























Declaración conjunta sobre lesiones vulvares

Las declaraciones de consenso de la Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO), la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal (ISSVD), el Colegio Europeo para el Estudio de la Enfermedad Vulvar (ECSVD) y la Federación Europea de Colposcopia (EFC)

 Mario Preti¹,  Elmar Joura²,  Pedro Vieira-Baptista^{3, 4},  Marc Van Beurden⁵,  Federica Bevilacqua¹,  Maaïke C G Bleeker⁶,  Jacob Bornstein⁷,  Xavier Carcopino⁸,  Cyrus Chargari⁹,  Margaret E Cruickshank¹⁰,  Bilal Emre Erzeneoglu¹¹,  Niccolò Gallio¹,  Debra Heller¹²,  Vesna Kesic¹³,  Olaf Reich¹⁴,  Colleen K Stockdale¹⁵,  Bilal Esat Temiz¹¹,  Linn Woelber^{16, 17},  François Planchamp¹⁸,  Jana Zozdika¹⁹,  Denis Querleu^{20, 21} and  Murat Gultekin²²

Correspondence to Prof. Mario Preti, Department of Surgical Sciences, University of Torino, Torino, Italy; mario.preti@unito.it

The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD) and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statements on pre-invasive vulvar lesions

Resumen

La Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO), la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal (ISSVD), el Colegio Europeo para el Estudio de la Enfermedad Vulvar (ECSVD) y la Federación Europea de Colposcopia (EFC) desarrollaron declaraciones de consenso sobre pre-lesiones vulvares invasivas para mejorar la calidad de la atención de pacientes con neoplasia intraepitelial escamosa vulvar, enfermedad de Paget vulvar in situ y melanoma in situ.

Para la neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (dVIN), siempre se debe adoptar un procedimiento de escisión.

Para la lesión intraepitelial escamosa de alto grado vulvar (VHSIL), se pueden utilizar tanto procedimientos de escisión como ablativos. Este último puede considerarse para la preservación de la anatomía y la función y debe estar precedido por varias biopsias representativas para excluir malignidad.

Se puede considerar el tratamiento médico (imiquimod o cidofovir) para VHSIL. Estudios recientes favorecen un enfoque de uso de imiquimod en la enfermedad de Paget vulvar. La cirugía debe tener en cuenta que la extensión de la enfermedad suele ser más amplia de lo que se evidencia en la piel. Normalmente se considera necesario un margen de 2 cm. Se recomienda una escisión local amplia con márgenes quirúrgicos libres de 1 cm para el melanoma in situ.

Después del tratamiento de las lesiones vulvares preinvasivas, las mujeres deben ser vistas regularmente para una evaluación clínica cuidadosa, incluida la biopsia de cualquier área sospechosa. El seguimiento debe modularse según el riesgo de recurrencia (tipo de lesión, edad del paciente y condiciones inmunológicas, otras lesiones del tracto genital inferior asociadas). Después del tratamiento de las lesiones vulvares preinvasivas, las mujeres deben ser vistas regularmente para una evaluación clínica cuidadosa, incluida la biopsia de cualquier área sospechosa.

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Este es un artículo de acceso abierto distribuido de acuerdo con la licencia Creative Commons Attribution 4.0 Unported (CC BY 4.0), que permite que otros copien, redistribuyan, remezclen, transformen y desarrollen este trabajo para cualquier propósito, siempre que el trabajo original se cite correctamente, se proporciona un enlace a la licencia y se indica si se realizaron cambios. Consulte: <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> .

Estadísticas de Altmetric.com

Fondo

La Sociedad Europea de Oncología Ginecológica (ESGO), la Sociedad Internacional para el Estudio de la Enfermedad Vulvovaginal (ISSVD), el Colegio Europeo para el Estudio de la Enfermedad Vulvar (ECSVD) y la Federación Europea de Colposcopia (EFC) son sociedades internacionales líderes entre ginecólogos, patólogos, dermatólogos y disciplinas afines. Uno de sus objetivos es promover la más alta calidad de atención para mujeres con neoplasia ginecológica preinvasiva e invasiva a través de la prevención, el avance del tratamiento, la excelencia en la atención y la investigación y educación de alta calidad.

ECSVD, EFC, ESGO e ISSVD colaboraron para desarrollar una declaración de consenso sobre lesiones vulvares preinvasivas.

Métodos

Los consejos ejecutivos de ESGO, ISSVD, ECSVD y EFC nominaron a especialistas seleccionados de sus órganos de membresía con experiencia reconocida, actividad clínica y de investigación, y liderazgo en el campo como marcadores sustitutos de su esfuerzo continuo para mejorar la calidad de la atención a los pacientes con Lesiones preinvasivas vulvares y vaginales.

Se realizó una revisión sistemática de la literatura de los estudios publicados desde enero de 2000 hasta marzo de 2021 utilizando la base de datos MEDLINE. Los términos y criterios de indexación de búsqueda se enumeran en un archivo adicional (consulte [el apéndice 1 complementario en línea](#)). La búsqueda bibliográfica se limitó a publicaciones en inglés, italiano, español, portugués, alemán y francés. La estrategia de búsqueda excluyó editoriales, informes de casos, cartas y estudios *in vitro* .

Material suplementario

[\[ijgc-2021-003262supp001.pdf\]](#)

Se recuperó un total de 192 artículos; 89 fueron sobre neoplasia intraepitelial vulvar escamosa (VIN), 33 sobre enfermedad de Paget vulvar y 26 sobre melanoma vulvar in situ. Se consideraron otros 12 artículos con más de una enfermedad preinvasiva y 32 revisiones.

La extracción de datos se realizó para todos los artículos relacionados con el tratamiento por parte de dos equipos independientes y se verificó dos veces. Las tablas con los desenlaces clínicos más relevantes se completaron y resumieron en el texto (véanse [los anexos complementarios en línea 2 y 3](#)).

Material suplementario

[\[ijgc-2021-003262supp002.xlsx\]](#)

También se desarrollaron declaraciones de consenso basadas en evidencia sobre el manejo de pacientes con lesiones preinvasivas de vulva, presididas por los profesores Mario Preti y Murat Gultekin. Los presidentes fueron responsables de redactar las declaraciones preliminares correspondientes basadas en la revisión de la literatura relevante (los residentes ayudaron en la preparación de la extracción y análisis de datos: FB, NG, BEE, BET). Estos fueron luego enviados al grupo de especialistas seleccionados. Se realizó una primera ronda de votación binaria (acuerdo/desacuerdo) para cada declaración potencial. Los participantes tomaron parte en cada votación, pero se les permitió abstenerse de votar si sentían que no tenían experiencia suficiente para estar de acuerdo o en desacuerdo con la declaración o si tenían un conflicto de intereses que pudiera considerarse que influyera en su voto. Los votantes tuvieron la oportunidad de aportar comentarios/sugerencias con sus votos. Luego, los presidentes discutieron los resultados de esta primera ronda de votación y revisaron las declaraciones si fuera necesario. Los resultados de la votación y la versión revisada de las declaraciones se enviaron nuevamente a todo el grupo, y se organizó otra ronda de votación binaria de acuerdo con las mismas reglas, para permitir que

todo el grupo evaluara las declaraciones revisadas. Las declaraciones se finalizaron en base a los resultados de esta segunda ronda de votación. El grupo logró consenso sobre 12 declaraciones. Uno de los autores (FP) brindó el soporte metodológico de todo el proceso y no participó en la votación de declaraciones. Los resultados de la votación y la versión revisada de las declaraciones se enviaron nuevamente a todo el grupo, y se organizó otra ronda de votación binaria de acuerdo con las mismas reglas, para permitir que todo el grupo evaluara las declaraciones revisadas. Las declaraciones se finalizaron en base a los resultados de esta segunda ronda de votación. El grupo logró consenso sobre 12 declaraciones. Uno de los autores (FP) brindó el soporte metodológico de todo el proceso y no participó en la votación de declaraciones. Los resultados de la votación y la versión revisada de las declaraciones se enviaron nuevamente a todo el grupo, y se organizó otra ronda de votación binaria de acuerdo con las mismas reglas, para permitir que todo el grupo evaluara las declaraciones revisadas. Las declaraciones se finalizaron en base a los resultados de esta segunda ronda de votación. El grupo logró consenso sobre 12 declaraciones. Uno de los autores (FP) brindó el soporte metodológico de todo el proceso y no participó en la votación de declaraciones.

Dos revisores independientes externos (MVB, MB), que han sido reconocidos internacionalmente por su investigación en lesiones preinvasivas vulvares, revisaron el manuscrito final.

Evolución de la terminología y clasificación

Las dos vías cancerígenas de la neoplasia de células escamosas de la vulva se reflejaron en las clasificaciones ISSVD de 1986 ¹ y nuevamente en 2004 ². Incluyeron dos grupos de neoplasia intraepitelial vulvar (VIN): 'VIN, tipo habitual, relacionado con el VPH' y 'VIN, tipo diferenciado, no relacionado con el VPH'.

La terminología escamosa anogenital inferior (LAST) de 2013 unifica la nomenclatura de las lesiones escamosas asociadas al virus del papiloma humano (VPH) de todo el tracto anogenital inferior y utiliza una terminología de dos niveles: 'lesión intraepitelial escamosa de bajo grado (LSIL)' y 'alta -lesión intraepitelial escamosa de grado (HSIL)' para la vulva, así como otros órganos genitales. ³ La ausencia de referencia a la neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (dVIN), a pesar de su potencial maligno, y la inclusión de LSIL vulvar (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado), recreando el potencial de sobrediagnóstico y sobretratamiento de lesiones benignas y generalmente autolimitadas, son las principales limitaciones de la clasificación LAST.

[El sistema 4 de la clasificación internacional de enfermedades para las estadísticas de mortalidad y morbilidad de 2018](#), revisión 11 (ICD-11), todavía usa el término "carcinoma in situ" de la vulva para las lesiones preinvasoras tanto escamosas como no escamosas (enfermedad de Paget), donde la implicación de un cáncer inminente puede conducir a escisiones radicales innecesarias de cada lesión neoplásica intraepitelial.

La terminología actual del ISSVD de 2015 contiene los términos LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) y HSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado) ([cuadro 1](#)) ⁵; sin embargo, se reemplazó la palabra 'neoplasia' por 'lesión', y se indicó que el significado de LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado) era la manifestación de una infección productiva por VPH, un condiloma plano o efecto del VPH. 'Neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada' era la tercera categoría, al igual que en las terminologías anteriores de ISSVD.

1

2015 Sociedad internacional para el estudio de la terminología de la enfermedad vulvovaginal de las lesiones intraepiteliales escamosas vulvares

LSIL de la vulva (LSIL vulvar, condiloma plano o efecto VPH)

HSIL de la vulva (HSIL vulvar ((VHSIL)), VIN tipo habitual)

dVIN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2014 utilizó LSIL (lesión intraepitelial escamosa de bajo grado), HSIL (lesión intraepitelial escamosa de alto grado) y 'tipo diferenciado de VIN', ⁶ mientras que la clasificación de tumores de la OMS de 2020 ⁷ divide la vulva lesiones en 'lesiones intraepiteliales escamosas asociadas al VPH' y 'VIN independiente del VPH' ([cuadro 2](#)). Junto con la dVIN, la lesión intraepitelial vulvar exofítica diferenciada (DEVIL) y la acantosis vulvar con diferenciación alterada (VAAD) se han descrito como subtipos de VIN independiente del VPH.

2

Terminología de la OMS de 2020

Lesiones intraepiteliales escamosas asociadas al VPH: lesión intraepitelial escamosa de bajo grado de la vulva (LSIL); lesión intraepitelial escamosa de alto grado de la vulva (HSIL)

VIN independiente de VPH: neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (dVIN); lesión intraepitelial vulvar exofítica diferenciada (DEVIL); acantosis vulvar con diferenciación alterada (VAAD)

En 1986, la ISSVD clasificó la enfermedad de Paget vulvar como un adenocarcinoma *in situ* de la piel vulvar.¹ En 2001, Wilkinson et al propusieron una clasificación histopatológica de la enfermedad de Paget vulvar que distinguía la enfermedad de Paget vulvar primaria, de origen cutáneo (tipo 1) que surge dentro del epitelio vulvar, de la enfermedad de Paget vulvar secundaria/no cutánea (tipo 2), que se origina por la diseminación de una neoplasia maligna interna (adenocarcinoma anorrectal o carcinoma urotelial de vejiga o uretra, al epitelio vulvar).⁸ La enfermedad de Paget vulvar tipo 1 se divide en 1a-intraepitelial, 1b-invasiva y 1c-manifestación de un adenocarcinoma vulvar subyacente. La enfermedad de Paget vulvar es un subconjunto de la enfermedad de Paget extramamaria.

Incluso si la clasificación de tumores de la OMS de 2014⁶ ya no respalda la clasificación de Wilkinson, la literatura actual a menudo se refiere a esa clasificación, principalmente en función de las características histopatológicas de la enfermedad de Paget vulvar. La clasificación de tumores de la OMS de 2014 define la enfermedad de Paget vulvar como una neoplasia intraepitelial de origen epitelial que expresa características de tipo glandular apocrino o ecrino y se caracteriza por células grandes distintivas con citoplasma prominente, denominadas células de Paget. Esta definición fue reiterada por la clasificación de tumores de la OMS de 2020 que considera la enfermedad de Paget vulvar como un adenocarcinoma *in situ* de la piel vulvar, con o sin adenocarcinoma invasivo subyacente.⁷ La afectación secundaria de la piel vulvar por carcinoma de origen rectal, vesical y cervical se define como "enfermedad de Paget secundaria".

El melanoma *in situ* se incluyó originalmente en la clasificación ISSVD de 1986 como neoplasia intraepitelial no escamosa.¹ El melanoma cutáneo se estadifica utilizando el sistema de estadificación del melanoma del American Joint Committee on Cancer para el melanoma de la piel.⁹ Este sistema de estadificación ha sido validado para el melanoma vulvar y el melanoma *in situ*. El melanoma *in situ* representa el estadio la.

EPIDEMIOLOGÍA

El condiloma vulvar/lesiones intraepiteliales escamosas condilomatosas de bajo grado (LSIL) generalmente se asocian con infecciones por VPH de bajo riesgo (VPH 6 u 11 en el 90 % de los casos).¹⁰ No progresan a cáncer invasivo y son comunes en la población general con una prevalencia de alrededor de 107-229 por 100 000 mujeres.^{11 12}

Las lesiones intraepiteliales escamosas de alto grado vulvar (VHSIL) se observan con una incidencia de 2,5 a 8,8 por 100 000 mujeres/año y pueden tener riesgo de transformarse en un carcinoma invasivo.^{10 13}¹⁴ La neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (dVIN) representa menos del 10 % de todas las lesiones intraepiteliales vulvares escamosas^{15 16} y tiene un potencial de transformación maligna mayor que el de VHSIL (32,8 % en mujeres ancianas con dVIN vs 5,7 % en VHSIL visto en pacientes jóvenes).¹⁷ En un estudio holandés reciente, la tasa estandarizada europea general de VIN de alto grado sin carcinoma de células escamosas de vulva concurrente fue de 2,99 por 100 000 años-mujer: 2,95 para VHSIL y 0,05 para dVIN. Esta tasa ha aumentado para VHSIL de 2,39 entre 1991 y 1995 a 3,26 entre 2006 y 2011 (+36,4 %) y de 0,02 a 0,08 (+300,0 %) para dVIN.¹⁵ Utilizando las bases de datos de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales (SEER), entre 1973 y 2004, la incidencia de VIN y carcinoma de células escamosas de la vulva aumentó un 3,5 % y un 1,0 % por año, respectivamente, en los EE. en pacientes más jóvenes.¹⁸

A pesar de la rareza del cáncer anal a nivel de la población (1 a 2 casos por 100 000 años-persona), debido a la infección del campo HPV, los pacientes con VHSIL tienen un mayor riesgo de carcinoma anal de células escamosas y precursores. Un metanálisis reciente mostró una tasa de incidencia de cáncer anal de 42 por 100 000 años-persona (IC del 95 %: 33 a 52) en mujeres diagnosticadas con VHSIL,¹⁹ que es el tercer riesgo más alto de cáncer anal después de los hombres con VIH. que tienen sexo con hombres ≥ 30 años y mujeres trasplantadas ≥ 10 años postrasplante. El intervalo de tiempo medio entre la incidencia de VIN y el diagnóstico de cáncer anal fue de 8,9 años.²⁰

La enfermedad de Paget extramamaria representa alrededor del 1 al 10% de todos los casos de enfermedad de Paget con una incidencia estimada en alrededor de 0,6/100 000 personas por año en Europa.^{21 22} Entre las pacientes femeninas, más del 80% de la enfermedad de Paget extramamaria se localiza en la vulva.²¹ De todos los casos de enfermedad de Paget vulvar primaria, la enfermedad de

Paget vulvar con adenocarcinoma invasivo se informa en 16 a 19% y la enfermedad de Paget vulvar como manifestación de un adenocarcinoma vulvar subyacente se informa en 4 a 17% de todos los casos. [23-25](#)

El melanoma vulvar representa del 6% al 10% de las neoplasias malignas vulvares y solo alrededor del 3% de todos los melanomas. [26-28](#) Un análisis de la Base de datos nacional del cáncer mostró que el melanoma in situ es menos frecuente que el melanoma vulvar, con una mediana de edad al momento del diagnóstico de 63 y 66 años, respectivamente. [29](#)

Etiología molecular

La VHSIL es el precursor del carcinoma invasivo relacionado con el VPH y está causado por VPH de alto riesgo (VPH 16 en >70 % de los casos), [16 30](#) con el tabaquismo y la inmunosupresión como factores de riesgo adicionales. [31](#) La oncogénesis de VHSIL es comparable a la de la lesión intraepitelial escamosa de alto grado (HSIL) del cuello uterino, la vagina y el ano. Se observa heterogeneidad molecular entre las HSIL anogenitales. Los altos niveles de metilación del ADN de la célula huésped en VHSIL [32](#) parecen reflejar un alto riesgo de cáncer, lo que podría ser relevante cuando se considera el tratamiento conservador para VHSIL. Usando la secuenciación superficial del genoma completo, se identificó una ganancia de 1pq en el cromosoma como otro indicador fuerte del riesgo de VIN positivo para VPH de progresar a carcinoma de células escamosas de vulva. [33](#)

La vía independiente del VPH es menos conocida y, aunque aproximadamente el 80 % de los carcinomas vulvares en Europa son VPH negativos, menos del 10 % de las lesiones preinvasoras vulvares son VIN diferenciadas. [15 16](#)

La dVIN y el carcinoma de células escamosas de vulva negativo para VPH surgen principalmente en un campo de liquen escleroso o liquen plano, enfermedades inflamatorias crónicas de la piel mediadas por linfocitos. [34](#)

En dVIN TP53 se identifican con frecuencia mutaciones. La amplificación de ciclina D1 y las variaciones del número de copias en los cromosomas 3, 8 y 11q13 se informaron en VIN negativo para VPH, de manera similar al carcinoma de células escamosas de vulva negativo para VPH. [33 35](#)

Se encontró que un subconjunto de precursores independientes del VPH era TP53 de tipo salvaje con mutaciones somáticas en PIK3CA, NOTCH1 y HRAS, lo que sugiere un tercer subtipo molecular no descrito anteriormente. [36-38](#)

El análisis proteómico apunta a la inflamación como motor de la progresión [39](#) : los entornos inflamatorios crónicos en el liquen escleroso y el liquen plano se consideran los principales factores que contribuyen al daño oxidativo y la desregulación inmunitaria local. [40-47](#)

Las alteraciones del microbioma vulvovaginal también parecen ser un desencadenante de la respuesta inflamatoria que altera el equilibrio en los microbios comensales del huésped. [39](#)

La enfermedad de Paget vulvar tipo la es un adenocarcinoma in situ de la piel de la vulva, que puede dar lugar a un adenocarcinoma invasivo. [7](#) La enfermedad de Paget vulvar surge de las células madre pluripotentes intraepidérmicas en la unidad infundíbulo-sebácea de los folículos pilosos y las estructuras anexiales. [7 48](#) La frecuencia informada de la amplificación del oncogén HER2 varía. [22](#) 49-52 Se ha encontrado que las mutaciones en los genes que codifican la cascada PIK3/AKT se correlacionan significativamente con la hipermetilación de CDH1. [53 54](#) Se han informado amplificaciones en los cromosomas Xcent-q21 y 19, así como pérdidas en 10q24-qter. [55](#)

Los melanomas vulvares cutáneos y mucosos surgen de los melanocitos. El melanoma in situ consiste en melanocitos malignos que se diseminan a lo largo de la epidermis pero no llegan a la dermis papilar. Los melanomas vulvares pueden desarrollarse de novo o de lesiones pigmentadas benignas o atípicas preexistentes. La etiología y la patogenia son en gran parte desconocidas. Es poco probable que las radiaciones ultravioleta estén involucradas ya que la mayoría de los tumores surgen en superficies no expuestas al sol. [56](#)

Aspectos clínicos

No existe una única característica clínica patognomónica de SIL vulvar. Aproximadamente el 60% de las pacientes reportan picazón y/o irritación, dolor o sangrado junto con lesiones vulvares visibles. [57](#) En otras, las lesiones se diagnostican de manera incidental durante un examen ginecológico de rutina. Es difícil

distinguir entre varios tipos de lesiones vulvares basándose únicamente en los aspectos macroscópicos y la distribución de los cambios vulvares. Los aspectos clínicos de SIL vulvar son variables con diferencias significativas en número, tamaño, forma, color, superficie, grosor y topografía. Las lesiones pueden ser solitarias o múltiples. Son característicamente papulares, elevados, con bordes afilados y una superficie queratósica y rugosa. Su color puede variar de blanco a rojo, gris, azul o marrón. La ampliación de la piel de la vulva con lentes o colposcopio después de un examen completo a simple vista puede permitir (a) una mejor definición de la extensión de la lesión, (b) la dirección de las biopsias al área o áreas de anomalía clínicamente más grave,

Manos expertas pueden aplicar ácido acético del 3% al 5% ⁵⁸ cuando se sospecha de SIL asociado con el VPH: el epitelio acetoblanco bien delimitado y elevado generalmente corresponde a VHSIL, mientras que dVIN generalmente no reacciona al ácido acético. Se debe tener en cuenta que el ácido acético en vulvoscopya debe usarse solo en manos experimentadas, considerando la alta tasa de falsos positivos. ⁵⁸

La VHSIL tiende a ocurrir en mujeres jóvenes y suele ser multifocal, ubicada alrededor del introito y, a menudo, involucra los labios menores ([Figura 1](#)). La enfermedad multicéntrica/multizonal a menudo se presenta en casos con VHSIL y puede afectar el epitelio escamoso cervical, vaginal, perianal o anal. Es obligatorio un examen cuidadoso de toda la vulva, el perineo, las áreas perianal y anal, incluidos el cuello uterino y la vagina. No hay suficientes datos para examinar a todos los pacientes con VHSIL con anoscopia de alta resolución, y la sensibilidad de la citología anal parece ser baja en mujeres con VHSIL. ⁵⁹ Mientras tanto, se debe realizar un interrogatorio preciso sobre los síntomas del carcinoma anal de células escamosas en este grupo de pacientes.



Figura 1

Lesión intraepitelial escamosa vulvar de alto grado; Placas parduscas y eritematosas mal delimitadas en la cara interna del labio izquierdo.

El enfoque clínico de los pacientes con dVIN es completamente diferente, ya que se observa principalmente en mujeres mayores (mediana de edad de 67,0 años frente a 47,8 años en VHSIL). ¹⁵ ¹⁷ Clínicamente, la dVIN a veces es difícil de distinguir de la dermatosis asociada, en particular del liquen escleroso que afecta la piel adyacente, y generalmente aparece como placas rugosas unifocales y unicéntricas mal delimitadas de color rosa o blanco grisáceo (hiperqueratósicas) ⁶⁰⁻⁶² ([Figura 2](#)). Los síntomas duraderos y las dermatosis resistentes al tratamiento deben inspeccionarse cuidadosamente para descartar dVIN y realizar una biopsia de inmediato.



Figura 2

Neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada; placa blanquecina mal delimitada en la cara interna del labio inferior derecho en un campo de liquen escleroso.

Un cáncer escamoso invasivo temprano subyacente puede estar presente en hasta el 20 % de los pacientes con VHSIL [63 64](#) y este porcentaje es aún mayor en dVIN.

Para un diagnóstico definitivo de una lesión vulvar, es necesario realizar una biopsia. Como muchos cánceres de vulva se pasan por alto y tienen un diagnóstico tardío debido a que no se han tomado biopsias, se debe realizar una biopsia de cualquier lesión sospechosa identificada con múltiples biopsias realizadas para lesiones de múltiples colores, lesiones grandes y lesiones multicéntricas.

La biopsia por punción/incisión establece el diagnóstico. Todas las lesiones múltiples deben biopsiarse por separado y mapearse.

Diagnóstico diferencial

Debido a la variación en las características clínicas de las SIL vulvares, estas lesiones pueden simular diferentes enfermedades: liquen simple crónico, liquen escleroso, liquen plano, psoriasis, dermatitis de contacto y más.

Enfermedad de Paget

La enfermedad de Paget vulvar se considera el gran imitador de la patología vulvar. Sus lesiones pueden confundirse con dermatitis crónica o dermatosis, retrasando así el diagnóstico histológico de la enfermedad. En la *Terminología y clasificación de los trastornos dermatológicos vulvares* de la ISSVD (2011), la enfermedad de Paget vulvar se asigna al grupo morfológico 2, "Lesiones rojas, parches y placas", y al subgrupo B, "Parches y placas rojos (sin alteración epitelial)". . [sesenta y cinco](#)

A la inspección, la lesión puede verse roja o presentar diferentes tonalidades de blanco y gris, generalmente eczematosa, ulcerada o con apariencia de costra, pero rara vez está pigmentada ([Figura 3](#)). La mayoría de las lesiones se encuentran en los labios mayores y varían en tamaño. Sin embargo, la enfermedad de Paget vulvar puede afectar los labios menores, el clítoris, los pliegues inguinales, el meato urinario y el perineo. [66 67](#)



figura 3

Enfermedad de Paget vulvar in situ; Lesión eritematosa y blanca que afecta a toda la vulva con erosiones superficiales.

Los bordes visibles son en su mayoría irregulares, ligeramente elevados y bien delimitados; la enfermedad a menudo extiende los márgenes macroscópicos. En las lesiones periuretrales y perianales debe descartarse la afectación de la piel por una neoplasia subyacente no cutánea.

Diagnóstico diferencial

El liquen escleroso, la dermatofitosis, la candidiasis, la dermatitis de contacto, la psoriasis, la dermatitis seborreica y la VIN escamosa se encuentran entre los diagnósticos diferenciales. Encontrar lesiones similares en otras partes del cuerpo y una biopsia que incluya la dermis con el uso apropiado de inmunohistoquímica confirmará el diagnóstico de enfermedad de Paget vulvar.

Melanoma in situ

La biopsia que incluye la dermis permite el diagnóstico de melanoma in situ, que es una lesión vulvar pigmentada poco común que a menudo es clínicamente indistinguible de las lesiones pigmentadas benignas más comunes, como la melanososis ([Figura 4](#)). La asimetría, los bordes indistintos, el color abigarrado y un diámetro grande (> 6 mm) son similares en ambas lesiones. En consecuencia, es necesaria una biopsia para el diagnóstico, y el umbral para biopsiar una lesión pigmentada genital debe ser bajo. [68 69](#)



Figura 4

Melanoma in situ; Lesión negra lisa ovalada mal delimitada en vestíbulo superior derecho.

Diagnóstico diferencial

Hiperpigmentación fisiológica, hiperplasia suprarrenal congénita, enfermedad de Addison o Cushing, hiperpigmentación posinflamatoria, acantosis nigricans, queratosis seborreica, melanos/lentiginosis vulvar, nevos melanocíticos (nevos pigmentados, nevos nevocelulares, nevos comunes), condilomas acuminados pigmentados, carcinoma basocelular pigmentado, VIN pigmentado, y el carcinoma de células escamosas debe considerarse entre los diagnósticos diferenciales.

Histopatología

El diagnóstico histológico preciso es crucial para el tratamiento adecuado; la evaluación histológica de las lesiones intraepiteliales vulvares requiere patólogos que se ocupen de biopsias vulvares de gran volumen. La concordancia interobservador se demostró baja para VHSIL ⁷⁰ y es aún peor para el diagnóstico dVIN ^{71,72} donde las dermatosis asociadas complican el patrón histológico. ⁷³

La recomendación para el muestreo de tejido de lesiones precursoras sospechosas es obtener muestras óptimas con un ancho mínimo de 4 mm con una profundidad de 5 mm para la piel con pelo y una profundidad de 3 mm para la piel sin pelo y las zonas mucosas, logradas con punzón, bisturí frío o sutura. corte asistido. En caso de úlcera o fisura, se debe realizar biopsia donde exista epitelio intacto. ⁷⁴

En las lesiones no invasivas de la vulva, la inmunohistoquímica es útil para distinguir los casos difíciles ([Tabla 1](#)).

Tabla 1

Inmunohistoquímica en lesiones preinvasivas vulvares

VLSIL muestra una maduración anormal y características displásicas hasta el tercio inferior del epitelio, mientras que en VHSIL estas características anormales se extienden por encima del tercio inferior del epitelio ([Figura 5](#)). La inmunohistoquímica con p16 puede ser de ayuda para distinguir VLSIL de VHSIL, o atrofia de VHSIL, ya que VHSIL muestra positividad de bloqueo en comparación con imitaciones. ³

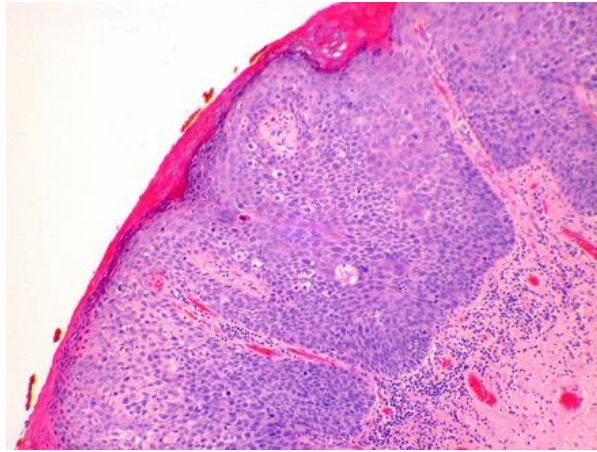


Figura 5

Lesión intraepitelial escamosa de alto grado vulvar; la lesión muestra anomalías de maduración en todo el espesor y acantosis (hematoxilina y eosina, aumento x 10).

Las características histológicas de dVIN pueden ser sutiles y el diagnóstico histológico puede complicarse aún más por condiciones coexistentes como el liquen escleroso. Los subdiagnósticos de dVIN podrían explicarse en parte por una clasificación errónea según lo informado por Van de Nieuwenhof et al, quienes encontraron que el 42% de las biopsias diagnosticadas inicialmente como liquen escleroso se reclasificaron como dVIN después de la revisión. [73 75](#)

dVIN muestra atipia basal con maduración abrupta (prematura) (queratinocitos hipereosinofílicos), espongiosis basal, ausencia de capa granular y paraqueratosis ([Figura 6](#)). Puede observarse atipia nuclear con núcleos hipercromáticos agrandados y angulados y aumento de la actividad mitótica junto con queratinización prematura con queratinocitos hipereosinofílicos. Otras características comunes en dVIN son la hiperplasia escamosa con elongación de las crestas intercelulares y puentes intercelulares pronunciados en la parte inferior del epitelio y ausencia de la capa granular en combinación con hiperqueratosis con paraqueratosis. P53 a menudo muestra un patrón de tinción aberrante en las células displásicas de dVIN. [38 74 76](#)

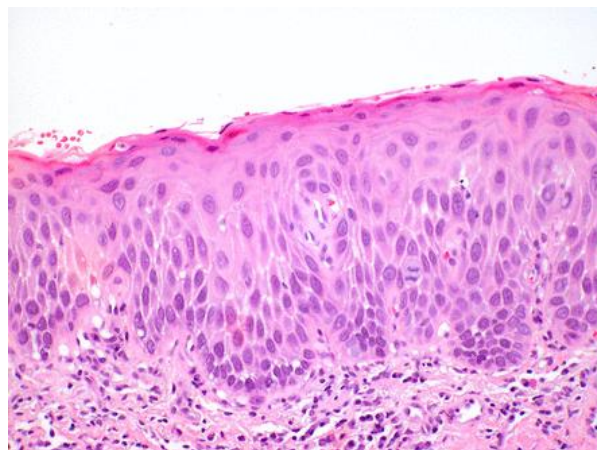


Figura 6

Neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada (dVIN). Los cambios histológicos de dVIN son muy sutiles y pueden pasar desapercibidos. Aquí hay atipia basal y acantosis, pero se mantiene la maduración global. P53 y Ki-67 mostraron una actividad basal aumentada, y p16 no fue bloque positivo, no se muestra (hematoxilina y eosina, aumento x 20)

La enfermedad de Paget vulvar suele ser una lesión *intraepitelial* . Histológicamente, las células de Paget se observan predominantemente en la unión dermoepidérmica, filtrándose por el epitelio como células individuales en lo que se ha denominado "propagación pagetoide" ([Figura 7](#)). Las células de Paget son grandes y tienen un citoplasma prominente eosinofílico, basófilo, anfófilo o claro y núcleos vesiculares con nucleolos prominentes. [77](#)

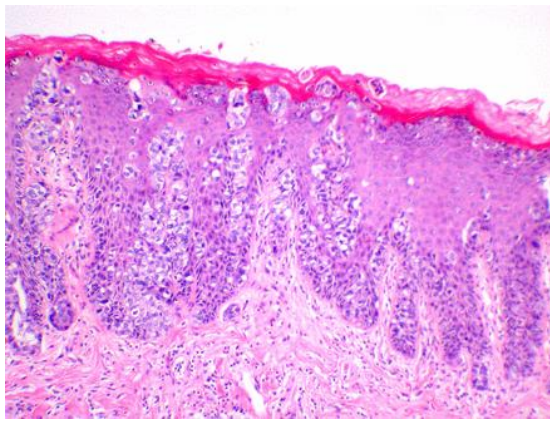


Figura 7

Enfermedad de Paget vulvar. Las células grandes de la enfermedad de Paget se ven predominantemente en el epitelio basal, pero se infiltran en el epitelio en lo que se conoce como "propagación pagetoidea". Los marcadores negativos de melanoma y los marcadores positivos de Paget, como la tinción de ácido peryódico de Schiff con diastasa (PAS-D) y los marcadores mamarios como Gata-3, son útiles para hacer este diagnóstico (hematoxilina y eosina, aumento x 10)

El melanoma in situ de la vulva es raro. ⁶⁷ Debe distinguirse de la enfermedad de Paget, ya que los melanocitos atípicos surgen en la unión dermoepidérmica, como células individuales y grupos, y se propagan hacia arriba en el epitelio por "propagación pagetoide" ([Figura 8](#)). El melanoma in situ se tiñe en busca de marcadores de melanoma, incluidos s100, Melan-A y HMB 45.

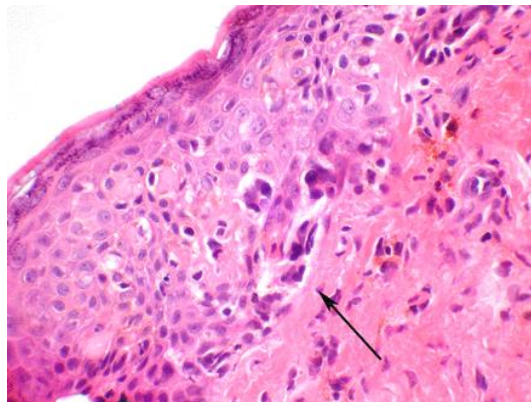


Figura 8

Melanomas in situ. Los melanocitos atípicos se ven predominantemente en la porción basal del epitelio (flecha) y se tiñen en busca de marcadores melanocíticos, lo que ayuda a distinguir esta lesión de la enfermedad de Paget, que puede ser arquitectónicamente similar. Esta lesión mostró pigmentación (hematoxilina y eosina, aumento x 40)

Inmunología

Los prometedores resultados clínicos de la inmunoterapia en el tratamiento de VHSIL se desarrollaron en paralelo con los estudios sobre inmunología y el microambiente de VHSIL. ⁷⁸⁻⁷⁹

La infección persistente por VPH en VHSIL puede inducir un microambiente inmunosupresor local, con aumento de las células T reguladoras, aumento de la infiltración con CD4+ (células T auxiliares) y disminución del número de CD8+ (células T citotóxicas). ⁷⁸⁻⁸⁰

Se estudió la presencia y el impacto clínico de diferentes poblaciones de células mieloides en pacientes con VHSIL no recurrente y recurrente ⁸¹, mostrando el mayor número de CD14+ intraepiteliales (marcadores de monocitos) en el grupo que no responde. En VHSIL, la población de macrófagos M2 supera a los macrófagos M1 en al menos cuatro veces, lo que sugiere un entorno inmunosupresor en el epitelio VHSIL. ⁸¹

Algunas lesiones VHSIL están infiltradas por un gran número de células T reguladoras (Tregs) que pueden inducir un microambiente inmunosupresor. ⁸² La respuesta clínica a la inmunoterapia en VHSIL se asocia

con un aumento de las células T CD8+ intralesionales, así como con un bajo número de Tregs. ^{78 83} De hecho, la normalización de los recuentos de células T CD4+, CD8+ en la epidermis y la eliminación del VPH se correlacionan con la regresión histológica de VHSIL. ⁷⁸

La eliminación del VPH después del tratamiento con VHSIL con imiquimod también se asoció con una disminución del número de células CD14+ intraepiteliales y un aumento del número de células CD1a+ de Langerhans. ⁷⁸ Por otro lado, el aumento de células mieloides CD14+ caracteriza un curso progresivo de la neoplasia vulvar ⁸⁴ y es un factor pronóstico independiente para la disminución de la supervivencia libre de recurrencia. ⁸¹

Las personas que respondieron completamente a la vacunación terapéutica contra el VPH mostraron una respuesta significativamente más fuerte de células T CD4+ proliferativas asociadas con interferón (IFN)- γ y una respuesta amplia de células T CD8+IFN- γ que las que no respondieron. ^{85 86}

Por lo tanto, una estimación del número de células inmunitarias intraepiteliales puede ayudar a estratificar el pronóstico de los pacientes diagnosticados con VHSIL y servir como biomarcador predictivo de la respuesta clínica de VHSIL a la inmunoterapia y la vacunación terapéutica.

El microambiente tumoral en la enfermedad de Paget vulvar ha sido poco estudiado. Las Tregs en la enfermedad de Paget vulvar se encuentran con frecuencia en la unión epidérmica-dérmica, ⁸⁷ mientras que la piel circundante sana es negativa para las Tregs. El aumento del infiltrado de Tregs se asoció con márgenes quirúrgicos positivos más frecuentes y recurrencia de la enfermedad. ⁸⁸

Se ha planteado la hipótesis de que esto se debe tanto a la supresión de la inmunidad local como a la falta de reconocimiento de las células de Paget por parte del sistema inmunitario como células malignas o aberrantes. ⁸⁹

La investigación futura se centrará en los cambios en el infiltrado inmunitario en la enfermedad de Paget vulvar, aclarando los resultados clínicos después del tratamiento con imiquimod.

Lesiones intraepiteliales escamosas vulvares

Para dVIN, siempre se debe adoptar un procedimiento de escisión.

Para VHSIL, se pueden utilizar tanto procedimientos de escisión como ablativos. Este último puede considerarse para la preservación de la anatomía y la función y debe estar precedido por varias biopsias representativas para excluir malignidad.

Se puede considerar el tratamiento médico (imiquimod o cidofovir) para VHSIL.

En el pasado, la cirugía extensa con la intención de erradicar la enfermedad era el tratamiento estándar. Los objetivos actuales ahora son la prevención de la progresión al carcinoma de células escamosas de la vulva, la preservación de la anatomía normal, el alivio de los síntomas y el mantenimiento de la calidad de vida y la función sexual con tratamientos individualizados.

En un estudio de seguimiento a largo plazo, la mediana del tiempo de progresión al cáncer osciló entre 0,3 y 24,2 años después del diagnóstico de VIN: 4,1 años para VHSIL y 1,4 años para dVIN. ¹⁵ Una revisión Cochrane de 2016 informó una tasa de progresión a cáncer de células escamosas en el 15 % de las mujeres tratadas quirúrgicamente por VHSIL durante una mediana de 71,5 meses. ⁹⁰

El mayor riesgo de mujeres con carcinoma de células escamosas de vulva que surge en un campo de liquen escleroso (a través de una vía dVIN) ⁹¹⁻⁹³ se reduce con el tratamiento con corticosteroides tópicos de alta potencia ^{91 94} y se debe recomendar en estas pacientes.

Intervenciones quirúrgicas

Debido al riesgo de progresión a carcinoma de células escamosas vulvar invasivo de dVIN con un intervalo corto, ¹⁷ el tratamiento médico o la ablación de dVIN no tienen ningún papel, y la terapia es la escisión conservadora con márgenes quirúrgicos negativos seguida de un seguimiento continuo. ^{95 96}

Las intervenciones quirúrgicas para la VHSIL incluyen tanto la escisión quirúrgica (desde la escisión local amplia hasta la vulvectomía superficial) como la terapia ablativa (vaporización con láser de dióxido de carbono (CO₂), coagulación con haz de argón, aspiración quirúrgica ultrasónica cavitacional). La elección de este último tratamiento debe ir precedida de biopsias representativas para excluir tumores malignos antes del tratamiento, ya que existe el riesgo de una invasión estromal inesperada. ⁶³ En caso de márgenes

positivos después del tratamiento quirúrgico por escisión de VHSIL, si la inspección clínica no muestra una lesión residual, se debe seguir a los pacientes y no se recomienda una nueva escisión inmediata. Deben desaconsejarse las cirugías que resulten en un deterioro significativo y, cuando ocasionalmente sea necesario realizar una gran resección, se requiere el uso de técnicas reconstructivas en manos experimentadas.

A pesar del tratamiento, la tasa de recurrencia de VIN varía del 6 % al 50 % después del tratamiento, ¹⁴⁹⁷⁻¹¹⁸ y está influenciada por el estado de los márgenes, la duración del seguimiento, los factores relacionados con el paciente (multifocalidad de la enfermedad, inmunosupresión y tabaquismo) y Tipo de VIN (incluso si el resultado de la enfermedad entre VHSIL y dVIN no siempre se detalla). Además, las limitaciones metodológicas y las diferencias de análisis estadístico entre los estudios contribuyen a la amplia gama informada. El 50% de las recurrencias se informan dentro de los 16,9 meses que requieren un seguimiento más estrecho durante los primeros 2 años después de la cirugía, particularmente en pacientes mayores de 50 años. ¹¹¹

En este contexto, la duración del seguimiento es fundamental al comparar las tasas de recurrencia reportadas: 6,8% a los 6 meses ¹⁰¹ y hasta 50% al año 14 de seguimiento. ¹⁴ La inmunosupresión ejemplifica otro factor de confusión importante tanto para la recurrencia (51,5 % en VIH+ frente al 27 % en VIH- durante 32 meses) como para la progresión a la invasión (15,2 % VIH+ frente al 1,6 % VIH- durante una mediana de seguimiento de 32 meses). ⁹⁸

No se realizaron ensayos controlados aleatorios que compararan la cirugía con la vaporización con láser de CO₂ y los datos clínicos disponibles proporcionaron pruebas de baja calidad. Leufflen et al informaron una supervivencia libre de recurrencia del 91,0 % a 1 año para la cirugía y del 65,2 % para los grupos de vaporización con láser ($p < 0,01$). ¹⁰⁶ El tiempo medio hasta la recurrencia después de cualquiera de los tratamientos fue de 21,7 meses. Con una mediana de seguimiento de 4,4 años (rango de 0,8 a 18,4 años), la tasa de progresión a enfermedad invasiva fue del 2 %.

Hillemanns et al informaron una tasa de recurrencia del 40,4 % para la vaporización con láser de CO₂ en comparación con el 41,7 % para la escisión con bisturí frío, el 48,1 % para la terapia fotodinámica y el 0 % para la vulvectomía, con un seguimiento medio de 53,7 meses. ¹⁰³

Van Esch et al informaron una tasa de recurrencia más baja en mujeres tratadas quirúrgicamente (48,8 %) en comparación con pacientes tratadas con ablación con láser (56,0 %) o combinación de láser y escisión (66,7 %). ¹¹³ Además, Wallbillich et al informaron una mayor tasa de recurrencia asociada con la ablación con láser (45 %) en comparación con la escisión con bisturí frío (26,7 %). ¹¹⁶

Fehr et al ¹⁰⁰ y Van Esch et al ¹¹³ comunicaron una tasa de progresión del 6,1 % y el 15,1 %, respectivamente, con un tiempo medio hasta la invasión de 82 meses, ¹⁰⁰ y 71,5 meses. ¹¹³ El tipo de primer tratamiento no mostró diferencias en la supervivencia libre de progresión en el análisis univariado de Cox. ¹¹³

Solo un artículo comparó ¹¹⁴ procedimientos de escisión electroquirúrgica con asa (LEEP, n = 20), cirugía con bisturí frío (n = 22) y vaporización con láser (n = 20): las recurrencias después del primer procedimiento fueron significativamente menores con LEEP (15 %) y escisión local amplia (10%) que con ablación láser (50%).

La coagulación con haz de argón se evaluó en el tratamiento con VIN3 (VHSIL), con una tasa de recurrencia del 48,3 % y un tiempo medio hasta la recurrencia de 23,2 meses. ¹⁰⁵ La principal ventaja de esta modalidad de tratamiento es la preservación de la anatomía vulvar y la capacidad de realizar múltiples tratamientos.

La vaporización con láser de CO₂ se comparó con la aspiración ultrasónica cavitacional (CUSA) en un único ensayo controlado aleatorio. No se informaron diferencias estadísticas en la recurrencia a los 12 meses de seguimiento, y se informó que la CUSA causaba menos dolor y menos cicatrices que el láser. ¹¹⁵ Al investigar CUSA solo en el tratamiento de VIN, se informó una tasa de recurrencia del 35 % después de un intervalo medio de 16 meses y una tasa de progresión del 3 % después de 33 meses de seguimiento medio. ¹⁰⁸

Intervenciones médicas

La terapia médica es una opción terapéutica adecuada para VHSIL para preservar la anatomía vulvar normal y evitar la mutilación. Por otro lado, las terapias médicas no proporcionan especímenes histológicos con el riesgo de perder focos de invasión tempranos. En consecuencia, se necesitan varias biopsias antes del tratamiento médico.

El imiquimod es un modificador de la respuesta inmunitaria dirigido a TLR-7 y estimula la secreción de citocinas proinflamatorias por parte de las células dendríticas, lo que provoca una fuerte infiltración inmunitaria. ¹¹⁹ Después de una respuesta completa o parcial del 87 % en pacientes inscritos en un estudio piloto, ¹²⁰ dos ensayos controlados aleatorios ^{121 122} compararon imiquimod con placebo. La respuesta completa para las mujeres tratadas con imiquimod fue del 81 % para Mathiesen et al ¹²¹ y del 35 % para Van Seters et al ¹²² de 2 a 5 meses después del tratamiento. Solo Van Seters et al ¹²² informó datos de seguimiento de 12 meses con un 35 % de respondedores completos (n = 9) en el brazo de imiquimod en comparación con un 0 % en el grupo de placebo; y ninguna diferencia en las tasas de progresión a enfermedad invasiva entre los dos brazos (1/26 vs 2/26). El seguimiento a largo plazo de la cohorte inicial de Van Seters estaba disponible ¹²³ y ocho de los nueve respondedores iniciales completos estaban libres de enfermedad después de una mediana de seguimiento de 7,2 años. Los tamaños de las lesiones de los pacientes con respuesta completa a imiquimod a largo plazo fueron significativamente más pequeños que los de los pacientes con enfermedad residual y/o recurrente.

Un ensayo controlado aleatorio con 180 pacientes inscritos evaluó la crema tópica de imiquimod al 5 % versus el gel de cidofovir al 1 % y no encontró diferencias en cuanto a la respuesta completa (46 % para ambos brazos). ¹²⁴ A los 12 meses de seguimiento, los respondedores completos mostraron resultados sostenidos en el 87 % de los respondedores completos de cidofovir y en el 78 % en el brazo de imiquimod. Después de 18 meses de seguimiento del mismo grupo de pacientes, ¹²⁵ pacientes que respondieron completamente al cidofovir tuvieron una tasa de recurrencia del 6 % en comparación con el 28,4 % del grupo de imiquimod.

La metilación del ADN de E2 del VPH demostró ser un biomarcador predictivo de una respuesta exitosa en el tratamiento de VIN con cidofovir. ¹²⁶ Otros dos ensayos controlados no aleatorizados de imiquimod como terapia única estaban disponibles e informaron un rango de recurrencia del 20,5 al 27 % después de 16 a 21 meses de seguimiento. ^{127 128}

La combinación de cirugía con bisturí frío y crema de imiquimod como adyuvante no parece ofrecer ventajas en términos de menor tasa de recurrencia, ¹⁰² pero puede permitir escisiones menos extensas y una mejor conservación de la anatomía y la función.

Terapia fotodinámica

La terapia fotodinámica utiliza un fotosensibilizador tópico, ácido 5-aminolevulínico, en combinación con luz no térmica de longitud de onda adecuada para inducir reacciones de oxidación que conducen a la apoptosis celular. La respuesta clínica global varía del 31,2% al 56%, ^{83 118 129} y parece comparable a la ablación con láser. ^{129 130} La tasa de recurrencia oscila entre el 14,3 % ¹²⁹ a los 13 meses de media y el 48 % ¹⁰³ tras una media de 53,7 meses de seguimiento. Solo un artículo informó una tasa de invasión del 9,4% después del tratamiento. ⁸³

Vacuna terapéutica

Se ha investigado una vacuna terapéutica contra la oncoproteína E6 y E7 del VPH-16 y un estudio observacional de fase II mostró resultados prometedores. ⁸⁵ A los 12 meses de seguimiento, el 47% de los pacientes mostró respuesta completa y el 32% respuesta parcial; los respondedores completos todavía estaban libres de enfermedad a los 24 meses.

Seguimiento de mujeres con neoplasia intraepitelial vulvar

Después del tratamiento de VIN, las mujeres deben ser vistas regularmente para una evaluación clínica cuidadosa, incluida una biopsia de cualquier área sospechosa. El seguimiento debe modularse según el riesgo de recurrencia (tipo de lesión, edad del paciente y condiciones inmunológicas, otras lesiones del tracto genital inferior asociadas).

El riesgo informado de progresión a malignidad varía ampliamente, pero parece ser de alrededor del 10 % para VHSIL y hasta del 50 % para dVIN. ^{13-15 131} El riesgo es mayor en mujeres no tratadas. La edad (HR 2,3, IC 95 % 1,5 a 3,4) y el liquen escleroso (3,1, IC 95 % 1,8 a 5,3) también son factores de riesgo independientes para la progresión. ¹⁵ Las mujeres tratadas quirúrgicamente por VIN todavía tienen un riesgo residual de desarrollar cáncer invasivo del orden del 2 al 4%. ¹³

El riesgo de recurrencia de la VIN es de hasta un 60 %, independientemente del abordaje quirúrgico. ¹⁴ Alrededor del 25% de las recurrencias son tardías (más de 44 meses después del diagnóstico inicial) en un gran estudio observacional a largo plazo. ^{111 Las} mujeres necesitan información

clara sobre los signos y síntomas (como dolor o úlceras) que deberían impulsar una revisión más temprana. Hay menos evidencia sobre los resultados clínicos a largo plazo y el riesgo de invasión después de una respuesta clínica completa a los tratamientos médicos tópicos, pero puede ser similar al tratamiento quirúrgico.

Al menos el 4% (hasta el 25%) de las mujeres diagnosticadas con VIN tendrán neoplasia intraepitelial en otros sitios del tracto genital inferior, [132 133](#) y es obligatoria una inspección precisa de los sitios del tracto genital inferior, incluidos el cuello uterino, la vagina, la vulva y la piel perianal durante el seguimiento. - arriba. Se encontraron tasas similares de VHSIL en un estudio, ya sea que la mujer haya tenido una histerectomía previa o no, lo que indica que aún se requiere vigilancia de la vagina. [134](#) Se necesitan iniciativas para la detección del carcinoma de células escamosas anal en pacientes con VIN relacionado con el VPH y carcinoma de células escamosas de vulva. [19](#)

Los datos sugieren que dVIN conlleva un mayor riesgo de progresión y recurrencia que VHSIL [62 73](#) y se recomienda un seguimiento más estrecho después del tratamiento con dVIN.

Enfermedad de Paget vulvar

Estudios recientes favorecen un enfoque de uso de imiquimod. La cirugía debe tener en cuenta que la extensión de la enfermedad suele ser más amplia de lo que se evidencia en la piel. Normalmente se considera necesario un margen de 2 cm.

La cirugía es la piedra angular del tratamiento de la enfermedad de Paget vulvar en la literatura publicada (con una variación del 58,6 % al 100 % en los artículos publicados). Las opciones quirúrgicas varían desde la escisión local amplia hasta la vulvectomía radical con o sin linfadenectomía inguinal. Si no existe una enfermedad invasiva subyacente (enfermedad intraepitelial; 1 a), una resección amplia con márgenes libres de 2 cm es el tratamiento quirúrgico más informado. La sección congelada puede ser útil para lograr escisiones quirúrgicas sin márgenes, ya que la enfermedad a menudo se extiende más allá de lo que es visible a simple vista. [135-138](#) Sin embargo, no hay una demostración clara de que deba haber una distancia mínima a los márgenes de resección para la enfermedad de Paget vulvar y el nivel de evidencia no es muy alto para respaldar esta afirmación. La nueva escisión para lograr mayores márgenes con la 'mutilación' no podría ser beneficiosa. En casos con enfermedad invasiva o un adenocarcinoma subyacente, se debe considerar un abordaje más radical (tanto en extensión como en profundidad de escisión) [135 137](#) con linfadenectomía, [135 137 139](#) ya que no hay suficientes datos para el ganglio centinela en la enfermedad de Paget vulvar invasiva.

La crema tópica de imiquimod al 5% también ha demostrado ser una opción de tratamiento conservador seguro para la enfermedad de Paget vulvar in situ con efectos adversos mínimos. Se han informado tasas de respuesta completa con un rango de 22% a 90% de los casos. [22 140 141](#) Esto permite una oportunidad para la conservación anatómica y funcional de las estructuras vulvares. El programa de tratamiento varía entre los diferentes estudios (1 a 5 veces por semana, desde un mínimo de 3 semanas hasta un año completo). Parece que se suele utilizar una duración total del tratamiento de 16 semanas. [22 140](#)

La terapia fotodinámica no es curativa en absoluto, pero se puede utilizar para el control de los síntomas. [142](#)

La radioterapia se puede considerar cuando hay ganglios linfáticos positivos o margen quirúrgico positivo en situaciones con enfermedad invasiva asociada donde hay contraindicaciones para la cirugía o situaciones inoperables. Todavía no ha habido una dosis o programa estándar para la radioterapia, por lo que se justifican series de casos más grandes.

Melanoma in situ

Se recomienda una escisión local amplia con márgenes quirúrgicos libres de 1 cm.

Rara vez se observa melanoma in situ en la vulva y parece progresar gradualmente hasta convertirse en melanoma invasivo. [143 144](#) En algunos informes, la asociación con liquen escleroso se detecta durante la fase in situ, que generalmente desaparece en etapas invasivas posteriores. [145](#)

Una biopsia por escisión es el método preferido para el diagnóstico en lesiones pequeñas con escisión completa y profundidad para descartar invasión. [146](#) También se puede usar una biopsia en sacabocados para lesiones grandes, enfocándose en el área más gruesa de la lesión. [146 147](#) Una escisión local amplia con márgenes quirúrgicos libres de 1 cm se considera curativa. [148](#) No hay necesidad de evaluación de los

ganglios linfáticos. El pronóstico suele ser excelente, siendo ligeramente mejor para el melanoma in situ que se desarrolla a partir de nevus melanocíticos, en comparación con los de novo. ¹⁴⁹

Solo un estudio informó detalles de pacientes con melanoma vulvar in situ. El estudio evaluó a 394 pacientes con una mediana de edad de 63 años. La tasa de supervivencia general a los 5 años fue del 74,4 %. El melanoma vulvar in situ y el melanoma invasivo muestran una peor supervivencia global en comparación con los melanomas no vulvares. ²⁸

Prevención

La mayoría de las LSIL y VHSIL vulvares están relacionadas con el VPH; los tipos de VPH predominantes son VPH 6 y 11 en LSIL, VPH 16 en VHSIL, ¹⁵⁰ y VPH 16 y 33 en cáncer de vulva invasivo relacionado con VPH. ¹⁶ Las vacunas contra el VPH son altamente efectivas en la prevención de lesiones relacionadas con los tipos de vacunas. ¹⁵¹⁻¹⁵² Aproximadamente el 90% de estas lesiones están relacionadas con los genotipos de VPH incluidos en la vacuna contra el VPH noavalente.

Las mujeres con enfermedad vulvar relacionada con el VPH tienen un alto riesgo de contraer una enfermedad posterior o recurrente.

Los estudios publicados muestran una recurrencia reducida de VHSIL cuando las vacunas contra el VPH se administran antes o después del tratamiento ¹⁵³⁻¹⁵⁴ ; La vacunación contra el VPH puede ser beneficiosa y se necesitan más estudios para respaldar estos hallazgos. Se recomienda la vacunación profiláctica temprana a todas las niñas y mujeres de acuerdo con las pautas nacionales.

Las mujeres con liquen escleroso mostraron un riesgo de cáncer del 3,5 % (tasa de incidencia de 8,1:1000 años-persona), que aumenta con la edad. ¹⁵⁵⁻¹⁵⁶ Un estudio holandés reciente que analizó la tasa de incidencia de carcinoma de células escamosas de vulva en pacientes con VIN (mediana de tiempo de seguimiento de 13,9 años, rango de 0,3 a 27,4 años) demostró en un análisis de regresión de Cox multivariable que el tipo de VIN, la edad y el liquen escleroso fueron factores de riesgo independientes para el carcinoma de células escamosas de la vulva, con cocientes de riesgos instantáneos de, respectivamente, 3,0 para dVIN (frente a VHSIL), 2,3 para edad >50 años (frente a <50 años) y 3,1 para liquen escleroso (frente a ningún liquen escleroso). ¹⁵

Las mujeres con liquen escleroso que cumplen con el uso de esteroides tópicos tienen una tasa mucho más baja de cáncer de vulva y un mejor control de los síntomas. ⁹⁴ La creencia actual es que las mujeres deben continuar con el uso regular de esteroides tópicos, incluso si son asintomáticas, al menos una vez a la semana y hacerse controles periódicos de por vida (al menos cada 6 a 12 meses, o cuando los síntomas no mejoren con el tratamiento adecuado, o nuevos se identifican las lesiones). Los pacientes bien controlados pueden tener estas visitas de seguimiento con sus médicos de atención primaria. ¹⁵⁷ También se recomienda un seguimiento a largo plazo para aquellos que recibieron el diagnóstico durante la infancia, incluso si experimentaron una mejoría significativa durante la adolescencia. ¹⁵⁸ La falta de respuesta al tratamiento o las lesiones sospechosas (erosiones persistentes, tumores e hiperqueratosis) deben ser rápidamente biopsiadas. A las mujeres con cáncer de vulva y liquen escleroso a menudo no se les ofrecen esteroides tópicos después del tratamiento del cáncer, pero su uso puede reducir el riesgo de recurrencia a casi la mitad (27 % frente a 44–47 %). ⁹¹

Pacientes inmunodeprimidos

La población inmunodeprimida incluye mujeres infectadas por el VIH, receptoras de trasplantes de órganos sólidos, así como mujeres en tratamiento inmunosupresor por enfermedades reumatológicas o autoinmunes. La evidencia sugiere que la inmunosupresión es un factor de riesgo para el desarrollo de cánceres invasivos y lesiones preinvasivas relacionadas con el VPH.

El VPH y el VIH tienen interacciones inmunitarias estrechas, y la última facilita la infección por VPH a través de la interrupción de las uniones estrechas epiteliales. ¹⁵⁹ Además, los defectos del sistema inmunitario, como la pérdida de linfocitos CD4+, pueden contribuir al deterioro de la eliminación o reactivación de infecciones latentes por VPH. ¹⁵⁹⁻¹⁶⁰

Las mujeres infectadas por el VIH tienen mayores tasas de incidencia de VIN a una edad más joven y con frecuencia tienen lesiones multifocales y multicéntricas relacionadas con el VPH. ⁹⁸⁻¹⁰⁷⁻¹⁶¹⁻¹⁶⁴ De hecho, se informó una citología cérvico-vaginal de alto grado después del tratamiento para VIN o cáncer de vulva con OR 3,4 para inmunodeficiencia (IC del 95 %: 1,3 a 8,8). ¹³²

Las tasas de recurrencia y progresión son mucho más altas y con un intervalo libre de enfermedad más corto para las mujeres VIH+ que para las mujeres VIH-, ⁹⁸⁻¹⁶² con un recuento de linfocitos CD4+ más bajo

relacionado con un tiempo más corto hasta la recurrencia. [107 162](#) La terapia antirretroviral altamente activa puede disminuir la incidencia de condiloma y LSIL pero parece no tener impacto en VHSIL. [165-167](#)

Los fármacos inmunosupresores para los receptores de trasplantes renales pueden aumentar el riesgo de carcinogénesis por VPH. [168 169](#) Los receptores de trasplantes renales tienen un mayor riesgo de VHSIL dentro de los 20 años posteriores al trasplante (5–12 % frente a 0,2–0,4 % de las mujeres receptoras de trasplantes no renales). [170](#) Una revisión sistemática informó una tasa de incidencia estandarizada más alta de cánceres asociados con el VPH en pacientes trasplantadas en comparación con la población general: 2,1 (IC del 95 %: 1,37 a 3,30) para el cáncer de cuello uterino y 22,8 (IC del 95 %: 15,8 a 32,7) para el cáncer de vulva y cáncer de vagina. [171](#) En un estudio holandés también se informó un riesgo 41 veces mayor de cáncer de vulva y un riesgo 122 veces mayor de cáncer anal entre las receptoras de trasplantes renales. Curiosamente, el 100 % de los casos de cáncer de vulva en esta población eran VPH+, en comparación con tan solo el 4,9 % en pacientes inmunocompetentes. [172-175](#)

Por lo tanto, los pacientes inmunodeprimidos deben someterse a un examen completo del tracto anogenital inferior como parte de la detección de rutina y ser manejados adecuadamente por el equipo multidisciplinario.

Educación e información

La adherencia al seguimiento después del tratamiento con VHSIL es fundamental, debido al riesgo de recurrencia; sin embargo, no se realizó ningún estudio con este objetivo. Por lo tanto, no hay evidencia sobre intervenciones efectivas para mejorar la adherencia de los pacientes al seguimiento. Sin embargo, parece estar justificado proporcionar a las pacientes información oral y escrita sobre su situación médica, ya que podría mejorar la conciencia de las pacientes sobre los síntomas y la necesidad de exámenes clínicos regulares de la vulva. [176](#) Al considerar la adherencia de los pacientes a la medicación prescrita, los métodos de intervención actuales parecen no ser muy efectivos, pero es probable que tengan más éxito cuando se repiten. [177 178](#) Esto sugiere que la información entregada a estos pacientes afectados debe ser multimedial, utilizando varios soportes y repetida en el tiempo.

Cirugía reconstructiva

Hay evidencia limitada disponible con respecto a las indicaciones para la cirugía reconstructiva y la selección del procedimiento para pacientes diagnosticadas con lesiones precancerosas vulvares, y generalmente proviene de estudios retrospectivos, observacionales y descriptivos. [90 179](#)

Por lo tanto, las pacientes deben ser consultadas antes de la cirugía por un equipo con experiencia en el campo de la cirugía vulvar y reconstructiva, y todos los miembros deben utilizar una terminología uniforme basada en puntos de referencia anatómicos bien definidos y reproducibles. [180](#) En general, las lesiones vulvares premalignas se extirpan de manera conservadora, conservando la mayor parte posible de la anatomía y función vulvar. La cirugía abarca desde una escisión local hasta una vulvectomía de desollamiento (superficial) con la extirpación del capuchón del clítoris. La mayoría de las heridas después de extirparlas localmente, si no distorsionan la anatomía local, se cierran primariamente y no requieren cirugía reconstructiva. Cuanto mayor es el tamaño de la escisión de una lesión premaligna vulvar, más disminuye la calidad de vida y la función sexual sin reconstrucción. [181](#) Por lo tanto, el método de reconstrucción debe adaptarse individualmente al tamaño y sitio del defecto vulvar. Los procedimientos reconstructivos tienen como objetivo el cierre de la piel sin tensión, el mantenimiento de la anatomía vulvovaginal y la apariencia sin contracción del introito vaginal y uretral. Es importante evitar su desplazamiento lateral y preservar la estética, la sensibilidad y la función sexual. [182](#) Por lo tanto, se requieren habilidades en procedimientos básicos de cirugía plástica.

Cuando no es posible un cierre primario sin tensión, el defecto puede cerrarse con colgajos cutáneos locales rotados o transpuestos, aunque el tamaño de la herida que exceda los 5 cm podría ser un factor limitante. [183-185](#)

La vulvectomía superficial (desollado) con injerto subsiguiente de piel dividida o de espesor total se puede aplicar en un grupo limitado de pacientes con lesiones multifocales confluentes o que involucran el clítoris, la uretra, el introito vaginal o el ano que no responden a la terapia médica. Los injertos de piel generalmente se toman de la ingle, el monte de Venus o la parte interna del muslo. Recientemente, los sustitutos dérmicos menos propensos a la contracción de la herida y más flexibles que los injertos están comenzando a aplicarse en la cirugía reconstructiva. [186](#) Los sustitutos dérmicos son matrices regeneradoras a base de colágeno, acelular o sintético, que se ponen en contacto directo con la herida y

favorecen la regeneración autóloga y espontánea de la piel. Estos procedimientos permiten la preservación de la forma y la integridad funcional de la vulva. ¹⁸⁷⁻¹⁹¹

Cuando se realiza una escisión extensa, los colgajos de avance locales o regionales fasciocutáneos y miocutáneos tradicionales siguen siendo la mejor opción y, por lo general, no se necesitan colgajos de perforantes más avanzados. ^{179 185 192-195}

Teleconsulta

La telemedicina se define en términos generales como el "uso de tecnologías electrónicas de información y comunicación para brindar y apoyar la atención médica cuando la distancia separa al paciente del profesional de la salud". ¹⁹⁶ En los últimos 30 años, este campo ha experimentado una gran expansión y muchas subespecialidades están confiando en este tipo de atención médica (por ejemplo, la telecolposcopia). ¹⁹⁷ La patología vulvar podría seguir el ejemplo de la teledermatología, en la que las pacientes envían fotografías digitales a su médico, quien puede examinar las lesiones de la piel sin visitar a la paciente. El seguimiento de las dermatosis vulvares (p. ej., liquen escleroso) podría realizarse mediante teleconsulta; algunos dermatólogos ya lo están haciendo. ¹⁹⁸ Además, para lograr un examen vulvar efectivo, las pacientes necesitarían recolectar imágenes de sus genitales externos, mejorando el autoexamen vulvar, lo que podría conducir a un diagnóstico y tratamiento temprano de patologías vulvares. ¹⁷⁶

Calidad de vida y secuelas psicológicas del tratamiento de lesión preinvasiva vulvar

Las lesiones vulvares preinvasivas merecen una atención específica porque afectan no solo a la funcionalidad y la imagen corporal, sino también a factores psicosexuales. Los síntomas de neoplasia intraepitelial (es decir, ardor y picazón), junto con un cambio en la apariencia de la piel de la vulva, pueden causar dispareunia y sensación de ser menos atractiva. Además, la preocupación de infectar a la pareja con la VIN relacionada con el VPH y el efecto potencial sobre el embarazo futuro podría contribuir a la carga emocional. La cirugía puede exacerbar, en lugar de aliviar, la disfunción sexual debido a la cicatrización postoperatoria y la ansiedad de revelar su cuerpo. Por lo general, estas mujeres tienen miedo a la recurrencia o al desarrollo del cáncer. En general, se informó una calidad de vida más baja en mujeres con VIN. ¹⁹⁹ La educación y el apoyo psicológico por parte de ginecólogos, psiquiatras o psicólogos, junto con el asesoramiento de la pareja, podrían ayudar a recuperar la confianza sexual, restaurar el funcionamiento sexual y aumentar la calidad de vida.

Declaraciones de consenso

1. En las siguientes lesiones preinvasivas de la vulva, se recomienda la inmunohistoquímica para distinguir los casos difíciles: p16, ki-67 p53 (lesiones escamosas), PAS-D, mucicarmín, CK 7, GCDFP-15, GATA3 (enfermedad de Paget de la vulva), s100, Melan-A, HMB 45 (melanoma in situ). **Consenso: 100%**
2. Se recomienda la escisión quirúrgica completa de dVIN de las lesiones visibles para tratar la lesión y excluir la enfermedad invasiva. **Consenso: 93,3%**
3. Después de la escisión de dVIN, se recomienda el tratamiento del liquen escleroso y el liquen plano asociados con corticosteroides tópicos de alta potencia para reducir el riesgo de recurrencia/progresión. **Consenso: 100%**
4. Se recomienda la colposcopia del cuello uterino y la vagina y la inspección de todo el tracto genital inferior, incluida la región vulvar, perianal y anal, en mujeres con diagnóstico de VHSIL. **Consenso: 93,3%**
5. Se recomiendan múltiples biopsias representativas para excluir la invasión antes de los tratamientos no escisionales de VHSIL (tratamiento médico, vaporización con LÁSER, CUSA, PDT). **Consenso: 100%**
6. Imiquimod debe considerarse como una opción terapéutica para preservar la anatomía vulvar normal en pacientes con VHSIL. **Consenso: 100%**
7. En caso de márgenes positivos después del tratamiento quirúrgico por escisión de VHSIL, si la inspección clínica no muestra una lesión residual, se debe seguir a los pacientes y no se recomienda una nueva escisión inmediata. **Consenso: 100%**
8. Se puede considerar la vacunación contra el VPH adyuvante al tratamiento quirúrgico con el objetivo de reducir las recurrencias de VHSIL. **Consenso: 846%**

9. En pacientes tratados por VHSIL, se recomienda vigilancia de por vida para carcinomas relacionados con el VPH. **Consenso: 93,3%**
10. En caso de márgenes positivos después del tratamiento quirúrgico por escisión de la enfermedad de Paget de la vulva, si la inspección clínica no muestra una lesión residual, se debe seguir a las pacientes y no se recomienda una nueva escisión inmediata. **Consenso: 92,9%**
11. En el tratamiento de lesiones preinvasivas vulvares, se deben desaconsejar las cirugías que produzcan una distorsión significativa de la anatomía vulvar. **Consenso: 92,9%**
12. Después del tratamiento de las lesiones preinvasivas de vulva, el seguimiento debe modularse de acuerdo con el riesgo de recurrencia (Tipo de lesión, edad y condiciones inmunológicas de las pacientes, otras lesiones del tracto genital inferior asociadas). **Consenso: 93,3%**

Traducción y adaptación: Dra. Patricia Cingolani

Fuente: <https://ijgc.bmj.com/content/32/7/830>

Material suplementario

[\[ijgc-2021-003262supp003.xlsx\]](#)

Referencias

1. [↗](#)

- 1.
2. Wilkinson EJ ,
3. Kneale B ,
4. Lynch PJ

. Report of the ISSVD terminology committee. J Reprod Med Obstet Gynecol 1986;**31**:973–4.

2. [↗](#)

- 1.
2. Sideri M ,
3. Jones RW ,
4. Wilkinson EJ

. Squamous vulvar intraepithelial neoplasia: 2004 modified terminology, ISSVD vulvar oncology subcommittee. J Reprod Med 2005;**50**:807–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16419625>

3. [↗](#)

- 1.
2. Darragh TM ,
3. Colgan TJ ,
4. Cox JT , *et al*

. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. J Low Genit Tract Dis 2012;**16**:205–

42. [doi:10.1097/LGT.0b013e31825c31dd](https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31825c31dd) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820980>

4. [↗](#)

1. World Health Organization

. International classification of diseases for mortality and morbidity statistics (11th Revision), 2018.

Available: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en#/http://id.who.int/icd/entity/913387730>

5. [↗](#)

- 1.
2. Bornstein J ,
3. Bogliatto F ,
4. Haefner HK , *et al*

. The 2015 International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD) terminology of vulvar squamous intraepithelial lesions. J Low Genit Tract Dis 2016;**20**:11–14. [doi:10.1097/LGT.000000000000169](https://doi.org/10.1097/LGT.000000000000169)

6. ㄹ

- 1.
2. Crum C ,
3. Herrington C ,
4. McCluggage W

. Tumours of the vulva; epithelial tumors. In: *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. Lyon: IARC Press, 2014.

7. ㄹ

1. WHO Classification of Tumours Editorial Board

. *Female genital tumours*. 5 edn. Lyon, 2020. <https://tumourclassification.iarc.who.int/chapters/34>

8. ㄹ

- 1.
2. Wilkinson EJ ,
3. Brown HM

. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget disease. *Hum Pathol* 2002;**33**:549–54. [doi:10.1053/hupa.2002.124788](https://doi.org/10.1053/hupa.2002.124788) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12094382>

9. ㄹ

- 1.
2. Gershenwald JE ,
3. Scolyer RA

. Melanoma staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition and beyond. *Ann Surg Oncol* 2018;**25**:2105–10. [doi:10.1245/s10434-018-6513-7](https://doi.org/10.1245/s10434-018-6513-7)

10. ㄹ

- 1.
2. Lebreton M ,
3. Carton I ,
4. Brousse S , *et al*

. Vulvar intraepithelial neoplasia: classification, epidemiology, diagnosis, and management. *J Gynecol Obstet Hum Reprod* 2020;**49**. [doi:10.1016/j.jogoh.2020.101801](https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101801)

11. ㄹ

- 1.
2. Lukasiwicz E ,
3. Aractingi S ,
4. Flahault A

. Incidence et prise en charge des condylomes acuminés externes en médecine générale. *Ann Dermatol Venereol* 2002;**129**:991–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12442095>

12. ㄹ

- 1.
2. Monsonégo J ,
3. Breugelmans J-G ,
4. Bouée S

. Incidence, prise en charge et coût des condylomes acuminés anogénitaux chez les femmes consultant leur gynécologue en France. *Gynécologie Obs Fertil* 2007;**35**:107–13. [doi:10.1016/j.gyobfe.2006.12.010](https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2006.12.010)

13. ㄹ

- 1.
2. van Seters M ,
3. van Beurden M ,
4. de Craen AJM

. Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients. *Gynecol Oncol* 2005;**97**:645–51. [doi:10.1016/j.ygyno.2005.02.012](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.02.012)

14. ㄹ

- 1.

2. Jones RW ,
3. Rowan DM ,
4. Stewart AW

. Vulvar intraepithelial neoplasia: aspects of the natural history and outcome in 405 women. *Obstet Gynecol* 2005;**106**:1319–26. [doi:10.1097/01.AOG.0000187301.76283.7f](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000187301.76283.7f) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319258>

15. ㄹ

- 1.
2. Thuijs NB ,
3. Beurden M ,
4. Bruggink AH , *et al*

. Vulvar intraepithelial neoplasia: incidence and long-term risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Int J Cancer* 2021;**148**:90–8. [doi:10.1002/ijc.33198](https://doi.org/10.1002/ijc.33198)

16. ㄹ

- 1.
2. de Sanjosé S ,
3. Alemany L ,
4. Ordi J , *et al*

. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer* 2013;**49**:3450–61. [doi:10.1016/j.ejca.2013.06.033](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.06.033) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23886586>

17. ㄹ

- 1.
2. van de Nieuwenhof HP ,
3. Massuger LFAG ,
4. van der Avoort IAM , *et al*

. Vulvar squamous cell carcinoma development after diagnosis of VIN increases with age. *Eur J Cancer* 2009;**45**:851–6. [doi:10.1016/j.ejca.2008.11.037](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.11.037)

18. ㄹ

- 1.
2. Bodelon C ,
3. Madeleine MM ,
4. Voigt LF , *et al*

. Is the incidence of invasive vulvar cancer increasing in the United States? *Cancer Causes Control* 2009;**20**:1779–82. [doi:10.1007/s10552-009-9418-8](https://doi.org/10.1007/s10552-009-9418-8) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19680749>

19. ㄹ

- 1.
2. Clifford GM ,
3. Georges D ,
4. Shiels MS , *et al*

. A meta-analysis of anal cancer incidence by risk group: toward a unified anal cancer risk scale. *Int J Cancer* 2021;**148**:38–47. [doi:10.1002/ijc.33185](https://doi.org/10.1002/ijc.33185)

20. ㄹ

- 1.
2. Saleem AM ,
3. Paulus JK ,
4. Shapter AP , *et al*

. Risk of anal cancer in a cohort with human papillomavirus-related gynecologic neoplasm. *Obstet Gynecol* 2011;**117**:643–9. [doi:10.1097/AOG.0b013e31820bfb16](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31820bfb16)

21. ㄹ

- 1.
2. van der Zwan JM ,
3. Siesling S ,
4. Blokx WAM , *et al*

. Invasive extramammary Paget's disease and the risk for secondary tumours in Europe. *Eur J Surg Oncol* 2012;**38**:214–21. [doi:10.1016/j.ejso.2011.12.008](https://doi.org/10.1016/j.ejso.2011.12.008)

22. [↵](#)

- 1.
2. van der Linden M ,
3. Meeuwis KAP ,
4. Bulten J , *et al*

. Paget disease of the vulva. *Crit Rev Oncol Hematol* 2016;**101**:60–74. [doi:10.1016/j.critrevonc.2016.03.008](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.03.008) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26971063>

23. [↵](#)

- 1.
2. Mendivil AA ,
3. Abaid L ,
4. Epstein HD , *et al*

. Paget's disease of the vulva: a clinicopathologic institutional review. *Int J Clin Oncol* 2012;**17**:569–74. [doi:10.1007/s10147-011-0325-0](https://doi.org/10.1007/s10147-011-0325-0) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21964675>

24. [↵](#)

- 1.
2. Karam A ,
3. Dorigo O

. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2012;**125**:346–51. [doi:10.1016/j.ygyno.2012.01.032](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.01.032) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22293043>

25. [↵](#)

- 1.
2. Niikura H ,
3. Yoshida H ,
4. Ito K , *et al*

. Paget's disease of the vulva: clinicopathologic study of type 1 cases treated at a single institution. *Int J Gynecol Cancer* 2006;**16**:1212–5. [doi:10.1136/ijgc-00009577-200605000-00040](https://doi.org/10.1136/ijgc-00009577-200605000-00040) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803508>

26. [↵](#)

- 1.
2. Sanchez A ,
3. Rodríguez D ,
4. Allard CB , *et al*

. Primary genitourinary melanoma: epidemiology and disease-specific survival in a large population-based cohort. *Urol Oncol* 2016;**34**:166.e7–166.e14. [doi:10.1016/j.urolonc.2015.11.009](https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2015.11.009)

27. [↵](#)

- 1.
2. Gungor T ,
3. Altinkaya SO ,
4. Ozat M , *et al*

. Primary malignant melanoma of the female genital tract. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2009;**48**:169–75. [doi:10.1016/S1028-4559\(09\)60281-3](https://doi.org/10.1016/S1028-4559(09)60281-3) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19574182>

28. [↵](#)

- 1.
2. Behbahani S ,
3. Malerba S ,
4. Warren CJ , *et al*

. Melanoma in situ and invasive melanoma of the vulva: an analysis of the National Cancer Database. *J Am Acad Dermatol* 2021;**84**:1744–9. [doi:10.1016/j.jaad.2020.09.036](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.09.036) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32950551>

29. [↵](#)

- 1.
2. Mert I ,

3. Semaan A ,
4. Winer I , *et al*

. Vulvar/vaginal melanoma: an updated surveillance epidemiology and end results database review, comparison with cutaneous melanoma and significance of racial disparities. *Int J Gynecol Cancer* 2013;**23**:1118–25.[doi:10.1097/IGC.0b013e3182980ffb](https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182980ffb) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23765206>

30.

31. [↵](#)

- 1.
2. Faber MT ,
3. Sand FL ,
4. Albieri V , *et al*

. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva. *Int J Cancer* 2017;**141**:1161–9.[doi:10.1002/ijc.30821](https://doi.org/10.1002/ijc.30821) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28577297>

32.

33. [↵](#)

- 1.
2. Rakislova N ,
3. Saco A ,
4. Sierra A , *et al*

. Role of human papillomavirus in vulvar cancer. *Adv Anat Pathol* 2017;**24**:201–14.[doi:10.1097/PAP.000000000000155](https://doi.org/10.1097/PAP.000000000000155) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28590952>

34.

35. [↵](#)

- 1.
2. Thuijs NB ,
3. Berkhof J ,
4. Özer M , *et al*

. DNA methylation markers for cancer risk prediction of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2021;**148**:2481–8.[doi:10.1002/ijc.33459](https://doi.org/10.1002/ijc.33459) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33426639>

36.

37. [↵](#)

- 1.
2. Swarts DRA ,
3. Voorham QJM ,
4. van Splunter AP , *et al*

. Molecular heterogeneity in human papillomavirus-dependent and -independent vulvar carcinogenesis. *Cancer Med* 2018;**7**:4542–53.[doi:10.1002/cam4.1633](https://doi.org/10.1002/cam4.1633) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30030907>

38.

39. [↵](#)

- 1.
2. Bleeker MCG ,
3. Visser PJ ,
4. Overbeek LIH , *et al*

. Lichen sclerosus: incidence and risk of vulvar squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;**25**:1224–30.[doi:10.1158/1055-9965.EPI-16-0019](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0019)

40.

41. [↵](#)

- 1.
2. del Pino M ,
3. Rodriguez-Carunchio L ,
4. Ordi J

. Pathways of vulvar intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma. *Histopathology* 2013;**62**:161–75.[doi:10.1111/his.12034](https://doi.org/10.1111/his.12034)

42.

43. [↵](#)

- 1.
2. Nooij LS ,
3. Ter Haar NT ,
4. Ruano D , *et al*

. Genomic characterization of vulvar (pre)cancers identifies distinct molecular subtypes with prognostic significance. Clin Cancer Res 2017;**23**:6781–9. doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-1302 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28899974

44. ㄹ

- 1.
2. Watkins JC ,
3. Howitt BE ,
4. Horowitz NS , *et al*

. Differentiated exophytic vulvar intraepithelial lesions are genetically distinct from keratinizing squamous cell carcinomas and contain mutations in PIK3CA. Mod Pathol 2017;**30**:448–58. doi:10.1038/modpathol.2016.187 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27834349

45. ㄹ

- 1.
2. Tessier-Cloutier B ,
3. Kortekaas KE ,
4. Thompson E , *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**:1595–605. doi:10.1038/s41379-020-0524-1 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32203095

46. ㄹ

- 1.
2. Fatałska A ,
3. Rusetska N ,
4. Bakula-zalewska E

. Inflammatory proteins HMGA2 and PRTN3 as drivers of vulvar squamous cell carcinoma progression. Cancers 2021;**13**:1–16.

47. ㄹ

- 1.
2. Hoang LN ,
3. Park KJ ,
4. Soslow RA , *et al*

. Squamous precursor lesions of the vulva: current classification and diagnostic challenges. Pathology 2016;**48**:291–302. doi:10.1016/j.pathol.2016.02.015 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27113549

48. ㄹ

- 1.
2. Regauer S ,
3. Reich O ,
4. Eberz B

. Vulvar cancers in women with vulvar lichen planus: a clinicopathological study. J Am Acad Dermatol 2014;**71**:698–707. doi:10.1016/j.jaad.2014.05.057 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24999271

49. ㄹ

- 1.
2. Halonen P ,
3. Jakobsson M ,
4. Heikinheimo O , *et al*

. Cancer risk of lichen planus: a cohort study of 13,100 women in Finland. Int J Cancer 2018;**142**:18–22. doi:10.1002/ijc.31025 pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28857160

50. ㄹ

- 1.
2. Lewis FM ,
3. Harrington CI

. Squamous cell carcinoma arising in vulval lichen planus. Br J Dermatol 1994;**131**:703–5.[doi:10.1111/j.1365-2133.1994.tb04987.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1994.tb04987.x)

51. ㄹ

- 1.
2. Zaki I ,
3. Dalziel KL ,
4. Solomonsz FA , *et al*

. The under-reporting of skin disease in association with squamous cell carcinoma of the vulva. Clin Exp Dermatol 1996;**21**:334–7.[doi:10.1111/j.1365-2230.1996.tb00117.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.1996.tb00117.x) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9136150>

52. ㄹ

- 1.
2. Jones RW ,
3. Rowan DM ,
4. Kirker J , *et al*

. Vulval lichen planus: progression of pseudoepitheliomatous hyperplasia to invasive vulval carcinomas. BJOG 2001;**108**:665–6.[doi:10.1111/j.1471-0528.2001.00134.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2001.00134.x)

53. ㄹ

- 1.
2. Derrick EK ,
3. Ridley CM ,
4. Kobza-Black A , *et al*

. A clinical study of 23 cases of female anogenital carcinoma. Br J Dermatol 2000;**143**:1217–23.[doi:10.1046/j.1365-2133.2000.03891.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2000.03891.x) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11122024>

54. ㄹ

- 1.
2. Regauer S ,
3. Reich O ,
4. Beham-Schmid C

. Monoclonal γ -T-cell receptor rearrangement in vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinomas. Am J Pathol 2002;**160**:1035–45.[doi:10.1016/S0002-9440\(10\)64924-3](https://doi.org/10.1016/S0002-9440(10)64924-3)

55. ㄹ

- 1.
2. Regauer S

. Extramammary Paget's disease—a proliferation of adnexal origin? Histopathology 2006;**48**:723–9.[doi:10.1111/j.1365-2559.2006.02405.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02405.x)

56. ㄹ

- 1.
2. Reich O ,
3. Liegl B ,
4. Tamussino K , *et al*

. p185HER2 overexpression and HER2 oncogene amplification in recurrent vulvar Paget's disease. Mod Pathol 2005;**18**:354–7.[doi:10.1038/modpathol.3800243](https://doi.org/10.1038/modpathol.3800243) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15272283>

57. ㄹ

- 1.
2. Horn L-C ,
3. Purz S ,
4. Krumpel C , *et al*

. COX-2 and Her-2/neu are overexpressed in Paget's disease of the vulva and the breast: results of a preliminary study. Arch Gynecol Obstet 2008;**277**:135–8.[doi:10.1007/s00404-007-0434-1](https://doi.org/10.1007/s00404-007-0434-1)

58. ㄹ

- 1.
2. Tessier-Cloutier B ,
3. Asleh-Aburaya K ,

4. Shah V , *et al*

. Molecular subtyping of mammary-like adenocarcinoma of the vulva shows molecular similarity to breast carcinomas. *Histopathology* 2017;**71**:446–52.[doi:10.1111/his.13239](https://doi.org/10.1111/his.13239) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28418164>

59. [↵](#)

- 1.
2. Garganese G ,
3. Inzani F ,
4. Mantovani G , *et al*

. The vulvar immunohistochemical panel (VIP) project: molecular profiles of vulvar Paget's disease. *J Cancer Res Clin Oncol* 2019;**145**:2211–25.[doi:10.1007/s00432-019-02975-3](https://doi.org/10.1007/s00432-019-02975-3) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31297606>

60. [↵](#)

- 1.
2. Kang Z ,
3. Xu F ,
4. Zhang Q-an , *et al*

. Oncogenic mutations in extramammary Paget's disease and their clinical relevance. *Int J Cancer* 2013;**132**:824–31.[doi:10.1002/ijc.27738](https://doi.org/10.1002/ijc.27738) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22821211>

61. [↵](#)

- 1.
2. Konstantinova AM ,
3. Shelekhova KV ,
4. Imyanitov EN , *et al*

. Study of selected BRCA1, BRCA2, and PIK3CA mutations in benign and malignant lesions of anogenital mammary-like glands. *Am J Dermatopathol* 2017;**39**:358–62.[doi:10.1097/DAD.0000000000000725](https://doi.org/10.1097/DAD.0000000000000725) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28291131>

62. [↵](#)

- 1.
2. Lee M-W ,
3. Jee K-J ,
4. Gong G-Y , *et al*

. Comparative genomic hybridization in extramammary Paget's disease. *Br J Dermatol* 2005;**153**:290–4.[doi:10.1111/j.1365-2133.2005.06589.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2005.06589.x)

63. [↵](#)

- 1.
2. Gadducci A ,
3. Carinelli S ,
4. Guerrieri ME , *et al*

. Melanoma of the lower genital tract: prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 2018;**150**:180–9.[doi:10.1016/j.ygyno.2018.04.562](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.04.562) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29728261>

64. [↵](#)

- 1.
2. Preti M ,
3. Igidbashian S ,
4. Costa S , *et al*

. VIN usual type-from the past to the future. *Ecancermedicalscience* 2015;**9**:531.[doi:10.3332/ecancer.2015.531](https://doi.org/10.3332/ecancer.2015.531) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25987900>

65. [↵](#)

- 1.
2. van Beurden M ,
3. van der Vange N ,
4. de Craen AJ , *et al*

. Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. Br J Obstet Gynaecol 1997;**104**:320–4.[doi:10.1111/j.1471-0528.1997.tb11461.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1997.tb11461.x) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9091009>

66. [↵](#)

- 1.
2. Albuquerque A ,
3. Rios E ,
4. Schmitt F

. Recommendations favoring anal cytology as a method for anal cancer screening: a systematic review. Cancers 2019;**11**.
[doi:10.3390/cancers11121942](https://doi.org/10.3390/cancers11121942). [Epub ahead of print: 04 12 2019].[doi:10.3390/cancers11121942](https://doi.org/10.3390/cancers11121942) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31817212>

67. [↵](#)

- 1.
2. Preti M ,
3. Scurry J ,
4. Marchitelli CE , *et al*

. Vulvar intraepithelial neoplasia. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2014;**28**:1051–62.[doi:10.1016/j.bpobgyn.2014.07.010](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2014.07.010)

68. [↵](#)

- 1.
2. Hart WR

. Vulvar intraepithelial neoplasia: historical aspects and current status. Int J Gynecol Pathol 2001;**20**:16–30.[doi:10.1097/00004347-200101000-00003](https://doi.org/10.1097/00004347-200101000-00003)

69. [↵](#)

- 1.
2. Jin C ,
3. Liang S

. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia: a brief review of clinicopathologic features. Arch Pathol Lab Med 2019;**143**:768–71.[doi:10.5858/arpa.2018-0019-RS](https://doi.org/10.5858/arpa.2018-0019-RS) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30640512>

70. [↵](#)

- 1.
2. Preti M ,
3. Bucchi L ,
4. Ghiringhello B , *et al*

. Risk factors for unrecognized invasive carcinoma in patients with vulvar high-grade squamous intraepithelial lesion at vulvoscopy-directed biopsy. J Gynecol Oncol 2017;**28**:e27.[doi:10.3802/jgo.2017.28.e27](https://doi.org/10.3802/jgo.2017.28.e27) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28541626>

71. [↵](#)

- 1.
2. Maclean AB

. Vulval cancer: prevention and screening. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 2006;**20**:379–95.[doi:10.1016/j.bpobgyn.2005.11.001](https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2005.11.001) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16543120>

72. [↵](#)

- 1.
2. Lynch PJ ,
3. Moyal-Barracco M ,
4. Scurry J

. ISSVD terminology and classification of vulvar dermatological disorders: an approach to clinical diagnosis. J Low Genit Tract Dis 2011;**2012**:339–44.

73. [↵](#)

- 1.
2. Preti M ,
3. Micheletti L ,
4. Massobrio M , *et al*

. Vulvar Paget disease: one century after first reported. J Low Genit Tract Dis 2003;**7**:122–35.[doi:10.1097/00128360-200304000-00009](https://doi.org/10.1097/00128360-200304000-00009)

74. [↵](#)

- 1.
2. Terlou A ,
3. Blok LJ ,
4. Helmerhorst TJM , *et al*

. Premalignant epithelial disorders of the vulva: squamous vulvar intraepithelial neoplasia, vulvar Paget's disease and melanoma in situ. Acta Obstet Gynecol Scand 2010;**89**:741–8.[doi:10.3109/00016341003739575](https://doi.org/10.3109/00016341003739575)

75. [↵](#)

- 1.
2. Sadownik LA ,
3. Crawford RI

. Post-surgical treatment of melanoma in situ of the vulva with imiquimod. J Obstet Gynaecol Can 2010;**32**:771–4.[doi:10.1016/S1701-2163\(16\)34619-9](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(16)34619-9) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21050510>

76. [↵](#)

- 1.
2. Venkatesan A

. Pigmented lesions of the vulva. Dermatol Clin 2010;**28**:795–805.[doi:10.1016/j.det.2010.08.007](https://doi.org/10.1016/j.det.2010.08.007)

[PubMedGoogle Scholar](#)

77. [↵](#)

- 1.
2. Preti M ,
3. Mezzetti M ,
4. Robertson C , *et al*

. Inter-observer variation in histopathological diagnosis and grading of vulvar intraepithelial neoplasia: results of a European collaborative study. BJOG 2000;**107**:594–9.[doi:10.1111/j.1471-0528.2000.tb13298.x](https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb13298.x) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10826571>

78. [↵](#)

- 1.
2. Dasgupta S ,
3. de Jonge E ,
4. Van Bockstal MR

. Histological interpretation of differentiated vulvar intraepithelial neoplasia (dVIN) remains challenging—observations from a binational ring-study. Virchows Arch (Published Online First: 8 March 2021).

79. [↵](#)

- 1.
2. Singh N ,
3. Leen SL ,
4. Han G , *et al*

. Expanding the morphologic spectrum of differentiated VIN (dVIN) through detailed mapping of cases with p53 loss. Am J Surg Pathol 2015;**39**:52–60.[doi:10.1097/PAS.000000000000291](https://doi.org/10.1097/PAS.000000000000291)

80. [↵](#)

- 1.
2. van de Nieuwenhof HP ,
3. Bulten J ,
4. Hollema H , *et al*

. Differentiated vulvar intraepithelial neoplasia is often found in lesions, previously diagnosed as lichen sclerosus, which have progressed to vulvar squamous cell carcinoma. Mod Pathol 2011;**24**:297–305.[doi:10.1038/modpathol.2010.192](https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.192)

81. [↵](#)

- 1.
2. Heller DS ,

3. Day T ,
4. Allbritton JI , *et al*

. Diagnostic criteria for differentiated vulvar intraepithelial neoplasia and vulvar aberrant maturation. J Low Genit Tract Dis 2021;**25**:57–70.[doi:10.1097/LGT.0000000000000572](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000572)

82. [↵](#)

- 1.
2. Day T ,
3. Wilkinson E ,
4. Rowan D , *et al*

. Clinicopathologic diagnostic criteria for vulvar lichen planus. J Low Genit Tract Dis 2020;**24**:317–29.[doi:10.1097/LGT.0000000000000532](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000532) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32205763>

83. [↵](#)

- 1.
2. Dasgupta S ,
3. Ewing-Graham PC ,
4. Swagemakers SMA , *et al*

. Precursor lesions of vulvar squamous cell carcinoma - histology and biomarkers: a systematic review. Crit Rev Oncol Hematol 2020;**147**:102866.[doi:10.1016/j.critrevonc.2020.102866](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102866) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32058913>

84. [↵](#)

- 1.
2. Konstantinova AM ,
3. Kazakov DV

. Extramammary Paget disease of the vulva. Semin Diagn Pathol 2021;**38**:62–70.[doi:10.1053/j.semdp.2020.09.007](https://doi.org/10.1053/j.semdp.2020.09.007)

[Google Scholar](#)

85. [↵](#)

- 1.
2. Terlouw A ,
3. van Seters M ,
4. Kleinjan A , *et al*

. Imiquimod-induced clearance of HPV is associated with normalization of immune cell counts in usual type vulvar intraepithelial neoplasia. Int J Cancer 2010;**127**:2831–40.[doi:10.1002/ijc.25302](https://doi.org/10.1002/ijc.25302) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21351262>

86. [↵](#)

- 1.
2. van Seters M ,
3. Beckmann I ,
4. Heijmans-Antonissen C , *et al*

. Disturbed patterns of immunocompetent cells in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. Cancer Res 2008;**68**:6617–22.[doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-0327](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-0327)

87. [↵](#)

- 1.
2. Singh K ,
3. Yeo Y ,
4. Honest H , *et al*

. Antigen processing and correlation with immunological response in vulvar intraepithelial neoplasia--a study of CD1a, CD54 and LN3 expression. Gynecol Oncol 2006;**102**:489–92.[doi:10.1016/j.ygyno.2006.01.036](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.01.036) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16516282>

88. [↵](#)

- 1.
2. van Esch EMG ,
3. van Poelgeest MIE ,
4. Trimbos JBMZ , *et al*

. Intraepithelial macrophage infiltration is related to a high number of regulatory T cells and promotes a progressive course of HPV-induced vulvar neoplasia. *Int J Cancer* 2015;**136**:E85–94.[doi:10.1002/ijc.29173](https://doi.org/10.1002/ijc.29173) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25220265>

89. [↵](#)

- 1.
2. Uyttenhove C ,
3. Pilotte L ,
4. Théate I , *et al*

. Evidence for a tumoral immune resistance mechanism based on tryptophan degradation by indoleamine 2,3-dioxygenase. *Nat Med* 2003;**9**:1269–74.[doi:10.1038/nm934](https://doi.org/10.1038/nm934)

90. [↵](#)

- 1.
2. Abdel-Hady ES ,
3. Martin-Hirsch P ,
4. Duggan-Keen M

. Immunological and viral factors associated with the response of vulvar intraepithelial neoplasia to photodynamic therapy. *Cancer Res* 2001;**61**:192–6 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11196160>

[Abstract/FREE Full Text](#)[Google Scholar](#)

91. [↵](#)

- 1.
2. Abdulrahman Z ,
3. Kortekaas KE ,
4. De Vos Van Steenwijk PJ , *et al*

. The immune microenvironment in vulvar (pre)cancer: review of literature and implications for immunotherapy. *Expert Opin Biol Ther* 2018;**18**:1223–33.[doi:10.1080/14712598.2018.1542426](https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1542426) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30373410>

92. [↵](#)

- 1.
2. Kenter GG ,
3. Welters MJP ,
4. Valentijn ARPM , *et al*

. Vaccination against HPV-16 oncoproteins for vulvar intraepithelial neoplasia. *N Engl J Med* 2009;**361**:1838–47.[doi:10.1056/NEJMoa0810097](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0810097) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19890126>

93. [↵](#)

- 1.
2. van Poelgeest MIE ,
3. Welters MJP ,
4. Vermeij R , *et al*

. Vaccination against oncoproteins of HPV16 for noninvasive vulvar/vaginal lesions: lesion clearance is related to the strength of the T-cell response. *Clin Cancer Res* 2016;**22**:2342–50.[doi:10.1158/1078-0432.CCR-15-2594](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-2594)

94. [↵](#)

- 1.
2. Press JZ ,
3. Allison KH ,
4. Garcia R , *et al*

. FOXP3+ regulatory T-cells are abundant in vulvar Paget's disease and are associated with recurrence. *Gynecol Oncol* 2011;**120**:296–9.[doi:10.1016/j.ygyno.2010.10.019](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.10.019)

95. [↵](#)

- 1.
2. Fujimura T ,
3. Kambayashi Y ,
4. Hidaka T , *et al*

. Comparison of Foxp3+ regulatory T cells and CD163+ macrophages in invasive and non-invasive extramammary Paget's disease. *Acta Derm Venereol* 2012;**92**:625–8. doi:[10.2340/00015555-1453](https://doi.org/10.2340/00015555-1453) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22949100>

96. ㄹ

- 1.
2. van der Linden M ,
3. van Esch E ,
4. Bulten J , *et al*

. The immune cell infiltrate in the microenvironment of vulvar Paget disease. *Gynecol Oncol* 2018;**151**:453–9. doi:[10.1016/j.ygyno.2018.09.026](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.09.026)

97. ㄹ

- 1.
2. Lawrie TA ,
3. Nordin A ,
4. Chakrabarti M , *et al*

. Medical and surgical interventions for the treatment of usual-type vulval intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;**2016**. doi:[10.1002/14651858.CD011837.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011837.pub2) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26728940>

98. ㄹ

- 1.
2. Chin S ,
3. Scurry J ,
4. Bradford J , *et al*

. Association of topical corticosteroids with reduced vulvar squamous cell carcinoma recurrence in patients with vulvar lichen sclerosis. *JAMA Dermatol* 2020;**156**:813–4. doi:[10.1001/jamadermatol.2020.1074](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2020.1074)

99. ㄹ

- 1.
2. Te Grootenhuis NC ,
3. Pouwer A-FW ,
4. de Bock GH , *et al*

. Prognostic factors for local recurrence of squamous cell carcinoma of the vulva: a systematic review. *Gynecol Oncol* 2018;**148**:622–31. doi:[10.1016/j.ygyno.2017.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.006) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29137809>

100. ㄹ

- 1.
2. Yap JKW ,
3. Fox R ,
4. Leonard S , *et al*

. Adjacent lichen sclerosis predicts local recurrence and second field tumour in women with vulvar squamous cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2016;**142**:420–6. doi:[10.1016/j.ygyno.2016.06.019](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2016.06.019) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27396942>

101. ㄹ

- 1.
2. Lee A ,
3. Bradford J ,
4. Fischer G

. Long-term management of adult vulvar lichen sclerosis: a prospective cohort study of 507 women. *JAMA Dermatol* 2015;**151**:1061–7. doi:[10.1001/jamadermatol.2015.0643](https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.0643) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070005>

102. ㄹ

- 1.
2. Bigby SM ,
3. Eva LJ ,
4. Fong KL

. The natural history of vulvar intraepithelial neoplasia, differentiated type: evidence for progression and diagnostic challenges. *Int J Gynecol Pathol* 2016;**35**:574–84.

103.๔

- 1.
2. Regauer S

. Residual anogenital lichen sclerosis after cancer surgery has a high risk for recurrence: a clinicopathological study of 75 women. *Gynecol Oncol* 2011;**123**:289–94. [doi:10.1016/j.ygyno.2011.07.010](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.07.010) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21802125>

104.๔

- 1.
2. Athavale R ,
3. Naik R ,
4. Godfrey KA , *et al*

. Vulvar intraepithelial neoplasia--the need for auditable measures of management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;**137**:97–102. [doi:10.1016/j.ejogrb.2007.02.009](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2007.02.009) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17382455>

105.๔

- 1.
2. Bradbury M ,
3. Cabrera S ,
4. García-Jiménez A

. Vulvar intraepithelial neoplasia: clinical presentation, management and outcomes in women infected with HIV. *Aids* 2016;**30**:859–67.

106.๔

- 1.
2. Bruchim I ,
3. Gottlieb WH ,
4. Mahmud S , *et al*

. HPV-related vulvar intraepithelial neoplasia: outcome of different management modalities. *Int J Gynecol Obstet* 2007;**99**:23–7. [doi:10.1016/j.ijgo.2007.03.023](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2007.03.023) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17462650>

107.๔

- 1.
2. Fehr MK ,
3. Baumann M ,
4. Mueller M , *et al*

. Disease progression and recurrence in women treated for vulvovaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2013;**24**:236–41. [doi:10.3802/jgo.2013.24.3.236](https://doi.org/10.3802/jgo.2013.24.3.236)

108.๔

- 1.
2. Frega A ,
3. Sopracordevole F ,
4. Scirpa P , *et al*

. The re-infection rate of high-risk HPV and the recurrence rate of vulvar intraepithelial neoplasia (VIN) usual type after surgical treatment. *Med Sci Monit* 2011;**17**:CR532–5. [doi:10.12659/MSM.881941](https://doi.org/10.12659/MSM.881941)

109.๔

- 1.
2. Gentile M ,
3. Bianchi P ,
4. Sesti F , *et al*

. Adjuvant topical treatment with imiquimod 5% after excisional surgery for VIN 2/3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;**18**:2949–52 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339491> pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25339491>

110.๔

- 1.
2. Hillemanns P ,
3. Wang X ,

4. Staehle S , *et al*

. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): CO(2) laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecol Oncol* 2006;**100**:271–5.
[doi:10.1016/j.ygyno.2005.08.012](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2005.08.012) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16169064>

111. ۹

- 1.
2. Kesterson JP ,
3. Lele S

. Vulvar intraepithelial neoplasia 3 in women less than 35 years. *J Low Genit Tract Dis* 2009;**13**:196–9.
[doi:10.1097/LGT.0b013e318196bd23](https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318196bd23)

112. ۹

- 1.
2. Kushnir CL ,
3. Fleury AC ,
4. Hill MC , *et al*

. The use of argon beam coagulation in treating vulvar intraepithelial neoplasia III: a retrospective review. *Gynecol Oncol* 2013;**131**:386–8.
[doi:10.1016/j.ygyno.2013.06.006](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.06.006) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23887037>

113. ۹

- 1.
2. Leufflen L ,
3. Baermann P ,
4. Rauch P , *et al*

. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with CO(2) laser vaporization and excision surgery. *J Low Genit Tract Dis* 2013;**17**:446–51.
[doi:10.1097/LGT.0b013e318284c1ed](https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e318284c1ed) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23609594>

114. ۹

- 1.
2. Massad LS ,
3. Xie X ,
4. Darragh T

. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol* 2011;**118**:831–9.

115. ۹

- 1.
2. Miller BE

. Vulvar intraepithelial neoplasia treated with cavitation ultrasonic surgical aspiration. *Gynecol Oncol* 2002;**85**:114–8.
[doi:10.1006/gyno.2001.6577](https://doi.org/10.1006/gyno.2001.6577) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11925129>

116. ۹

- 1.
2. Polterauer S ,
3. Catharina Dressler A ,
4. Grimm C , *et al*

. Accuracy of preoperative vulva biopsy and the outcome of surgery in vulvar intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Int J Gynecol Pathol* 2009;**28**:559–62.
[doi:10.1097/PGP.0b013e3181a934d4](https://doi.org/10.1097/PGP.0b013e3181a934d4)

117. ۹

- 1.
2. Ribeiro F ,
3. Figueiredo A ,
4. Paula T

. Vulvar intraepithelial neoplasia: evaluation of treatment modalities. *J Low Genit Tract Dis* 2012;**16**:313–7.

118. ۹

- 1.
2. Satmary W ,

3. Holschneider CH ,
4. Brunette LL , *et al*

. Vulvar intraepithelial neoplasia: risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2018;**148**:126–31.[doi:10.1016/j.ygyno.2017.10.029](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.10.029)

119. ⁴

- 1.
2. Sykes P ,
3. Smith N ,
4. McCormick P , *et al*

. High-grade vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 3): a retrospective analysis of patient characteristics, management, outcome and relationship to squamous cell carcinoma of the vulva 1989-1999. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;**42**:75–80.[doi:10.1111/j.0004-8666.2002.00075.x](https://doi.org/10.1111/j.0004-8666.2002.00075.x) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11926644>

120. ⁴

- 1.
2. van Esch EMG ,
3. Dam MCI ,
4. Osse MEM , *et al*

. Clinical characteristics associated with development of recurrence and progression in usual-type vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2013;**23**:1476–83.[doi:10.1097/IGC.0b013e3182a57fd6](https://doi.org/10.1097/IGC.0b013e3182a57fd6)

[Abstract/FREE Full Text](#)[Google Scholar](#)

121. ⁴

- 1.
2. Vlastos A-T ,
3. Levy LB ,
4. Malpica A , *et al*

. Loop electrosurgical excision procedure in vulvar intraepithelial neoplasia treatment. *J Low Genit Tract Dis* 2002;**6**:232–8.[doi:10.1097/00128360-200210000-00008](https://doi.org/10.1097/00128360-200210000-00008) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17051029>

122. ⁴

- 1.
2. von Gruenigen VE ,
3. Gibbons HE ,
4. Gibbins K , *et al*

. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;**109**:942–7.[doi:10.1097/01.AOG.0000258783.49564.5c](https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000258783.49564.5c) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17400858>

123. ⁴

- 1.
2. Wallbillich JJ ,
3. Rhodes HE ,
4. Milbourne AM , *et al*

. Vulvar intraepithelial neoplasia (VIN 2/3): comparing clinical outcomes and evaluating risk factors for recurrence. *Gynecol Oncol* 2012;**127**:312–5.[doi:10.1016/j.ygyno.2012.07.118](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.07.118)

124. ⁴

- 1.
2. Gu Y ,
3. Zhu L ,
4. Li X , *et al*

. Surgical treatment of usual type vulvar intraepithelial neoplasia: a study at three academic hospitals. *Chin Med J* 2014;**127**:784–6.pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24534242>

125. ⁴

- 1.
2. Zawislak AA ,
3. Price JH ,
4. Dobbs SP , *et al*

. Contemporary experience with the management of vulvar intraepithelial neoplasia in Northern Ireland. *Int J Gynecol Cancer* 2006;**16**:780–5. [doi:10.1111/j.1525-1438.2006.00375.x](https://doi.org/10.1111/j.1525-1438.2006.00375.x)

[Abstract/FREE Full Text](#) [Google Scholar](#)

126. [↵](#)

- 1.
2. de Witte CJ ,
3. van de Sande AJM ,
4. van Beekhuizen HJ , *et al*

. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: a review. *Gynecol Oncol* 2015;**139**:377–84. [doi:10.1016/j.ygyno.2015.08.018](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.08.018)

127. [↵](#)

- 1.
2. van Seters M ,
3. Fons G ,
4. van Beurden M

. Imiquimod in the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia 2/3. Results of a pilot study. *J Reprod Med* 2002;**47**:701–5 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12380448>

128. [↵](#)

- 1.
2. Mathiesen O ,
3. Buus S ,
4. Cramers M

. Topical imiquimod can reverse vulvar intraepithelial neoplasia: a randomised, double-blinded study. *Gynecol Oncol* 2007;**107**:219–22 [doi:10.1016/j.ygyno.2007.06.003](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.06.003)

- 5.
6. van Seters M ,
7. van Beurden M ,
8. ten Kate FJW , *et al*

. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod. *N Engl J Med* 2008;**358**:1465–73. [doi:10.1056/NEJMoa072685](https://doi.org/10.1056/NEJMoa072685)

129. [↵](#)

- 1.
2. Terlou A ,
3. van Seters M ,
4. Ewing PC , *et al*

. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: seven years median follow-up of a randomized clinical trial. *Gynecol Oncol* 2011;**121**:157–62. [doi:10.1016/j.ygyno.2010.12.340](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.12.340)

130. [↵](#)

- 1.
2. Tristram A ,
3. Hurt CN ,
4. Madden T , *et al*

. Activity, safety, and feasibility of cidofovir and imiquimod for treatment of vulvar intraepithelial neoplasia (RT³VIN): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;**15**:1361–8. [doi:10.1016/S1470-2045\(14\)70456-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70456-5) [pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304851](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25304851)

131. [↵](#)

- 1.
2. Hurt CN ,
3. Jones SEF ,
4. Madden T-A , *et al*

. Recurrence of vulvar intraepithelial neoplasia following treatment with cidofovir or imiquimod: results from a multicentre, randomised, phase II trial (RT3VIN). *BJOG* 2018;**125**:117 [doi:10.1111/1471-0528.15124](https://doi.org/10.1111/1471-0528.15124)

- 5.
6. Jones SEF ,
7. Hibbitts S ,
8. Hurt CN , *et al*

. Human papillomavirus DNA methylation predicts response to treatment using cidofovir and imiquimod in vulval intraepithelial neoplasia 3. *Clin Cancer Res* 2017;**23**:5460–8. [doi:10.1158/1078-0432.CCR-17-0040](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-0040)

[Abstract/FREE Full Text](#) [Google Scholar](#)

132. [↵](#)

- 1.
2. Westermann C ,
3. Fischer A ,
4. Clad A

. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia with topical 5% imiquimod cream. *Int J Gynecol Obstet* 2013;**120**:266–70. [doi:10.1016/j.ijgo.2012.09.020](https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.09.020)

133. [↵](#)

- 1.
2. Le T ,
3. Menard C ,
4. Hicks-Boucher W , *et al*

. Final results of a phase 2 study using continuous 5% imiquimod cream application in the primary treatment of high-grade vulva intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2007;**106**:579–84. [doi:10.1016/j.ygyno.2007.05.019](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.05.019)

134. [↵](#)

- 1.
2. Fehr MK ,
3. Hornung R ,
4. Degen A , *et al*

. Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5-aminolevulinic acid. *Lasers Surg Med* 2002;**30**:273–9. [doi:10.1002/lsm.10048](https://doi.org/10.1002/lsm.10048)

135. [↵](#)

- 1.
2. Zawislak A ,
3. Donnelly RF ,
4. McCluggage WG , *et al*

. Clinical and immunohistochemical assessment of vulvar intraepithelial neoplasia following photodynamic therapy using a novel bioadhesive patch-type system loaded with 5-aminolevulinic acid. *Photodiagnosis Photodyn Ther* 2009;**6**:28–40. [doi:10.1016/j.pdpdt.2009.03.004](https://doi.org/10.1016/j.pdpdt.2009.03.004) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19447369>

136. [↵](#)

- 1.
2. Jones RW ,
3. MacLean AB

. Re: 'Is the assumed natural history of vulvar intraepithelial neoplasia III based on enough evidence? A systematic review of 3322 published patients.' *Gynecol Oncol* 2006;**101**:371–2.

137. [↵](#)

- 1.
2. Buchanan TR ,
3. Zamorano AS ,
4. Massad LS , *et al*

. Risk of cervical and vaginal dysplasia after surgery for vulvar intraepithelial neoplasia or cancer: a 6 year follow-up study. *Gynecol Oncol* 2019;**155**:88–92. [doi:10.1016/j.ygyno.2019.07.017](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.07.017)

138. [↵](#)

- 1.
2. Ait Menguellat S ,
3. Collinet P ,

4. Debarge VH , *et al*

. Management of multicentric lesions of the lower genital tract. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007;**132**:116–20.[doi:10.1016/j.ejogrb.2006.04.011](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2006.04.011)

139. ๔

- 1.
2. Kuroki LM ,
3. Frolova AI ,
4. Wu N , *et al*

. Yield of cytology surveillance after high-grade vulvar intraepithelial neoplasia or cancer. J Low Genit Tract Dis 2017;**21**:193–7.[doi:10.1097/LGT.0000000000000321](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000321)

140. ๔

- 1.
2. Cai Y ,
3. Sheng W ,
4. Xiang L , *et al*

. Primary extramammary Paget's disease of the vulva: the clinicopathological features and treatment outcomes in a series of 43 patients. Gynecol Oncol 2013;**129**:412–6.[doi:10.1016/j.ygyno.2013.02.029](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.02.029)

141. ๔

- 1.
2. De Magnis A ,
3. Checcucci V ,
4. Catalano C , *et al*

. Vulvar Paget disease: a large single-centre experience on clinical presentation, surgical treatment, and long-term outcomes. J Low Genit Tract Dis 2013;**17**:104–10.[doi:10.1097/LGT.0b013e31826569a9](https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e31826569a9) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23519285>

142. ๔

- 1.
2. Black D ,
3. Tornos C ,
4. Soslow RA , *et al*

. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. Gynecol Oncol 2007;**104**:547–50.[doi:10.1016/j.ygyno.2006.09.017](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2006.09.017)

143. ๔

- 1.
2. Liu G ,
3. Yuan B ,
4. Wang Y , *et al*

. Clinicopathologic study of vulvar Paget's disease in China. J Low Genit Tract Dis 2014;**18**:281–4.[doi:10.1097/LGT.0b013e3182a64a58](https://doi.org/10.1097/LGT.0b013e3182a64a58)

144. ๔

- 1.
2. Borghi C ,
3. Bogani G ,
4. Ditto A , *et al*

. Invasive Paget disease of the vulva. Int J Gynecol Cancer 2018;**28**:176–82.[doi:10.1097/IGC.0000000000001131](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000001131)

[Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar](#)

145. ๔

- 1.
2. van der Linden M ,
3. Meeuwis K ,
4. van Hees C , *et al*

. The Paget trial: a multicenter, observational cohort intervention study for the clinical efficacy, safety, and immunological response of topical 5% imiquimod cream for vulvar Paget disease. *JMIR Res Protoc* 2017;**6**:e178. [doi:10.2196/resprot.7503](https://doi.org/10.2196/resprot.7503) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28877863>

146. [↵](#)

- 1.
2. Marchitelli C ,
3. Peremateu MS ,
4. Sluga MC , *et al*

. Treatment of primary vulvar Paget disease with 5% imiquimod cream. *J Low Genit Tract Dis* 2014;**18**:347–50. [doi:10.1097/LGT.0000000000000053](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000053) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25259595>

147. [↵](#)

- 1.
2. Fontanelli R ,
3. Papadia A ,
4. Martinelli F , *et al*

. Photodynamic therapy with M-ALA as non surgical treatment option in patients with primary extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2013;**130**:90–

4. [doi:10.1016/j.ygyno.2013.04.008](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2013.04.008) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591398>

- 5.
6. Kingston NJ ,
7. Jones RW ,
8. Baranyai J

. Recurrent primary vulvovaginal malignant melanoma arising in melanoma in situ - the natural history of lesions followed for 23 years. *Int J Gynecol Cancer* 2004;**14**:628–32.

[Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar](#)

148. [↵](#)

- 1.
2. Bartoli C ,
3. Bono A ,
4. Clemente C , *et al*

. Clinical diagnosis and therapy of cutaneous melanoma in situ. *Cancer* 1996;**77**:888–92. [doi:10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19960301\)77:5<888::AID-CNCR12>3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19960301)77:5<888::AID-CNCR12>3.0.CO;2-%23) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8608479>

149. [↵](#)

- 1.
2. Heinzelmann-Schwarz VA ,
3. Nixdorf S ,
4. Valadan M , *et al*

. A clinicopathological review of 33 patients with vulvar melanoma identifies c-kit as a prognostic marker. *Int J Mol Med* 2014;**33**:784–94. [doi:10.3892/ijmm.2014.1659](https://doi.org/10.3892/ijmm.2014.1659)

150. [↵](#)

- 1.
2. Abbasi NR ,
3. Shaw HM ,
4. Rigel DS , *et al*

. Early diagnosis of cutaneous melanoma: revisiting the ABCD criteria. *JAMA* 2004;**292**:2771–6. [doi:10.1001/jama.292.22.2771](https://doi.org/10.1001/jama.292.22.2771) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15585738>

151. [↵](#)

- 1.
2. Tran KT ,
3. Wright NA ,
4. Cockerell CJ

. Biopsy of the pigmented lesion—when and how. *J Am Acad Dermatol* 2008;**59**:852–71. [doi:10.1016/j.jaad.2008.05.027](https://doi.org/10.1016/j.jaad.2008.05.027)

152. ۹

ACOG practice Bulletin No. 93: diagnosis and management of vulvar skin disorders. *Obstet Gynecol* 2008;**111**:1243–54. doi:[10.1097/AOG.0b013e31817578ba](https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31817578ba) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448767>

153. ۹

- 1.
2. Moxley KM ,
3. Fader AN ,
4. Rose PG , *et al*

. Malignant melanoma of the vulva: an extension of cutaneous melanoma? *Gynecol Oncol* 2011;**122**:612–7. doi:[10.1016/j.ygyno.2011.04.007](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2011.04.007) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21570710>

154. ۹

- 1.
2. Garland SM ,
3. Joura EA ,
4. Ault KA , *et al*

. Human papillomavirus genotypes from vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia in females 15-26 years of age. *Obstet Gynecol* 2018;**132**:261–70. doi:[10.1097/AOG.0000000000002736](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002736) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29995724>

155. ۹

- 1.
2. Giuliano AR ,
3. Joura EA ,
4. Garland SM , *et al*

. Nine-valent HPV vaccine efficacy against related diseases and definitive therapy: comparison with historic placebo population. *Gynecol Oncol* 2019;**154**:110–7. doi:[10.1016/j.ygyno.2019.03.253](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.03.253)

156. ۹

- 1.
2. Joura EA ,
3. Leodolter S ,
4. Hernandez-Avila M , *et al*

. Efficacy of a quadrivalent prophylactic human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like-particle vaccine against high-grade vulval and vaginal lesions: a combined analysis of three randomised clinical trials. *Lancet* 2007;**369**:1693–702. doi:[10.1016/S0140-6736\(07\)60777-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60777-6) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17512854>

157. ۹

- 1.
2. Joura EA ,
3. Garland SM ,
4. Paavonen J , *et al*

. Effect of the human papillomavirus (HPV) quadrivalent vaccine in a subgroup of women with cervical and vulvar disease: retrospective pooled analysis of trial data. *BMJ* 2012;**344**:e1401. doi:[10.1136/bmj.e1401](https://doi.org/10.1136/bmj.e1401) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454089>

[Abstract/FREE Full Text](#)[Google Scholar](#)

158. ۹

- 1.
2. Ghelardi A ,
3. Marrai R ,
4. Bogani G , *et al*

. Surgical treatment of vulvar HSIL: adjuvant HPV vaccine reduces recurrent disease. *Vaccines* 2021;**9**. doi:[10.3390/vaccines9020083](https://doi.org/10.3390/vaccines9020083). [Epub ahead of print: 25 01 2021]. doi:[10.3390/vaccines9020083](https://doi.org/10.3390/vaccines9020083) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33503866>

159. ۹

- 1.
2. Micheletti L ,
3. Preti M ,

4. Radici G , *et al*

. Vulvar lichen sclerosis and neoplastic transformation: a retrospective study of 976 cases. *J Low Genit Tract Dis* 2016;**20**:180–3. [doi:10.1097/LGT.0000000000000186](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000186) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26882123>

160. ^د

- 1.
2. Corazza M ,
3. Borghi A ,
4. Gafà R , *et al*

. Risk of vulvar carcinoma in women affected with lichen sclerosis: results of a cohort study. *JDDG - J Ger Soc Dermatology* 2019;**17**:1069–71. [doi:10.1111/ddg.13961](https://doi.org/10.1111/ddg.13961)

161. ^د

- 1.
2. Lewis FM ,
3. Tatnall FM ,
4. Velangi SS , *et al*

. British Association of Dermatologists guidelines for the management of lichen sclerosis, 2018. *Br J Dermatol* 2018;**178**:839–53. [doi:10.1111/bjd.16241](https://doi.org/10.1111/bjd.16241)

162. ^د

- 1.
2. Nerantzoulis I ,
3. Grigoriadis T ,
4. Michala L

. Genital lichen sclerosis in childhood and adolescence-a retrospective case series of 15 patients: early diagnosis is crucial to avoid long-term sequelae. *Eur J Pediatr* 2017;**176**:1429–32. [doi:10.1007/s00431-017-3004-y](https://doi.org/10.1007/s00431-017-3004-y) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28856426>

163. ^د

- 1.
2. Brickman C ,
3. Palefsky JM

. Human papillomavirus in the HIV-infected host: epidemiology and pathogenesis in the antiretroviral era. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015;**12**:6–15. [doi:10.1007/s11904-014-0254-4](https://doi.org/10.1007/s11904-014-0254-4) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25644977>

164. ^د

- 1.
2. Konopnicki D ,
3. De Wit S ,
4. Clumeck N

. HPV and HIV coinfection: a complex interaction resulting in epidemiological, clinical and therapeutic implications. *Future Virol* 2013;**8**:903–15. [doi:10.2217/fvl.13.69](https://doi.org/10.2217/fvl.13.69)

165. ^د

- 1.
2. Smith AJB ,
3. Varma S ,
4. Rositch AF , *et al*

. Gynecologic cancer in HIV-positive women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019;**221**:194–207. [doi:10.1016/j.ajog.2019.02.022](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.02.022) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30771344>

166. ^د

- 1.
2. Ayakannu T ,
3. Murugesu S ,
4. Taylor AH , *et al*

. The impact of focality and centrality on vulvar intraepithelial neoplasia on disease progression in HIV+ patients: a 10-year retrospective study. *Dermatology* 2019;**235**:327–33. [doi:10.1159/000500469](https://doi.org/10.1159/000500469)

167. ۴

- 1.
2. Conley LJ ,
3. Ellerbrock TV ,
4. Bush TJ , *et al*

. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: a prospective cohort study. *Lancet* 2002;**359**:108–13.[doi:10.1016/S0140-6736\(02\)07368-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)07368-3) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11809252>

168. ۴

- 1.
2. Toby M ,
3. Conway K ,
4. Sethi G , *et al*

. Usual vulval intraepithelial neoplasia in HIV-positive women – a case series. *Int J STD AIDS* 2016;**27**:1253–6.[doi:10.1177/0956462415611513](https://doi.org/10.1177/0956462415611513)

169. ۴

- 1.
2. Blitz S ,
3. Baxter J ,
4. Raboud J , *et al*

. Evaluation of HIV and highly active antiretroviral therapy on the natural history of human papillomavirus infection and cervical cytopathologic findings in HIV-positive and high-risk HIV-negative women. *J Infect Dis* 2013;**208**:454–62.[doi:10.1093/infdis/jit181](https://doi.org/10.1093/infdis/jit181) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23624362>

170. ۴

- 1.
2. Massad LS ,
3. Silverberg MJ ,
4. Springer G , *et al*

. Effect of antiretroviral therapy on the incidence of genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2004;**190**:1241–8.[doi:10.1016/j.ajog.2003.12.037](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2003.12.037) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15167825>

171. ۴

- 1.
2. Franzetti M ,
3. Adorni F ,
4. Parravicini C

. Trends and predictors of non-AIDS-defining cancers in men and women with HIV infection: a single-institution retrospective study before and after the introduction of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2013;**62**:414–20.

172. ۴

- 1.
2. Hinten F ,
3. Hilbrands LB ,
4. Meeuwis KAP , *et al*

. Reactivation of latent HPV infections after renal transplantation. *Am J Transplant* 2017;**17**:1563–73.[doi:10.1111/ajt.14181](https://doi.org/10.1111/ajt.14181) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28009475>

173. ۴

- 1.
2. Meeuwis KAP ,
3. Hilbrands LB ,
4. IntHout J , *et al*

. Cervicovaginal HPV infection in female renal transplant recipients: an observational, self-sampling based, cohort study. *Am J Transplant* 2015;**15**:723–33.[doi:10.1111/ajt.13053](https://doi.org/10.1111/ajt.13053)

174. ۴

- 1.
2. Reinholdt K ,

3. Thomsen LT ,
4. Dehlendorff C , *et al*

. Human papillomavirus-related anogenital premalignancies and cancer in renal transplant recipients: a Danish nationwide, registry-based cohort study. *Int J Cancer* 2020;**146**:2413–22.[doi:10.1002/ijc.32565](https://doi.org/10.1002/ijc.32565)

175. [↵](#)

- 1.
2. Grulich AE ,
3. van Leeuwen MT ,
4. Falster MO , *et al*

. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007;**370**:59–67.[doi:10.1016/S0140-6736\(07\)61050-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61050-2)

176. [↵](#)

- 1.
2. Preti M ,
3. Rotondo JC ,
4. Holzinger D , *et al*

. Role of human papillomavirus infection in the etiology of vulvar cancer in Italian women. *Infect Agent Cancer* 2020;**15**:20.[doi:10.1186/s13027-020-00286-8](https://doi.org/10.1186/s13027-020-00286-8) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32266002>

177. [↵](#)

- 1.
2. Meeuwis KAP ,
3. Melchers WJG ,
4. Bouten H , *et al*

. Anogenital malignancies in women after renal transplantation over 40 years in a single center. *Transplantation* 2012;**93**:914–22.[doi:10.1097/TP.0b013e318249b13d](https://doi.org/10.1097/TP.0b013e318249b13d) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22377788>

178. [↵](#)

- 1.
2. Chin-Hong PV

. Human papillomavirus in kidney transplant recipients. *Semin Nephrol* 2016;**36**:397–404.[doi:10.1016/j.semnephrol.2016.05.016](https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.05.016) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27772624>

179. [↵](#)

- 1.
2. Chin-Hong PV ,
3. Reid GE , AST Infectious Diseases Community of Practice

. Human papillomavirus infection in solid organ transplant recipients: guidelines from the American Society of Transplantation infectious diseases community of practice. *Clin Transplant* 2019;**33**:e13590.[doi:10.1111/ctr.13590](https://doi.org/10.1111/ctr.13590) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31077438>

180. [↵](#)

- 1.
2. Preti M ,
3. Selk A ,
4. Stockdale C , *et al*

. Knowledge of vulvar anatomy and self-examination in a sample of Italian women. *J Low Genit Tract Dis* 2021;**25**:166–71.[doi:10.1097/LGT.0000000000000585](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000585) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33470738>

181. [↵](#)

- 1.
2. Nieuwlaat R ,
3. Wilczynski N ,
4. Navarro T , *et al*

. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;**22**.[doi:10.1002/14651858.CD000011.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD000011.pub4)

182. [↵](#)

- 1.
2. Conn VS ,
3. Rupparr TM

. Medication adherence outcomes of 771 intervention trials: systematic review and meta-analysis. *Prev Med* 2017;**99**:269–76.[doi:10.1016/j.ypmed.2017.03.008](https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2017.03.008)

183. ⁴

- 1.
2. Höckel M ,
3. Dornhöfer N

. Vulvovaginal reconstruction for neoplastic disease. *Lancet Oncol* 2008;**9**:559–68.[doi:10.1016/S1470-2045\(08\)70147-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(08)70147-5) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18510987>

184. ⁴

- 1.
2. Micheletti L ,
3. Haefner H ,
4. Zalewski K , *et al*

. The International Society for the Study of Vulvovaginal Disease Surgical Oncological Procedure Definitions Committee “Surgical Terminology for Vulvar Cancer Treatment”. *J Low Genit Tract Dis* 2020;**24**:62–8.[doi:10.1097/LGT.0000000000000501](https://doi.org/10.1097/LGT.0000000000000501)

185. ⁴

- 1.
2. Likes WM ,
3. Stegbauer C ,
4. Tillmanns T , *et al*

. Correlates of sexual function following vulvar excision. *Gynecol Oncol* 2007;**105**:600–3.[doi:10.1016/j.ygyno.2007.01.027](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2007.01.027)

186. ⁴

- 1.
2. Salgarello M ,
3. Farallo E ,
4. Barone-Adesi L , *et al*

. Flap algorithm in vulvar reconstruction after radical, extensive vulvectomy. *Ann Plast Surg* 2005;**54**:184–90.[doi:10.1097/01.sap.0000141381.77762.07](https://doi.org/10.1097/01.sap.0000141381.77762.07) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15655471>

187. ⁴

- 1.
2. Reid R

. Local and distant skin flaps in the reconstruction of vulvar deformities. *Am J Obstet Gynecol* 1997;**177**:1372–84.[doi:10.1016/S0002-9378\(97\)70078-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9378(97)70078-4) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9423738>

188. ⁴

- 1.
2. Julian CG ,
3. Callison J ,
4. Woodruff JD

. Plastic management of extensive vulvar defects. *Obstet Gynecol* 1971;**38**:193–8 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4327054> pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4327054>

189. ⁴

- 1.
2. Narayansingh GV ,
3. Cumming GP ,
4. Parkin DP , *et al*

. Flap repair: an effective strategy for minimising sexual morbidity associated with the surgical management of vulval intra epithelial neoplasia. *J R Coll Surg Edinb* 2000;**45**:81–4.pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10822916>

190. ⁴

- 1.
2. Lucich EA ,
3. Rendon JL ,
4. Valerio IL

. Advances in addressing full-thickness skin defects: a review of dermal and epidermal substitutes. *Regen Med* 2018;**13**:443–56.[doi:10.2217/rme-2017-0047](https://doi.org/10.2217/rme-2017-0047) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29985763>

191.¶

- 1.
2. Terlou A ,
3. Hage JJ ,
4. van Beurden M

. Skinning clitorrectomy and skin replacement in women with vulvar intra-epithelial neoplasia. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg* 2009;**62**:341–5.[doi:10.1016/j.bjps.2008.11.073](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2008.11.073)

192.¶

- 1.
2. Rutledge F ,
3. Sinclair M

. Treatment of intraepithelial carcinoma of the vulva by skin excision and graft. *Am J Obstet Gynecol* 1968;**102**:806–18.[doi:10.1016/0002-9378\(68\)90508-5](https://doi.org/10.1016/0002-9378(68)90508-5)

193.¶

- 1.
2. Ayhan A ,
3. Tancer ZS ,
4. Doğan L

. Skinning vulvectomy for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia 2-3: a study of 21 cases. *Eur J Gynaecol Oncol* 1998;**19**:508–10 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9863927>

194.¶

- 1.
2. Caglar H ,
3. Delgado G ,
4. Hreshchyshyn MM

. Partial and total skinning vulvectomy in treatment of carcinoma in situ of the vulva. *Obstet Gynecol* 1986;**68**:504–7.pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3748499>

195.¶

- 1.
2. Rettenmaier MA ,
3. Berman ML ,
4. DiSaia PJ

. Skinning vulvectomy for the treatment of multifocal vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1987;**69**:484–50.[doi:10.1016/0020-7292\(87\)90073-7](https://doi.org/10.1016/0020-7292(87)90073-7) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3543768>

196.¶

- 1.
2. Hage J ,
3. Beurden M ,
4. van BM

. Reconstruction of acquired perineovulvar defects: a proposal of sequence. *Semin Plast Surg* 2011;**25**:148–54.[doi:10.1055/s-0031-1281484](https://doi.org/10.1055/s-0031-1281484)¶

- 5.
6. Tan B-K ,
7. Kang GC-W ,
8. Tay EH , *et al*

. Subunit principle of vulvar reconstruction: algorithm and outcomes. *Arch Plast Surg* 2014;**41**:379–86.[doi:10.5999/aps.2014.41.4.379](https://doi.org/10.5999/aps.2014.41.4.379) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25075361>

197. ۞

- 1.
2. Negosanti L ,
3. Sgarzani R ,
4. Fabbri E , *et al*

. Vulvar reconstruction by perforator flaps: algorithm for flap choice based on the topography of the defect. *Int J Gynecol Cancer* 2015;**25**:1322–7. [doi:10.1097/IGC.0000000000000481](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000481)

[Abstract/FREE Full Text](#) ۞

- 5.
6. Gentileschi S ,
7. Servillo M ,
8. Garganese G , *et al*

. Surgical therapy of vulvar cancer: how to choose the correct reconstruction? *J Gynecol Oncol* 2016;**27**:e60. [doi:10.3802/jgo.2016.27.e60](https://doi.org/10.3802/jgo.2016.27.e60)

198. ۞

- 1.
2. Weinstein RS ,
3. Krupinski EA ,
4. Doarn CR

. Clinical examination component of telemedicine, telehealth, mHealth, and connected health medical practices. *Med Clin North Am* 2018;**102**:533–44. [doi:10.1016/j.mcna.2018.01.002](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.01.002) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29650074>

199. ۞

- 1.
2. Ferris DG ,
3. Macfee MS ,
4. Miller JA , *et al*

. The efficacy of telecolposcopy compared with traditional colposcopy. *Obstet Gynecol* 2002;**99**:248–54. [doi:10.1016/s0029-7844\(01\)01671-4](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(01)01671-4) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11814505>

200. ۞

- 1.
2. Ekeland AG ,
3. Bowes A ,
4. Flottorp S

. Effectiveness of telemedicine: a systematic review of reviews. *Int J Med Inform* 2010;**79**:736–71. [doi:10.1016/j.ijmedinf.2010.08.006](https://doi.org/10.1016/j.ijmedinf.2010.08.006)

201. ۞

- 1.
2. Kobleder A ,
3. Nikolic N ,
4. Hechinger M , *et al*

. Perceived health-related quality of life in women with vulvar neoplasia: a cross sectional study. *Int J Gynecol Cancer* 2016;**26**:1313–9. [doi:10.1097/IGC.0000000000000770](https://doi.org/10.1097/IGC.0000000000000770) pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27648647>

[Abstract/FREE Full Text](#) [Google Scholar](#)

202.

- 1.
2. Brown HM ,
3. Wilkinson EJ

. Uroplakin-III to distinguish primary vulvar Paget disease from Paget disease secondary to urothelial carcinoma. *Hum Pathol* 2002;**33**:545–8. [doi:10.1053/hupa.2002.124787](https://doi.org/10.1053/hupa.2002.124787)

203.

- 1.
2. Liao X ,

3. Liu X ,
4. Fan X , *et al*

. Perianal Paget's disease: a clinicopathological and immunohistochemical study of 13 cases. *Diagn Pathol* 2020;**15**:29.[doi:10.1186/s13000-020-00952-w](https://doi.org/10.1186/s13000-020-00952-w)

204.

- 1.
2. Parra-Medina R ,
3. Morales SD

. Diagnostic utility of epithelial and melanocytic markers with double sequential immunohistochemical staining in differentiating melanoma in situ from invasive melanoma. *Ann Diagn Pathol* 2017;**26**:70–4.[doi:10.1016/j.anndiagpath.2016.07.010](https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2016.07.010)

[Google Scholar](#)

Supplementary materials

• Supplementary Data

This web only file has been produced by the BMJ Publishing Group from an electronic file supplied by the author(s) and has not been edited for content.

- [Data supplement 1](#)
- [Data supplement 2](#)
- [Data supplement 3](#)