

# Enfermedades pre malignas de vulva y vagina

## *Premalignant lesions of the vulva and vagina*

Martínez-Madrigal Migdania,<sup>1</sup> Camacho-Beiza Isidro Roberto,<sup>2</sup> Muñoz-González David Eduardo,<sup>3</sup> Villagrán-Muñoz Víctor Manuel,<sup>4</sup> Herrera-Villalobos Javier Eduardo,<sup>5</sup> Garduño-Alanís Adriana.<sup>6</sup>

### ▷ RESUMEN

El diagnóstico de las lesiones pre malignas de vulva y vagina puede ser variable. La lesión pre maligna, tiene importancia por la evolución hacia alteraciones celulares e histológicas que se transforman en neoplasias malignas, incluyendo el carcinoma. Su diagnóstico temprano depende de la interpretación de las lesiones inflamatorias crónicas y los sitios donde ocurran los cambios relacionados, entre la atrófica y la hipertrófica. La histología más frecuente es el carcinoma epidermoide bien diferenciado y constituye 75% de todas las lesiones epiteliales. El tumor primario de la vagina es raro, es frecuente que sea extensión de cáncer de cérvix. En la vagina se pueden presentar lesiones intraepitelial vaginales, para ambas lesiones existen tratamientos establecidos de acuerdo con la localización de la lesión, el tamaño y las características de las anomalías.

**Palabras clave:** Pre malignas, vulva y vagina, carcinoma epidermoide, México.

### ▷ ABSTRACT

*The diagnosis of premalignant lesions of the vulva and vagina is very broad and frequency can vary. Premalignant injury is clinically important for the evolution to cellular and histological changes that become malignant, as variety is the most common carcinoma. Its early diagnosis depends on the interpretation of chronic inflammatory lesions and sites related changes occur between the atrophic and hypertrophic stage. Among the malignant lesions is the most common vulvar squamous cell carcinoma is well differentiated and 75% of all epithelial lesions. The primary of the vagina is rare, most often it is secondary to cervical cancer extending into the vagina, but at the vagina may occur vaginal intraepithelial lesions and successful treatment for both lesions established in accordance with the localization of the lesion, the size and characteristics of the anomalies.*

**Key words:** Premalignant, vulva and vagina, squamous cell carcinoma, Mexico.

### ▷ INTRODUCCIÓN

En las lesiones vulvares existe retraso en el diagnóstico por la sintomatología inexistente, su baja incidencia y que no cuenta con una prueba de escrutinio.<sup>1</sup>

**Factores de riesgo** portador del virus de inmunodeficiencia adquirida (RR: 11.34), tabaquismo (RR: 2.83), más de dos parejas sexuales (RR: 2.87), inicio de vida sexual activa antes de 19 años (RR: 2.43) estado socioeconómico bajo (RR: 1.77), lesión intraepitelial

1Médico Adscrito.

2Director General.

3Médico Adscrito. Instituto Nacional de Cancerología. México, D. F.

4Subdirector Médico.

5Jefe de la Unidad de Enseñanza, Investigación y Capacitación.

6Investigador adscrita a la Unidad de Enseñanza.

Hospital Materno Perinatal "Mónica Pretelini", Instituto de Salud, Estado de México.

*Correspondencia:* Dra. Migdania Martínez Madrigal. Paseo Tollocán S/N, Col. Universidad C.P:50130, Toluca, Estado de México. Teléfono celular: 04455-3200-5767.

*Correo electrónico:* migdaniammadrigal@yahoo.com.mx

vulvar previa (RR: 23.6), áreas rurales (RR: 2.17), pobreza (RR: 1.89), menopausia antes de 45 años (RR: 1.84), higiene deficiente (RR: 1.76), alteraciones endocrinas (RR: 1.94) y déficit en la alimentación (RR: 1.78).<sup>2</sup>

**Relación entre el virus del papiloma humano y neoplasia intraepitelial vulvar.** El VPH está presente en 72 a 80 %. De alto riesgo 80%. El tipo 16 en 66%. La posibilidad de que progrese a cáncer a pesar del tratamiento es de 3% a 5%.

**Virus del papiloma humano en relación con cáncer de vulva.** Entre, 14% y 60%, muestra el virus 16, lo que aumenta el riesgo hasta 4.5 veces a desarrollar carcinoma basaloide y verrucoso. El tipo 18 incrementa hasta dos veces el riesgo de sufrir carcinoma vulvar (*in situ* o invasor).<sup>8</sup> Más común en mujeres jóvenes fumadora.<sup>2,3</sup>

**Virus del papiloma humano relacionado con neoplasia intraepitelial vaginal** fluctúa entre 9% y 37% en pacientes con citología anormal. La incidencia con citología anormal en pacientes seropositivas es de 4.67%, en seronegativas representa un RR de 4.6 para desarrollar carcinoma *in situ* y un RR de 5.8 para invasor.

**Portadoras de trasplante renal** se incrementa 100 veces.

**Tratamiento de reemplazo hormonal y cáncer de vulva.** Representa un RR 1.2 para desarrollar cáncer *in situ* y un RR de 1.2 para cáncer invasor, no existe contraindicación para el uso de tratamiento de reemplazo hormonal.

**Tabaquismo.** Aumenta el riesgo de padecer carcinoma a 6.4.

**Virus herpes 2.** Aumento del riesgo de 1.9- 1.5 para la aparición de carcinoma.

**Biología molecular.** La mutación del gen p53 está presente en 22% a 78% y su sobreexpresión en 53% a 69%. Otros factores como la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial, hasta en 92% de los casos de cáncer y en 6% de neoplasia intraepitelial vulvar.<sup>2-5</sup>

**Definición.** La enfermedad pre maligna son lesiones que promueven factores físicos, químicos o biológicos, que afectan al epitelio vulvar y que se pueden malignizarse en ausencia de tratamiento.<sup>6</sup>

**Antecedentes.** En 1912 Bowen las describió y en 1965, Raymond Kauffman las agrupó. En 1976, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades de la Vulva las clasificó como: Carcinoma *in situ* y atipia vulvar. En 1986 se adoptó el sistema de tres grados, tomado del sistema de neoplasia intraepitelial cervical.

Las lesiones vulvares se ajustan a la siguiente clasificación:

- A. Papulosis de Bowenoides
- B. Enfermedad de PAGET de la vulva

- C. Liquen escleroso
- D. Neoplasia Intraepitelial Vulvar
- E. Cicatrices por agentes químicos y biológicos

A continuación se definen estas entidades, sus características y su tratamiento.

**A. Papulomatosis de bowenoides:** Etiología VPH 16. Son lesiones múltiples, pápulas de color rojo-marrón o violáceo. Su histología reúne criterios de carcinoma *in situ* con atipia de Bowen y su involución es espontánea. Para su tratamiento se puede emplear: crioterapia, electro-fulguración, rasurado quirúrgico y empleo de fluorouracilo tópico, con seguimiento posterior.<sup>6,7</sup>

**B. Enfermedad de Paget de la vulva.** Representa 1% del total. Sus síntomas predominantes son irritación y prurito local; la lesión es multifocal y existen tres tipos:

1. Enfermedad de Paget cutánea vulvar primaria
2. Manifestación de un adenocarcinoma primario adyacente
3. Enfermedad de Paget urotelial

A su vez, el tipo 1 se subdivide en:

- 1a. Enfermedad intraepitelial vulvar primaria, la cual se considera como un adenocarcinoma *in situ*.
- 1b. Se acompaña de invasión hasta en 12%.
- 1c. Como manifestación de adenocarcinoma primario de vulva (10% a 20%).

En relación con la enfermedad de Paget, se puede mencionar:

- Es una enfermedad invasora en 15% a 25% de los casos.
- Con presencia de adenocarcinoma oculto en 20% e invasor sobre o cerca de la superficie en 4% a 17 %, y no continuo en 20% a 30% de los pacientes.
- Después del tratamiento, hasta 33% de los casos presentarán recurrencia.

**Patogenia.** Una teoría sostiene que las células de Paget son un defecto en el desarrollo de la maduración a células apocrinas, debido a la migración celular desde una neoplasia adyacente o secundaria hasta una lesión metastásica.

**Cuadro clínico.** Irritación y prurito en 95% de los casos. **Diagnóstico diferencial.** Con melanoma, carcinoma neuroendocrino, micosis fungoide, psoriasis, leucoplaquia y papulosis. **Biopsia.** Tipo punch o incisional pequeña, de preferencia tomada en el borde de la lesión, con inclusión de tejido sano. **Tratamiento quirúrgico.** Consiste en la resección de la lesión con márgenes libres de 2 a 3 cm. **Tratamiento no quirúrgico.** Es necesario valorar el empleo de radioterapia en pacientes con contraindicación quirúrgica. **Recurrencia.** Se presenta a nivel local, con resección amplia; la recurrencia aparece hasta en 43% y en pacientes tratados con vulvectomía la

cifra es de 31%. **Seguimiento.** La finalidad es excluir la posibilidad de recurrencia o progresión del cáncer, si hay una lesión sospechosa se debe obtener biopsia.<sup>8-10</sup>

### C. Liquen escleroso

- **Definición:** Es una enfermedad crónica de la piel.
- **Epidemiología:** Se desconocen su real incidencia y prevalencia, ya que existen pocos datos al respecto.
- **Etiología:** Estados hipostrogénicos, traumatismo, irritación por radioterapia o quemadura solar.
- **Cuadro clínico:** Pápulas, abrasión, adelgazamiento de la piel (signo del papel de cigarro), erosión, hemorragia y edema. Su evolución a la malignidad es de 4% a 6%.
- **Diagnóstico:** Por medio de histología.
- **Tratamiento:** No es una lesión curable pero puede controlarse y prevenir la transformación maligna.
- **Tratamiento médico:** Corticoesteroides tópicos por 6 a 12 meses.
- **Tratamiento quirúrgico:** Su evolución a carcinoma es de 4% a 6%; sin tratamiento, puede llegar hasta un 60%.<sup>11-13</sup>

### D. Neoplasia intraepitelial vulvar.

- **Virus de la inmunodeficiencia adquirida relacionada con neoplasia intraepitelial vulvar:** En pacientes seronegativas, su incidencia es de 1.31%, en seropositiva 4.67%.
- **Virus del papiloma humano 6, 11, 16 y 18 relacionado con neoplasia intraepitelial vulvar:** En 75% de las lesiones, se identifica VPH 6 y 11.
- **Neoplasia intraepitelial vulvar I:** se asocia con VPH 6 en un 15% y con VPH 11 en un 12%.
- **Neoplasia intraepitelial vulvares II y III:** Son positivas a los virus VPH 16 y 18 (55%), así como 6 y 11 (9.5%).
- **Factores que aumentan el riesgo de progresión de neoplasia intraepitelial vulvar a carcinoma:** Inmunosupresión, neoplasia del tracto genital previa, tratamiento previo con radioterapia, lesión próxima al margen anal y a la unión escamo-columnar.<sup>14-16</sup>
- **Neoplasia intraepitelial vulvar clásico o indiferenciada.** Se presenta en mujeres jóvenes, las lesiones son pigmentadas, multifocales, con baja progresión a carcinoma.
- **Neoplasia intraepitelial vulvar diferenciada:** Factores etiológicos con hiperplasia epitelial; en mujeres mayores, las lesiones son blancas, unifocales, unicéntricas, con alta progresión a cáncer.<sup>17</sup> En la **Tabla 1** se analizan las clasificaciones de las lesiones pre-malignas. Presenta lesión multifactorial 49% de los casos y 32% lesión multicéntrica.<sup>18,19</sup>

**Tabla 1.**

Clasificación de las lesiones pre-malignas, vulva y vagina.

Nomenclatura anterior ISSVD1986	Nueva nomenclatura ISSVD 2004	Similar a Bethesda 2005
NIV 1	No precursor del cáncer	Lesión intraepitelial de bajo grado
NIV 2/3 (Clásico)	NIV usual NIV verrucoso NIV basaloide NIV mixto	Lesión intraepitelial vulvar de alto grado
NIV 3 Diferenciado/NIV SIMPLE	NIV diferenciado	

- **Enfermedad multicéntrica:** Puede afectar al cérvix y a la vulva; se vincula con neoplasia intraepitelial anal y VPH en 96% a 100%.<sup>20</sup>

**Hiperplasia de células escamosas:** Fue descrita en 1986 por la Sociedad internacional para el Estudio de las Enfermedades de la Vulva. Este término reemplaza el de distrofia vulvar. No se considera como precursor directo de carcinoma.

**Neoplasia intravaginal tipo inclasificable:** es una variante rara.<sup>21</sup>

**Neoplasia intraepitelial:** se caracteriza por maduración celular, hiper cromasia nuclear, pleomorfismo y figuras mitóticas anormales.

**Neoplasia intraepitelial tipo 1:** Se localiza en las capas más profundas de la epidermis y en las papilas epidérmicas. En 2004, la Sociedad Internacional para el Estudio de las Enfermedades de la Vulva la excluyó de la clasificación.

**Neoplasia intraepitelial diferenciado:** Es poco común. Sin un patrón clínico único, no existen hallazgos patognomónicos.

**Neoplasia intraepitelial tipo usual:** Asintomático y como lesión multifocal.

**Neoplasia intraepitelial tipo diferenciado:** Existe el riesgo de desarrollo de entre 2% a 5% de los casos y hasta un 95% de malignidad.<sup>22-24</sup>

**Tratamiento médico de la enfermedad preinvasora:** Técnica con fotodinámica, 5-fluorouracilo, interferón alfa y imiquimod.

**Tratamiento quirúrgico:** Se constituye como la principal opción. El objetivo es la evaluación histológica y la completa eliminación de la lesión precancerosa. Las opciones, sin una clara diferencia significativa, son: vulvectomía de piel (*skinning*), resección local amplia, resección con LEEP (*Loop Electrosurgical Excision Procedure*). De la vaporización con láser, sólo de 3% a 5% progresan a enfermedad; la recurrencia es de 41.7% en lesiones multifocales y hasta 20% en lesiones unifocales.<sup>25-27</sup>

**Escisión con láser:** El efecto térmico es ideal para el tejido. Los resultados son similares a la escisión con bisturí.<sup>25</sup>

**Objetivos de tratamiento con láser:** Aliviar los síntomas, erradicar el VPH, generar daño mínimo y restaurar el epitelio.<sup>26</sup>

**Vaporización láser:** La profundidad deberá ser de 2 mm en áreas lampiñas y de 4 mm en áreas pilosas. Es excelente para el control de la profundidad y de elección para lesiones multicéntricas (con compromiso de vagina y/o cuello y/o vulva). Resulta muy útil en lesiones extensas, perianales, clitorídeas, uretrales. La conducta terapéutica en embarazadas es expectante.<sup>25-28</sup>

**Recurrencia y progresión:** Se consideran como factores de riesgo al antecedente de neoplasia intraepitelial vaginal, una lesión unifocal, extensa, radioterapia previa e inmunosupresión. Presentan progresión 9% de los casos a 12 y hasta 96 meses.<sup>29</sup>

**Progresión Neoplasia vulvar intraepitelial:** el grado I puede progresar hasta 6.6%; el grado II progresa hasta 7.7% y del grado III, hasta 7.8%.<sup>29,30</sup>

## ▷ NEOPLASIA INTRAEPITELIAL VAGINAL (VAIN)

**Epidemiología:** Su frecuencia es de 0.2/100,000 mujeres. Es 100 veces menor que la situación análoga del cérvix.

**Factores de riesgo:** antecedente de histerectomía total por Ca Cu *in situ*.

**Cuadro clínico:** Suelen cursar asintomáticas. Se identifica como un resultado anormal de la citología vaginal (tinción de Papanicolaou) 74%; como hallazgo, 26% al examen ginecológico.<sup>31-33</sup>

**Historia del tratamiento:** La elección del mismo, resulta controversial; depende de la uni o multifocalidad, su localización, el antecedente de radioterapia y los tratamientos previos. Aho y colaboradores, informaron sobre la progresión a cáncer invasor en 9% y persistencia en 13%, con regresión espontánea en 78%. Rome y colaboradores informaron 8% de progresión a cáncer invasor y 88% de regresión; 13% de invasión oculta. La respuesta completa se informó en 69% de las tratadas con colpectomía; 69% en las tratadas con láser; 25% en las tratadas con electrocoagulación y 46% en las tratadas con 5-fluorouracilo. Dodge y colaboradores informaron recurrencia en 33% y progresión a cáncer en 2%. Comparando los resultados de la colpectomía, el láser y 5-fluorouracilo, se obtuvieron recurrencias en 0.38% y 59% de los casos, seguidos por al menos durante siete meses. Informaron entre 10% a 42% y progresión a cáncer en 3% a 12%. Prado y colaboradores, en una revisión de 10 años en el Instituto Nacional del Cáncer, informaron sobre 21 casos de neoplasia intraepitelial de

vagina. De ellas, 85% tenían el antecedente de carcinoma preinvasor o invasor de cérvix. Las pacientes tratadas con colpectomía, parcial o total, tuvieron una supervivencia de 100% y 14% de recidivas; es evidente la alteración funcional vaginal por el acortamiento de ésta.<sup>34-36</sup>

**Tratamiento con láser:** El objetivo es prevenir el desarrollo de cáncer.<sup>37,38</sup>

**Principios del tratamiento con láser:** El epitelio debe estar estrogenizado y la enfermedad se delimita con yodo. La mayoría de las lesiones se encuentran en el tercio superior de vagina y se debe considerar la profundidad, lo que incluye: remover la enfermedad hasta la lámina propia subyacente (0.5 mm a 1.0 mm), excluirse la presencia de malignidad en la línea de sutura, por la posibilidad de enfermedad oculta. Las lesiones en las líneas de sutura, requieren excisión con vaporización con láser. Las lesiones en los pliegues laterales son malas candidatas para este procedimiento, debido a la dificultad técnica que representa. La candidata ideal es la lesión sobre una superficie vaginal lisa. La desventaja de no proveer tejido para diagnóstico histológico prolonga la incertidumbre de sub-diagnosticar lesiones microvasos. Hay experiencia en la bibliografía con 19 casos tratados con láser, con 86% de respuestas completas (14 pacientes) y 17% de recidivas con otras series tratadas con láser o con colpectomía. Sin embargo, es notable que no hubiera complicaciones y se haya mantenido una función vaginal normal.

**Instrumentación y técnica con láser:** El láser está sujeto al microscopio con sistema de lentes y con magnificación total de 2 a 2.5. El diámetro del láser es de 2 mm, con onda continua de 20 a 25 watts. El modo pulso repetitivo alterna de apagado y encendido. El tiempo de anestesia depende del tamaño del área.

**Cuidados postoperatorios después de láser por neoplasia intraepitelial:** Se aplica en la vagina una crema con estrógenos, tres veces a la semana, hasta que se de el proceso de cicatrización.

**Resultados esperados en el tratamiento por neoplasia intraepitelial 2 o 3:** Con 75% a 85% de curación. Se requerirán de más de tres tratamientos en 5% a 10% de los casos.<sup>11,34-38</sup>

## REFERENCIAS

1. Judson, P; Habermann, Baxter N, Durham S, Virmig. Trends in the Incidence of Invasive and In Situ Vulvar Carcinoma. *Obstetrics and Gynecology* 2006;107(5):1018-22.
2. Hillemanns P, Wang X. Integration of HPV – 16 and HPV- 18 DNA in vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecology Oncology* 2006; 100:276-282.
3. Tate J, Mutter G, Boynton K, Crum C. Monoclonal origin of vulvar intraepithelial neoplasia and some vulvar hiperplasias. *Maturitas* 2004;48 333-346

4. Weiderpass E, Ye W, Trichopoulos Dimitrios, et al. **Alcoholism and Risk for Cancer of the Cervix Uteri, Vagina, and Vulva.** *Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention* 2001; 10:899-901.
5. Hussain S, Madeleine M, Johnson L, Du Q, et al. Cervical and Vulvar Cancer Risk in Relation to Joint Effects of Cigarette Smoking and Genetic Variation. *Austrian New Zealand Journal Obstetrics and Gynaecology* 2002; 42:75-80.
6. Scurry J, Wilkinson E. Review of Terminology of Precursors of Vulvar Squamous Cell Carcinoma. *J Lower Genital Tract Disease* 2006; 3:161-169.
7. Preti M, Ekeowa-Anderson C A Harwood, CM Perrett, A et al. Vulvar intraepithelial neoplasia and periungual Bowen's disease concordant for mucosal (HPV-34) and epidermodysplasia verruciformis (HPV-21) human papillomavirus types. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005; 4:845-861.
8. Parker L, Parker J, Bodurka-Bevers D, Deavers M, et al. Paget's Disease of the Vulva: pathology, pattern of involvement, and prognosis. *Gynecologic Oncology* 2000; 77:183-189.
9. Kirwan JM, Herod J. Premalignant vulvar disorders. *Current Obstetrics & Gynaecology* 2002; 12:90-96.
10. Acheson N, Todd RW. Pre- malignant vulvar disorders. *American Journal Obstetrics Gynecology* 2002; 187(2):281-284.
11. Val I, Almeida G. An Overview of Lichen Sclerosus. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2005; 48(4):808-817.
12. Avi S, Halevy S. Lichen planus and lichen planus-like eruptions. Pathogenesis and associated diseases. *Int J Dermatology* 1992; 31:379-383.
13. Green K, Brackmann K, Sanders S, Loewenstein P. Freely J, Eisinger M, Switlyk S. Mucosal vulvar lichen Planus. *Jeady* 2005; 19:301-307.
14. Vanamathu S, Ferenczy A, Coutlée F, et al. Human papillomavirus and HIV coinfection and the risk of neoplasias of the lower genital tract: a review of recent developments. *Journal of Gynecology Oncology* 2003; 89:251-258.
15. Insinga R, Liaw K, Johnson L, Madeleine M. A Systematic Review of the Prevalence and Attribution of Human Papillomavirus Types Among Cervical, Vaginal and Vulvar Pre-cancers and Cancers. *Obstetrics and Gynecology Clinical North American* 2007; 34:783-802.
16. Buckley C, Butler E, Fox H. Vulvar intraepithelial neoplasia and microinvasive carcinoma of the vulva. *American Physician* 2002; 7:1269-74.
17. Preti M; Seters M, Sideri M; Beurden, M. Squamous Vulvar Intraepithelial Neoplasia. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(4):845-61
18. FIGO Staging classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecological Cancers 2000. pp 6-24.
19. Leighton F Langley A. A clinicopathological of vulvar dermatoses. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 2006; 20(2):379-395.
20. Wang Z, Tropè C, Suo Z, Tren G et al. The clinicopathological and prognostic impact of sigma expression on vulvar squamous cell carcinomas. *Community Oncology* 2004; 1(2):109-115.
21. Acheson N, Todd RW. Pre- malignant vulvar disorders. *Current Obstetrics Gynecology* 2005; 15:108-112.
22. Kirwan, JM., Herod J. Pre-malignant cervical and vulvar disorders. *Current Obstetrics Gynecology* 2002; 12:90-96.
23. Skapa P, Zamecnik, J, Hamsikova E, Salakova, M. Human Papillomavirus (HPV) Profiles of Vulvar Lesions: Possible Implications for the Classification of Vulvar Squamous Cell Carcinoma Precursors and for the Efficacy of Prophylactic HPV Vaccination. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:1834-1843
24. Prado S. Garrido J, Yazigi R. Neoplasias de vagina: diez años de experiencia en el Instituto Nacional del Cáncer. *Revista Chilena Obstetricia Ginecológica* 2001; 66(6):526-531.
25. McFadden K, Cruickshank M. New developments in the management of VIN. *Reviews Gynecology Practice* 2005; 5:102-108.
26. De Hullu JA, van Der Avoort I, Oonk M, Der Zee. Management of vulvar cancer. *Europ J Surgical Oncol* 2006; 32:825-31.
27. Gershenson Gynecologic cancer. Controversies in management in Vulvar Carcinoma. 1thED. 2004 Masson: pp 21.22
28. Peter Hillemanns, Xiuli Wang, Stefanie Staehle, Wolfgang Michels, Christian Dannecker. Evaluation of different treatment modalities for vulvar intraepithelial neoplasia (VIN): Co2 laser vaporization, photodynamic therapy, excision and vulvectomy. *Gynecology Oncology* 2006;100:271-275.
29. Dodge JA, Eltabbakh Gh, Mount SL. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecology Oncology* 2006; 22(4):1874-1899.
30. Kimmie N, Andrew XZ. Targeting the epidermal growth factor receptor in cancer. *Critical Review in Oncology/ Hematology* 2008; 10:10-16.
31. Pinto A, Schlecht N, Pintos J, Kaiano J. Prognostic significance of lymph node variables and human papillomavirus DNA in invasive vulvar carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2004; 92: 856-865.
32. Steel JH. Risk of Sexual Dysfunction in a Randomly Selected Nonclinical Sample of the Swedish Population. *Obstetric Gynecology Clinical Nacional American* 2007; 34:783-802.
33. Taner M, Taskiran M. Onan, A. et al. Genital human papillomavirus infection in the male sexual partners of women with isolated vulvar lesions. *International Journal Gynecology Cancer* 2006; 16:791-794.
34. Todd RW, Luesley, David MA. Medical Management of intraepithelial neoplasia. *J Low Tract Disease* 2005; 9:206-212.
35. Baldwin P, Latimer J. Management of Vulvar and Cancer. *Current Obstet Gynecol* 2005; 15:108-112.
36. Rouzier R, Haddad B, Atallah D, Dubois P. Paniel BJ. Surgery for vulvar cancer. *Clin Obstet Gynecol* 2005; 48(4):845-861.
37. Massad L, Silverberg M, Springer G, Minkoff H, et al. Effect of antiretroviral therapy on the incidence on genital warts and vulvar neoplasia among women with the human immunodeficiency virus. *Am J Obstet and Gynecol* 2004;190:1241-1248.
38. Ferenczy K. Andreas M. Kaufmann, Achim Schneider. New paradigms of cancer prevent. *European Journal Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology.* 2006;1:3.