the sentinel lymph node (tumors less than 4 cm, unifocal, invasion greater than 1 mm and without clinical inguinofemoral metastatic involvement) were included. Intradermal peritumoral injection was performed in 4 quadrants with Tecno-siogg-nanocoloides. After the SLN procedure, in the same surgical act, a complete inguinofemoral lymphadenectomy is systematically performed.

Results: 7 patients underwent surgery in which 11 inguinal procedures were performed. GC was detected in all cases. The average number of resected sentinel nodes: 1.7 nodes per inguinal region. 3 patients had lymphatic involvement (42%).

INTRODUCCIÓN

El cáncer de vulva representa el 4% de los tumores ginecológicos. Es un cáncer poco frecuente, en Uruguay la incidencia es de 1,07 casos/100.000 según tasa ajustada por edad. Esta incidencia ha ido en aumento en las últimas décadas a nivel global. La edad de presentación más frecuente es 60 años si bien se está viendo un cambio en el perfil epidemiológico con una disminución en la edad de aparición de la enfermedad dada su vinculación con el virus papiloma humano (HPV).¹⁻³

El tratamiento del cáncer de vulva es un desafío. En los casos de cáncer de vulva en estadios precoces el tratamiento de elección es el quirúrgico e incluye la resección tumoral radical + el abordaje del territorio linfático inguinal.⁴

Para los tumores laterales (más allá de 2 cm de la línea media) el abordaje linfático inguinal puede ser de la región ipsilateral al tumor. En los tumores mediales el abordaje ganglionar inguinal debe ser bilateral.⁴

El cáncer de vulva tiene una diseminación principalmente linfática. La presencia de metástasis en ganglios inguinofemorales

es uno de los principales factores pronósticos.^{5,6} El abordaje quirúrgico ganglionar inguinal se puede realizar de dos maneras: utilizando la técnica de ganglio centinela o linfadenectomía inguinal completa superficial y profunda.^{4,7}

El ganglio centinela en cáncer de vulva en estadios precoces ha determinado un impacto en reducir la morbilidad quirúrgica sin aumentar las recurrencias inguinales o afectar la sobrevida de forma significativa.⁸

El GC en cáncer de vulva fue descrito por Levenback et al., en 1994, utilizando azul patente.⁹ En 1997, Decesare et al.¹⁰ publican la primer serie de casos utilizando Tecnesio, con una tasa de detección del 100%. Desde entonces se han desarrollado múltiples estudios que han llevado a una revolución en el tratamiento del cáncer de vulva con la aplicación de la técnica de ganglio centinela como manejo estándar de esta patología.^{4,11}

Si bien el desarrollo e implementación de la técnica del ganglio centinela (GC) en el abordaje de muchas patologías ha determinado un acumulado de experiencia en diferentes ámbitos, siguiendo las Recomendaciones de la Sociedad Internacional de Ganglio Centinela realizamos la validación del GC en cáncer de vulva previo a su aplicación como tratamiento estándar.¹²

Los criterios para completar la etapa de validación de los equipos son:

- Realizar la detección de GC en 10 regiones inguinales.
- Linfadenectomía inguinofemoral completa en todos los casos.
- 100% de detección.
- Sin falsos negativos.

En la Clínica Ginecotocológica "A" realizamos la validación del GC en cáncer de vulva siendo el primer equipo en tener la validación completa en Uruguay.

El objetivo de este artículo es reportar los resultados del proceso de validación de la técnica del ganglio centinela en el cáncer de vulva.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron todas las pacientes con cáncer de vulva desde enero de 2016 a noviembre de 2020, que cumplían los criterios de inclusión para aplicar el ganglio centinela, que aceptaron participar en la etapa de validación y firmaron el consentimiento informado.

Se presentó el protocolo de validación del ganglio centinela desarrollado por el equipo asistencial de la Clínica Ginecotocológica A de la Facultad de Medicina y el Laboratorio de Anatomía Patológica del Hospital de la Mujer del Centro Hospitalario Pereira Rossell, al Comité de Ética hospitalario.

La validación de la técnica de ganglio centinela en cáncer de vulva se realizó por el equipo de ginecología oncológica la Clínica Ginecotocológica "A". El procesamiento de las muestras se realizó por el equipo del Departamento de Anatomía Patológica y Citología del Hospital de la Mujer del Centro Hospitalario Pereira Rossell, que cuenta con vasta experiencia en ganglio centinela en otros territorios. Las cirugías se realizaron en el Centro Hospitalario Pereira Rossell (CHPR), Hospital de la Mujer "Dra. Paulina Luisi".

Criterios de inclusión para ganglio centinela

- Diámetro tumoral menor de 4 cm.
- Tumores unifocales.
- Pacientes con carcinoma de vulva con invasión mayor a 1 mm.
- Ausencia de enfermedad metastásica inguinofemoral clínica.

Técnica

Se realizó inyección en 4 cuadrantes peritumoral intradérmico de Tecnecio99-nanocoloides (dosis total 1,5 a 2 mCi) en todos los casos el día previo a la cirugía. En todos los casos se realizó centellograma para localización con fusión SPECT – TC (modelo Infinia-Hawkey 4 de General Electric).

Para la búsqueda quirúrgica se realizó una incisión cutánea de 2-3 cm, 2 cm por debajo de la arcada inguinal paralela a la misma. Disección de planos en búsqueda territorio ganglionar de los ganglios que marcan con el detector de radioisótopos. Se resecan los ganglios que marcan con radioprobe y todos los ganglios que sean macroscó-

picamente sospechosos de compromiso tumoral.

En los casos de tumores centrales (menores de 2 cm de línea media) la detección del ganglio centinela debe ser bilateral, de lo contrario se realiza linfadenectomía sistemática del lado sin marcado. La misma consideración aplica si el abordaje debe ser unilateral por la ubicación de tumor.

Luego de la identificación y extracción del/de los GC se realizó el estudio intraoperatorio; posteriormente, se realizó el informe anatomopatológico definitivo en diferido (anexo 1). Los ganglios centinela reseca-

Anexo 1. Protocolo de estudio diferido de Ganglio Centinela.

Departamento de
Anatomía Patológica y
Citología. Hospital de la
Mujer "Dra. Paulina Luisi"

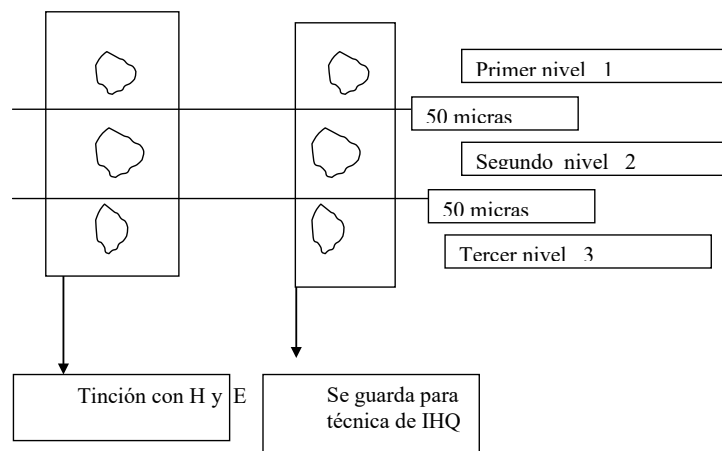
DIAGNOSTICO EN DIFERIDO DEL O LOS GANGLIOS CENTINELA NEGATIVOS EN EL INTROPERATORIO

Una vez incluido todos los fragmentos del ganglio centinela si el resultado intraoperatorio fue negativo se obtienen tres niveles de corte cada 50 micras de cada fragmento.

Adquiriéndose en cada nivel dos láminas; una para tinción de rutina con H y E y otra en laminas silanizadas para técnicas de Inmunohistoquímica (IHQ).

Cada ganglio con numero romano (ej: I, II, III), cada fragmento con letras (ej: IA, IB, IIA, IIB, etc) y cada nivel de ganglio con numeros arabigos(1,2 y3)

CADA FRAGMENTO DE GANGLIO SE CORTA EN TRES NIVELES en dos laminas



El diagnóstico patológico final se realiza luego del análisis de secciones con H y E a intervalos de 50 micras de cada fragmento del ganglio centinela. Actualmente se solicita técnica de IHQ en casos donde con H y E se evidencia sospecha de micro o submicrometástasis.

sis (metástasis menores de 2 mm) clasifica al ganglio centinela como positivo.

En el estudio intraoperatorio se disecciona el material recibido y se identifican el o los ganglios. Se miden y se secciona cada uno, cada 2 mm en forma transversal al eje mayor del ganglio.

Se realizan improntas citológicas, de todas las secciones, presionando cada lado (ambas caras de corte), entre dos láminas (portaobjetos). Se tiñen con Hematoxilina y Eosina (HyE).

Diagnóstico intraoperatorio que se emite:

Estudio de ganglio centinela intraoperatorio:
1. Positivo para metástasis. 2. Negativo para metástasis. 3. No evaluable.

Estudio Diferido: Ver anexo 1.

Se incluye cada fragmento de cada sección en un cassette, realizando un bloque de cada sección, numerados en forma seriada.

Un diagnóstico positivo en el intraoperatorio se confirma en el estudio diferido, realizando sólo un nivel de corte y tinción con HyE. Un diagnóstico negativo en el intraoperatorio, requiere un estudio de ultraestadiaje en diferido, de la totalidad de los GC diseccionados.

Se realizan 3 niveles de corte cada 50 micras de cada fragmento. De cada nivel de corte se levantan dos láminas: una para tinción de rutina con HyE; y la otra se levanta en lámina cargada, para eventual técnica de

inmunohistoquímica (IHQ) para citoqueratina (CK) de amplio espectro (clona AE1/AE3).

El diagnóstico anatomopatológico final se realiza luego del análisis de todas las secciones con HyE. Se solicita CK en casos de sospecha de micro o submetástasis.

Criterios de diagnóstico:

Macrometástasis: metástasis mayor de 2 mm. Micrometástasis: metástasis entre 0,2 y 2 mm. Submicrometástasis: células tumorales aisladas, células en tránsito aisladas o en grupos.

En esta etapa de validación, luego del procedimiento del GC y, en el mismo acto quirúrgico, se realiza de forma sistemática la linfadenectomía inguinofemoral completa, uni o bilateral según corresponda, en todos los casos.

El estudio de los ganglios no centinelas (GNC), se realizó de forma habitual para los ganglios.

RESULTADOS

Desde enero de 2016 hasta noviembre de 2020 se incluyeron 7 pacientes en las cuales se realizaron 11 procedimientos inguinales, destacando que 4 pacientes presentaron tumores centrales que requirieron valoración inguinal bilateral y 3 laterales con indicación de evaluación unilateral.

La edad media fue de 74 años (mín. 68 años – máx. 81 años). En todos los casos fue-

Tabla 1.
Características de la población estudiada

Pacientes operadas	n =7
Edad	media 74 años (min 68 años - max 81 años)
Localización	medial n =4
	lateral n=3
Tipo Histológico	Escamoso n=7
Tamaño tumoral	media 25mm (min 17 mm – max 37mm)

Tabla 2.
Características de los hallazgos ganglionares

Pacientes	n=7
Procedimientos GC (regiones inguinales)	n=11
Detección de GC	11 (100%)
Ganglios Centinela resecados	media 1,7 por región (mín 1- máx 5)
Ganglios NO Centinela resecados	media 5 por región (mín 3 – max 8)
Ganglios Centinela Positivos (por región)	3/11 (27%)
Ganglios Centinela Positivos (por paciente)	3/7 (42%)
Ganglios No Centinela positivos (por región)	0/11

ron carcinomas escamosos invasores. El tamaño tumoral medio de 25 mm (mín. 17 mm – máx. 37 mm). (Tabla 1).

Se logró la detección de GC en todos los casos (100%). El promedio de ganglios centinela resecados: 1,7 ganglios por región inguinal (mín. 1 – máx. 5). En 3 de 7 pacientes se tuvo compromiso linfático (42%). El GC fue positivo en 3 de 11 regiones inguinales (27%). (Tabla 2) (Figuras 1 y 2).

El promedio de ganglios No centinela resecados por región fue de 5 (mín. 3 – máx. 8).

En los casos de compromiso tumoral ganglionar los únicos ganglios con metástasis fueron los GC. No hubo casos de ganglios No centinela comprometidos. No hubo casos de falsos negativos, ni falsos positivos.

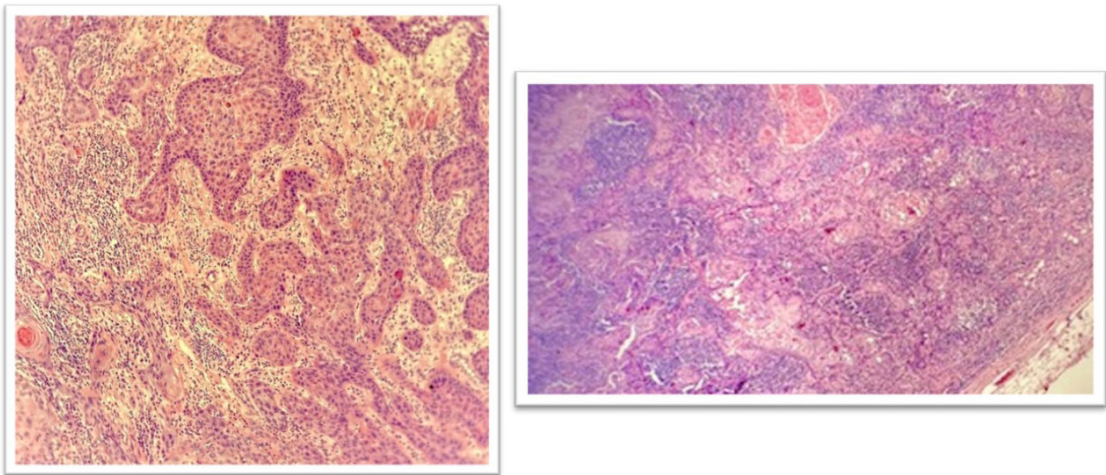
Se cumple por lo tanto de forma completa con todos los aspectos requeridos para la validación de la técnica.

DISCUSIÓN

En la década de 1970 se introduce el concepto de ganglio centinela por parte de Cabanas et al. para el manejo del cáncer de pene.¹³ Se ha desarrollado esta técnica en múltiples tipos de tumores, siendo en algunos como el cáncer de mama, cuello uterino y melanoma el manejo estándar del estatus linfático.

El ganglio centinela en cáncer de vulva ha revolucionado el tratamiento y actualmente se considera el estándar de tratamiento para las pacientes que cumplen los criterios de

Figura 1 y 2.
Características histopatológicas de los hallazgos ganglionares



inclusión para el abordaje del territorio linfático inguinofemoral.⁴

Los estudios de validación en los cuales se realizó el GC y linfadenectomía en todos los casos muestran una elevada tasa de detección, principalmente cuando se utiliza radiocoloides como es nuestro caso.¹⁴ La detección con radiocoloides es de 85% (74%–93%) con la técnica combinada (radiocoloides + colorante azul) no muestra mayores tasas de detección (87%).¹⁵ En el caso de la validación que estamos presentando tuvimos un 100% de marcado y detección del GC.

En lo que tiene que ver con la seguridad oncológica determinada por la tasa de falsos negativos, en el estudio de Levenback et al. (GOG173) fue del 2%.¹⁴ En nuestra etapa de validación no hubo ningún caso de falso negativo, elemento fundamental que sustenta la incorporación de la técnica en el manejo habitual del cáncer de vulva en estadios precoces por parte del equipo de validación.

En el estudio de Van der Zee et al. (GROINSS -V), en el cual se realizó el GC sin linfadenectomía inguinofemoral en las pacientes con GC negativo, mostró una tasa de recurrencia inguinal global del 3% y del 2,3% en tumores unifocales.⁸ No mostrando diferencia con la linfadenectomía sistemática inguinofemoral en la cual el porcentaje de recurrencia es del 3%.⁸ La recurrencia en tumores multifocales fue del 11,8%, por lo que no se recomienda la técnica de GC en esos casos, tal como realizamos en nuestra serie.^{8,15}

La tasa de falsos negativos es significativamente menor en tumores de menos de 4 cm en comparación con los mayores, por lo cual la técnica actualmente se recomienda en los menos de 4 cm, tal como se planteó y realizó en este proceso de validación.¹⁴

En estadios precoces de cáncer de vulva

el riesgo de compromiso linfático inguinofemoral es del 20-30%¹⁶, por lo que el 70-80% de los procedimientos hubieran podido evitarse. En nuestra serie realizamos 11 linfadenectomías completas inguinofemorales, en las cuales hubo 3 casos con metástasis linfática. La linfadenectomía completa podría haberse evitado en 8 de 11 regiones (72,7%) luego de esta etapa de validación.

Existen claros beneficios de la detección del ganglio centinela por encima de la linfadenectomía sistemática. La posibilidad de que al menos exista una complicación con la linfadenectomía sistemática es del 70-80%.¹⁷ Las complicaciones más frecuentes son: infección (25%), seroma (11-40%), celulitis (25-57%), dehiscencia de la herida (15-30%), linfocèle (7-40%) y linfedema crónico 14-48%.¹⁸

Cuando comparamos los casos de GC negativos (en los cuales no se realizó linfadenectomía) con los casos de GC positivos más linfadenectomía inguinofemoral completa existe una diferencia significativa en reducción de la morbilidad quirúrgica, con menores complicaciones a corto plazo como ser: dehiscencia de la herida inguinal ($p<.0001$), celulitis ($p<.0001$) y tiempo de internación ($p<.0001$). Además, el GC tiene menos complicaciones crónicas como linfedema ($p<.0001$) y celulitis recidivante ($p<.0001$).⁸ Estos serán resultados importantes a evaluar a largo plazo una vez implementada la técnica en el manejo de estas pacientes.

La técnica no sólo permite evitar complicaciones, sino que también permite localizar con mayor precisión el ganglio linfático que más probablemente esté comprometido. En nuestra serie los únicos ganglios comprometidos de cada caso fueron los GC. Es por este motivo que podemos considerar que la técnica de GC mejora la estadificación inguinofemoral.

Además, los ganglios centinela resecados se estudiaron bajo el protocolo de ultraestadificación, como se reporta en la literatura. Se realizan cortes histológicos con estudio minucioso cada 2-3 mm y permite detectar micrometástasis. En las series internacionales el diagnóstico por ultraestadificación representa el 20%-40% del total de las metástasis linfáticas.^{8,14,19} Esto indudablemente mejora la sensibilidad diagnóstica.

El tamaño de la metástasis y el número de ganglios comprometidos son factores pronósticos importantes que determinan el pronóstico y el riesgo de compromiso de ganglios no centinela.^{16,20} Incluso los tumores con metástasis ganglionar $\leq 2\text{mm}$ podría evitarse la linfadenectomía inguinofemoral completa, realizando radioterapia externa en la región inguinal con mínima toxicidad.^{4,21}

El equipo de Ginecología Oncológica de Clínica Ginecotocológica "A" en conjunto con el Laboratorio de Citología y Anatomía Patológica del Hospital de la Mujer son el primer equipo que ha desarrollado y reportado el proceso de validación en Uruguay para realizar la técnica de ganglio centinela en cáncer de vulva. Se destaca que al tratarse de una patología poco frecuente, el tratarse de un Centro Asistencial de referencia nacional permite por un lado centralizar, validar y estandarizar tratamientos.

Esto asegura la experiencia necesaria, el aprendizaje, la docencia y el entrenamiento continuo a todos los integrantes equipo multidisciplinario que participa en el estudio y tratamiento de pacientes con esta patología.

CONCLUSIÓN

De acuerdo a los resultados del proceso de validación, el equipo asistencial interdiscipli-

nario está en condiciones para la implementación de la técnica del GC en el manejo terapéutico quirúrgico estándar del cáncer de vulva.

Agradecimiento

A los integrantes del Equipo de Anatomía Patológica y Citología:

Dres. S. de la Peña, D. Mazal, V. Carbonati, A. Sica, M. Cedeira, G. Díaz.

Técnicos R. Nesti, M. Correa, C. Carrera.

Contribución de los autores

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

La editora, Dra. Natalia Pérez, aprobó la publicación de este artículo.

Bibliografía

1. Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer. Situación Epidemiológica del Uruguay en relación al Cáncer. Registro Nacional del Cáncer, Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer [Internet]. 2019;1-61. Available from: http://www.comisioncancer.org.uy/uc_513_1.html
2. Judson PL, Habermann EB, Baxter NN. Situ Vulvar Carcinoma. Obstetrics & Gynecology. 2006;107(5):1018-22.
3. Dittmer C, Katalinic A, Mundhenke C, Thill M, Fischer D. Epidemiology of vulvar and vaginal cancer in Germany. Archives of Gynecology and Obstetrics. 2011;284(1):169-74.
4. Bradley K, Crispens MA, Frederick P. (Squamous Cell Carcinoma) Vulvar Cancer. 2020;
5. te Grootenhuys NC, van derZee AGJ, van Doorn HC, van derVelden J, Vergote I, Zanagnolo V, et al. Sentinel nodes in vulvar cancer: Long-term follow-up of the GROningen International Study on Sentinel nodes in Vulvar cancer (GROINSS-V) i. Gynecologic Oncology [Internet]. 2016;140(1):8-14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j>

ygyno.2015.09.077

6. Stehman FB, Bundy BN, Thomas G, Varia M, Okagaki T, Roberts J, et al. Groin dissection versus groin radiation in carcinoma of the vulva: A gynecologic oncology group study. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics.* 1992;24(2):389–96.
7. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* 2018;143:4–13.
8. 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. *Journal of Clinical Oncology.* 2008;26(6):884–9.
9. Levenback C, Burke TW, Gershenson DM, Morris M, Malpica A, Ross MI. Intraoperative lymphatic mapping for vulvar cancer. *Obstetrics and gynecology [Internet].* 1994 Aug;84(2):163–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8041523>
10. DeCesare SL, Fiorica J v., Roberts WS, Reintgen D, Arango H, Hoffman MS, et al. A pilot study utilizing intraoperative lymphoscintigraphy for identification of the sentinel lymph nodes in vulvar cancer. *Gynecologic Oncology.* 1997;66(3):425–8.
11. Oonk MHM, Planchamp F, Baldwin P, Bidzinski M, Brännström M, Landoni F, et al. European society of gynaecological oncology guidelines for the management of patients with Vulvar cancer. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2017;27(4):832–7.
12. Levenback CF, van der Zee AGJ, Rob L, Plante M, Covens A, Schneider A, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecologic oncology [Internet].* 2009;114(2):151–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2009.03.035>
13. Cabanas RM. An approach for the treatment of penile carcinoma. *Cancer.* 1977;39(2):456–66.
14. Levenback CF, Ali S, Coleman RL, Gold MA, Fowler JM, Judson PL, et al. Lymphatic mapping and sentinel lymph node biopsy in women with squamous cell carcinoma of the vulva: A gynecologic oncology group study. *Journal of Clinical Oncology.* 2012;30(31):3786–91.
15. Covens A, Vella ET, Kennedy EB, Reade CJ, Jimenez W, Le T. Sentinel lymph node biopsy in vulvar cancer: Systematic review, meta-analysis and guideline recommendations. *Gynecologic Oncology [Internet].* 2015;137(2):351–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.02.014>
16. Oonk MHM, Hollema H, van der Zee AGJ. Sentinel node biopsy in vulvar cancer: Implications for staging. *Best Practice and Research: Clinical Obstetrics and Gynaecology [Internet].* 2015;29(6):812–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2015.03.007>
17. Leermakers MEJ, Pleunis N, Boll D, Hermans RH, Ezendam NPM, Pijnenborg JMA. High Incidence of Erysipelas after Surgical Treatment for Vulvar Carcinoma: An Observational Study. *International Journal of Gynecological Cancer.* 2016;26(3):582–7.
18. Wills A, Obermair A. A review of complications associated with the surgical treatment of vulvar cancer. *Gynecologic Oncology [Internet].* 2013;131(2):467–79. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.07.082>
19. Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MHM, van der Zee A, Levenback C. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecologic Oncology [Internet].* 2015;138(2):472–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.05.017>
20. Oonk MH, van Hemel BM, Hollema H, de Hullu JA, Ansink AC, Vergote I, 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. *The Lancet Oncology [Internet].* 2010;11(7):646–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(10\)70104-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(10)70104-2)
21. van der Zee AG, Slomovitz B, Covens AL, van der Velden J, de Hullu JA, Slangen B, et al. Radiotherapy as an alternative treatment for inguinofemoral lymphadenectomy in vulvar cancer patients with a metastatic sentinel node: Results of GROINSS-V II. *Gynecologic Oncology [Internet].* 2020;159(December 2005):3. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.06.005>

Slinda®

DROSPIRENONA 4 mg
LIBRE DE ESTRÓGENO

Innovación en anticoncepción

DOP
ÚNICA DROSPIRENONE
ONLY PILL

24 + 4



APROBADO POR



**U.S. FOOD & DRUG
ADMINISTRATION**



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH



Slinda.uy



Sólida eficacia anticonceptiva
equivalente a los AOC.



Seguridad comprobada.



Único anticonceptivo
aprobado en adolescentes.



Excelente control de ciclo.
Sangrados predecibles.



Beneficios más allá
de la anticoncepción.



ANTICONCEPTIVOS
Urufarma



Líder mundial
en anticoncepción

Anticoncepción *para cada mujer*



POR MAYOR INFORMACIÓN DIRIGIRSE AL DEPARTAMENTO MÉDICO DE BAYER (0800 2104) O AL PROSPECTO DEL PRODUCTO.

Endometriosis

Para romper con el ciclo del DOLOR

Dienomax[®]

Dienogest

Eficaz en el tratamiento de la Endometriosis

- Reduce lesiones frecuentes de la Endometriosis
- Reduce el dolor eficazmente
- Alivia los síntomas desde el primer ciclo
- Seguridad en uso a largo plazo
- Cómoda posología

Accesible

