

LA MALATTIA DI PAGET EXTRAMAMMARIO DELLA VULVA (EMPDV), QUESTA SCONOSCIUTA

EXTRAMAMMARY PAGET'S DISEASE OF THE VULVA (EMPDV), THIS UNKNOWN

DOI: [10.53146/Iriog120214](https://doi.org/10.53146/Iriog120214)

ABSTRACT

Extramammary Paget's disease of the vulva (EMPDv) is a rare neoplasia, with only intraepithelial spread in most of the cases, slowly evolving, with aspecific symptoms and high recurrence rate.

Extensive surgery is often necessary with repeated excision in case of recurrent disease. This can lead to significant genital disfigurement and impairment of the quality of life.

Less invasive treatments (radiotherapy, immunotherapy, photodynamic therapy, laser ablation) have variable response and high recurrence rate. In case of invasive disease, poorly responsive to radio/chemotherapy, if a HER2 overexpression is detected, excisional surgery followed by specific target therapy is showing promising results.

The key factor for the optimal management of EMPDv is the prompt diagnosis and treatment of lesions, in a multidisciplinary approach with proper therapies and a long-term follow-up, preserving the patient's genital function and self-image.

KEYWORDS: vulvar extramammary paget's disease; surgery; diagnosis.

INTRODUZIONE

La malattia di Paget extramammario vulvare (EMPDv) è rara^[1], spesso paucisintomatica, con una lenta progressione locale e frequenti recidive. Malgrado sia evidente all'ispezione vulvare, è spesso misconosciuta da ginecologi e dermatologi, con un grave ritardo diagnostico che comporta poi trattamenti chirurgici multipli, estesi e mutilanti. La progressione verso forme invasive nel 4 -19% dei casi^[2,3], correla con lunghi periodi di non trattamento della malattia in situ non riconosciuta^[4]. Queste forme invasive rispondono poco alla radio/chemioterapia in caso di malattia metastatica, con alta mortalità^[2]. I plurimi trattamenti chirurgici anche nelle forme in situ causano mutilazioni geni-

tali e una scarsa qualità di vita, anche di relazione, di queste pazienti.

Obiettivo del lavoro è porre l'attenzione dello specialista su questa malattia e sui suoi criteri clinici di sospetto, al fine di giungere ad una diagnosi istologica precoce che avvii la paziente a trattamenti più conservativi, migliorandone la qualità di vita. Questa patologia va riferita a centri con adeguato expertise multidisciplinare, anche a scopo di ricerca.

EMPDv: caratteristiche cliniche

L'EMPDv è prevalentemente (ma non esclusivamente) intraepiteliale^[1,5] con maggior incidenza dopo la menopausa, ma presente anche nella quarta, quinta decade di vita (Fig.1, Fig.2 e Fig.3).

Francesco Sopracordevole¹
Nicolò Clemente¹
Anna del Fabro¹

1-SOC di Ginecologia
Oncologica -
Centro di Riferimento
Oncologico di Aviano -
IRCCS

Autore di riferimento /
Corresponding Author:

Francesco Sopracordevole

fsopracordevole@cro.it



Fig.1. Paziente di 42 anni, area asimmetrica estesa al perineo e all'emivulva destra, al solco crurale destro, e verso il gluteo destro, sviluppatasi in circa 3 anni, asintomatica.

L'EMPDv presenta varianti genomiche [6] e istochimiche [7], tra cui una variante, presente nel 25% circa dei casi invasivi, con overexpression di HER2 [8,9]. E' caratterizzata dalla presenza di cellule di Paget, che si diffondono come un adenocarcinoma intraepiteliale, anche al di



Fig.2. Paziente di 50 anni, area eritematosa con aspetto anche violaceo all'emivulva anteriore, evidente l'asimmetria della lesione, il margine a carta geografica, in alcuni tratti un doppio bordo, evidenti lesioni da grattamento.



Fig.3. Paziente di 49 anni, recidiva asintomatica a 5 anni da trattamento radioterapico esclusivo. Da osservare l'asimmetria della lesione e il doppio margine a carta geografica, interno ed esterno, con un'area più rosata tra i due bordi e una più rossa all'interno del bordo interno.

là delle lesioni clinicamente visibili. Questo tipo di diffusione e la possibile multifocalità spiegano l'alto rischio di recidiva della malattia, che raggiunge il 40-60% dei casi anche quando adeguatamente trattata [3,5]. Alla diagnosi, la microinvasione (infiltrazione fino a 1 mm) e l'invasione franca (infiltrazione > 1 mm) [10] sono presenti dal 7 al 62% dei casi [5,11,12,13]; le forme invasive superano invece il 60% nei casi di recidiva [5,11].

Sono state segnalate associazioni sincrone o metacrone con tumori mammari, gastrointestinali e del basso tratto urinario. Quelli del tratto urinario raggiungono il 3% [14], soprattutto in presenza di interessamento uretrale [15]. In caso di interessamento ano-perianale aumenta la frequenza di recidiva [16], e nel 18% è presente un adenocarcinoma del colon retto sincrono o metacrono [14].

La sintomatologia è aspecifica e la diagnosi, solo istologica sul sospetto clinico, è spesso tardiva [4], quando ormai la malattia è estesa.

Il trattamento delle forme in situ necessita spesso di chirurgie ripetute [5,12,17], escissionali e ricostruttive [18], che possono essere integrate da altri trattamenti locali. Le forme francamente invasive,

quando non curabili con la sola chirurgia radicale, rispondono poco ai trattamenti radio-chemioterapici e se metastatiche portano rapidamente a morte la paziente^[3]. Le nuove "target therapy" possono migliorare la prognosi in casi selezionati con sovraespressione di HER2^[9]. La sopravvivenza a 5 anni supera il 98% nelle forme intraepiteliali, ma scende al 50-60% nelle forme invasive^[2,3].

La sintomatologia: quello che le donne dicono

Le donne affette riferiscono la lenta comparsa di un'area discromica, eczematoide, rosata o arrossata o con colorazione mista, che si è estesa nell'arco di mesi/anni a coinvolgere parti della vulva, del perineo, dell'ano-periano, o anche di aree circostanti quali i glutei, la radice delle cosce, la regione pubica e sovrapubica. La sintomatologia riferita è aspecifica: prurito, bruciore, raramente dolore, con sintomi anche poco intensi, a volte l'EMPDv è completamente asintomatica. La storia, purtroppo comune, riferisce diagnosi cliniche di sospette micosi, dermatiti atopiche o irritative, lichen, e numerosi trattamenti locali, i più vari, tra cui antimicotici, creme protettive, ripitelizzanti, cortisonici, antibiotici, con scarso o solo temporaneo beneficio sui sintomi. Spesso, vista la durata della malattia e gli scarsi effetti dei trattamenti intrapresi, la donna si è rivolta nel tempo a più professionisti.

L'anamnesi: cosa dobbiamo chiedere

L'anamnesi può risultare lacunosa. Alla donna va chiesto quando è comparsa la lesione, la sua sede iniziale e la sua estensione; l'eventuale comparsa di ulcerazioni, nodulazioni, queste ultime anche in sede inguinale. La comparsa e l'evoluzione della sintomatologia, anche in relazione ai trattamenti eseguiti, che possono aver dato beneficio temporaneo agendo sul substrato infiammatorio (cortisonici), su eventuali sovrainfezioni (antimicotici/antibiotici) o banalmente per effetto di barriera.

Vanno indagate eventuali situazioni atopiche, condizioni irritative locali (incontinenza urinaria, uso di pannolini, etc), malattie sistemiche (diabete etc.), storia di altre neoplasie, di malattie cutanee (psoriasi), l'assunzione di farmaci.

Osservare per capire: esame obiettivo vulvare e generale

L'esame obiettivo locale va eseguito scrupolosamente, con buona illuminazione, mediante ispezione non solo della vulva ma anche di tutte le aree circostanti, e con successiva palpazione. Alla ispezione si può evidenziare la presenza di una lesione eczematoide, rosata, con aree più rosse o anche violacee, alle volte più chiara, con aspetti ipercheratosici, con possibili lesioni da grattamento, con margini a carta geografica, a volte con doppio margine (uno più esterno e uno più interno) volto a delimitare un'area rosata più periferica da un'area più centrale, più colorata e a superficie più irregolare, spesso un po' rilevata rispetto all'area rosata più esterna (Fig.3) e caratteristicamente asimmetrica, con estensione variabile dalla vulva verso le aree cutanee/mucose circostanti (Fig.4., Fig.5, Fig.6). Vanno ricercate ulcerazioni e nodulazioni intralesionali, possibili indicazioni di malattia invasiva: in questo caso va ispezionata tutta la cute della paziente in quanto sono possibili localizzazioni cutanee a distanza (Fig.7). Sempre all'ispezione vanno ricercate lesioni satelliti, staccate dalla lesione principale,



Fig.4. Paziente di 71 anni, trattata per due anni con clobetasolo topico per sospetto clinico di lichen scleroso. Area eritematosa con margini a carta geografica con estensione prevalentemente all'emivulva destra, interessando il solco crurale e la radice della coscia destra, il gluteo destro, il perineo e il periano.



Fig.5. Donna di 64 anni, ritardo diagnostico di circa 12 anni, ampia lesione complessa vulvo perineale/perianale/anale, con interessamento posteriore del solco intergluteo di circa 14 cm. A) La penna dermografica indica la estensione minima dell'escissione esternamente alla lesione visibile. B) entità dell'escissione eseguita, con rispetto dello sfintere anale. C) ricostruzione con lembi di avanzamento a V-Y; un drenaggio tubulare nell'ano, un drenaggio in para ondulata a livello craniale posteriore dei lembi plastici.



Fig.6. Donna di 76 anni, ritardo diagnostico di circa 5 anni. Area eritematosa rosata a superficie irregolare con aree biancastre con estensione prevalente all'emivulva destra. Da segnalare verso il gluteo sinistro numerose aree satelliti, risultate positive alla biopsia.



Fig.7. Paziente di 76 anni, recidiva vulvare invasiva su aree eritematose nodulari rilevate (A) con metastasi cutanee a distanza, alla cute della parete posterolaterale destra del collo (B) (presenti metastasi anche alla cute del dorso e del cuoio capelluto).

che possono essere espressione di localizzazioni secondarie della malattia anche in situ (Fig.6). Alla palpazione si valuta la consistenza e la dolorabilità della lesione, e la presenza di nodulazioni. L'asimmetria della lesione, come carattere generale delle lesioni vulvari, deve far propendere per una patologia neoplastica o preneoplastica (entrano in diagnosi differenziale le VIN, il carcinoma vulvare, il melanoma vulvare), oppure verso la psoriasi vulvare, mentre esclude le vulviti irritative o atopiche ed il lichen, che sono generalmente lesioni simmetriche. Va valutato il periano e l'ano e, in caso di lesioni anali, il retto. Dovranno essere valutate clinicamente le stazioni linfonodali inguinali.

Quali accertamenti fare

La diagnosi di EMPDv è esclusivamente istologica su sospetto clinico. Come sempre in patologia vulvare, una lesione asimmetrica o resistente a terapia topica va sottoposta a biopsia, sulle aree più significative o sospette della lesione (aree nodulari o ulcerate se presenti), in anestesia locale, in regime ambulatoriale. Questa prima biopsia serve per confermare il sospetto diagnostico clinico, per escludere altre patologie (o per confermarne la presenza concomitante) e per identificare forme francamente invasive da indirizzare a protocolli diagnostico-terapeutici adeguati. Se la biopsia risulta negativa ma il quadro clinico resta sospetto, soprattutto in presenza di lesioni estese, la biopsia –anche multipla– va ripetuta. In caso di malattia intraepiteliale o con sospetta microinvasione, è utile una mappatura bioptica della lesione

(Fig.8) come pure di eventuali aree satelliti. al fine di stabilire l'estensione minima della malattia e poter programmare adeguatamente il trattamento sia escissionale che ricostruttivo [18]. In presenza di lesioni molto estese, può essere utile, prima di eseguire la mappatura bioptica, un trattamento locale cortisonico per eliminare il confondimento dato da aree irritative.



Fig.8. Recidiva locale di Paget vulvare già escisso in passato; esempio di mappatura bioptica preoperatoria.

La valutazione istologica si avvale di tecniche di immunoistochimica e, per il valore prognostico e terapeutico, va sempre richiesta all'anatomopatologo la valutazione della sovraespressione di HER2 [9].

Una volta confermata la diagnosi, prima di procedere al trattamento, andranno prescritte (se non eseguite di recente) valutazione senologica (mammografia/ecografia mammaria) e gastrointestinale (almeno ano/retto/colonscopia), e dovrà essere eseguita una completa valutazione ginecologica (screening cervicale, valutazione endometriale e ovarica): essendo la EMPDv rara, può essere concomitante ad altre patologie vulvari più frequenti, incidenti nella stessa fascia di età, quali il lichen scleroatrofico, la VIN sia differenziata che indifferenziata, e raramente il carcinoma squamo cellulare invasivo [16].

Nei casi con biopsie positive per malattia invasiva andrà completata la stadiazione con tecniche di imaging (Ecografia delle stazioni inguinali, TAC torace addome

con mezzo di contrasto, eventuale PET su indicazione della TAC etc) prima di stabilire il percorso oncologico appropriato.

Il prezzo del ritardo diagnostico: la mutilazione genitale

L'insidia maggiore sia per la salute della donna che per la tranquillità del professionista è costituita dal ritardo diagnostico, che si verifica nella maggioranza dei casi, e che può arrivare anche ad oltre 10 anni dall'insorgenza dei primi sintomi o della lesione visibile [4]. Tale insidia è legata alla rarità della malattia, alla sintomatologia aspecifica, alla lenta evoluzione della lesione, alla possibile "misdiagnosi" ad una osservazione poco esperta. Insidia è anche non considerare adeguatamente la precedente storia della paziente, le precedenti valutazioni di altri colleghi ed i trattamenti già intrapresi. Tutto questo porta sovente ad omettere la biopsia, che invece deve essere mandatoria in tutte le lesioni vulvari, soprattutto se asimmetriche, che persistono dopo un trattamento locale. Tipico è il caso riportato in figura 5, in cui la paziente è stata vista in 12 anni da almeno 8 specialisti tra dermatologi e ginecologi, che hanno complessivamente prescritto circa 20 trattamenti tra locali e generali, senza aver mai fatto una biopsia, con conseguenze sia per la paziente (vedi l'entità della chirurgia subita) che medico-legali per alcuni dei professionisti coinvolti. Il ritardo diagnostico comporta necessità di escissioni più ampie, fino a complete mutilazioni genitali, con necessità a volte di derivazioni intestinali temporanee o permanenti, una chirurgia plastica ricostruttiva con risultati non ottimali, un maggior rischio di recidiva e di progressione neoplastica.

Quale strategia terapeutica?

Non ci sono evidenze consolidate sul trattamento dell'EMPDv [12], anche se il trattamento preferenziale resta la chirurgia [17]. Si opta per chirurgia superficiale nei casi intraepiteliali o microinvasivi, con profondità di escissione di circa 4 mm, e per chirurgia radicale con linfadenectomia inguinofemorale -uni o bilaterale- nei casi invasivi. L'estensione

dell'escissione chirurgica viene stabilita in funzione dell'estensione e dell'eventuale multifocalità delle lesioni; se necessario va associata una chirurgia plastica ricostruttiva personalizzata (plastiche a V-Y, lembi di rotazione, etc) [18,19]. Può essere necessario confezionare derivazioni intestinali temporanee o permanenti sia nel caso di escissioni che interessino la circonferenza anale, sia a protezione dei lembi plastici. L'approccio chirurgico è quindi un approccio multidisciplinare che necessita di adeguato expertise.

L'estensione dell'escissione esternamente ai margini visibili della lesione correla inversamente con il tasso di recidiva, legato alla diffusione intraepiteliale delle cellule di Paget. Una escissione iniziale a circa 1-2 cm dal margine esterno della lesione visibile sembra essere un compromesso accettabile [5]; tale escissione potrà essere allargata in caso di positività allo studio intraoperatorio dei margini di resezione [5]. All'istologia definitiva, nonostante adeguato margine chirurgico in vivo, molte pazienti presentano qualche margine microscopicamente positivo [12]. Sul significato prognostico dello stato dei margini quando la resezione sia stata eseguita all'esterno della lesione visibile non c'è accordo in letteratura [5,11,13,17]. La chirurgia deve bilanciare la radicalità con il rispetto, per quanto possibile, della funzione della vulva, anche considerando la possibilità di retrattamenti per eventuali recidive [16].

Nella nostra casistica una paziente ha subito dal 1997 ad oggi 11 procedure chirurgiche, in letteratura ne sono riportate anche 16 [12], con un intervallo libero alla recidiva di 28 mesi [12]. In caso di lesioni in situ, o per residui di malattia al trattamento escissionale primario (ad esempio a livello anale), o in caso di recidive, piccole lesioni possono essere vaporizzate con il laser, lesioni estese possono essere trattate con la terapia fotodinamica, entrambe presentano buone risposte ma alti tassi di recidiva [17,20,21,22].

Il riscontro di alterazioni dell'immunità locale nella EMPDv [23] è alla base dell'uso dell'imiquimod in questi casi, che si è rivelato efficace con risposte complete fino al 56% dei casi in piccole casistiche [22], ma con un alto tasso di recidive a distanza. Nei casi trattati con imiquimod

in cui la lesione non regredisca è indicata l'escissione, in quanto la resistenza al trattamento può essere espressione dell'evoluzione invasiva della malattia. Ogni trattamento distruttivo può essere indicato solo dopo aver escluso la presenza di malattia invasiva mediante biopsie multiple: in caso di lesioni estese si può escludere l'invasione solo escidendo completamente la lesione.

E' necessario modulare gli interventi terapeutici mirando soprattutto al controllo della sintomatologia e delle recidive con trattamenti integrati, più che mirare ad ottenere dei margini istologicamente liberi con resezioni molto ampie [12,24] che possono comportare importanti complicanze soprattutto in pazienti anziane e con bassa aspettativa di vita per età o comorbidità.

In casi non operabili sono stati ottenuti buoni risultati con la radioterapia, con risposte complete fino al 90% dei casi ma con tossicità locale e generale [22] e comunque con il rischio di recidive poi più difficilmente trattabili (Fig.3). Il trattamento chirurgico per EMPDv con estensione all'ano può comportare danni sfinteriali e stenosi cicatriziali, soprattutto per trattamenti ripetuti, anche di laser vaporizzazione, fino a necessitare di derivazioni intestinali anche permanenti. In casi refrattari alle terapie è stata utilizzata anche una combinazione di 5-fluorouracile topico e calcipotriene [25] a significato palliativo.

Nei casi di microinvasione con infiltrazione degli spazi linfovaskolari o perineurali, e nei casi francamente invasivi, senza metastasi a distanza, è indicato il trattamento chirurgico radicale sulla lesione vulvoperineale con linfadenectomia inguinofemorale. Nei casi invasivi anche metastatici la chirurgia, come nel trattamento del carcinoma della vulva, può avere significato palliativo.

Nella strategia terapeutica, che deve saper modulare le diverse opzioni in funzione della paziente e dello stato della malattia, va considerata anche la necessità di trattare adeguatamente eventuali altre patologie vulvari concomitanti.

Nella malattia metastatica il trattamento radio/chemioterapico si è dimostrato molto deludente [17].

Attualmente, il riscontro della sovrae-

spressione di HER2 nelle cellule dell'EMPDv di circa il 25% almeno delle pazienti affette ha portato all'uso in questi casi del trastuzumab, mutuando l'esperienza maturata nel trattamento del carcinoma della mammella, associandolo alla chemioterapia a base di platino e taxolo [8,9]. Il farmaco ha dimostrato di poter controllare la malattia invasiva localmente avanzata o metastatica per un periodo variabile ma generalmente inferiore all'anno, sono in fase di studio altri farmaci da usare in caso di progressione della malattia, l'uso su isolati casi clinici di malattia in situ non ha portato risultati apprezzabili [9].

Conclusioni: take home messages

La pronta diagnosi di EMPDv è alla base di trattamenti meno impattanti sulla qualità di vita della paziente, oltre a contribuire ad evitare la progressione di una malattia in situ, di solito ad andamento indolente, verso una malattia invasiva, con scarse possibilità terapeutiche e un'alta mortalità. Per una pronta diagnosi va affinata la capacità semeiologica del professionista, ricordando che lesioni asimmetriche sono spesso espressione di lesioni preneoplastiche o neoplastiche, come pure lesioni che non rispondono ai trattamenti locali. Ogni lesione che presenti le suddette caratteristiche va prontamente sottoposta a biopsia, anche più volte se l'esame istologico risulta negativo ma persiste il sospetto clinico. E in caso di una lesione vulvare che non ci è completamente chiara ricordiamo, per il benessere del-

la paziente e la tranquillità del professionista, che è raccomandato l'invio in consulenza presso colleghi esperti di patologia vulvare o presso ginecologi oncologi, verso i quali è anche il caso di indirizzare le pazienti affette da EMPDv, una volta confermata la diagnosi, per un trattamento multidisciplinare adeguato, che tenga conto del rischio di recidiva e quindi di ripetere/alternare diversi trattamenti nel tempo.

Basterebbe ricordare queste semplici linee di comportamento per evitare di dover intervenire poi su lesioni ampie, con un prezzo da pagare altissimo per la paziente in termini di mutilazione genitale, di qualità di vita e di rischio di malattia invasiva a prognosi spesso infausta.

Box 1. Take home messages

- Ascoltare la storia della paziente: scarso o assente beneficio con trattamenti topici cortisonici, antibiotici, antimicotici, etc.
- Una lesione asimmetrica, eczematoide, con margini a carta geografica, anche se paucisintomatica a lenta evoluzione va sempre sottoposta a biopsia.
- Una lesione resistente al trattamento locale va sottoposta a biopsia.
- Biopsia vulvare diagnostica anche multipla e ripetuta se incongruente con la clinica.
- Se non si è certi inviare la paziente a colleghi esperti in patologia vulvare o a ginecologi oncologi.
- Mappatura bioptica preoperatoria per stabilire l'entità dei trattamenti.
- Trattamento escissionale delle lesioni estese per escludere l'invasione occulta.
- Appropriata chirurgia plastica ricostruttiva se necessario.
- Trattamenti distruttivi o immunologici solo dopo aver escluso la malattia invasiva.
- Dopo la diagnosi indirizzare la paziente a centri di riferimento con adeguato expertise multidisciplinare.

Conflitti di interesse - Gli autori non hanno nessun conflitto d'interesse da dichiarare per il presente articolo.

Finanziamenti. - Gli autori certificano che non esistono finanziamenti relativamente a quanto discusso nell'articolo.

Contributo degli autori - Non applicabile.

Ringraziamenti - Non applicabile.

BIBLIOGRAFIA (segnalate con ** le voci ritenute essenziali)

1. Van der Linden M., Meeuwis K.A.P., Bulten J., et al. Paget Disease of the vulva. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016. 101. p.60-74. DOI:10.1016/j.critrevonc.2016.03.008
2. Borghi C., Bogani G., Ditto A., et al. Invasive Paget Disease of the Vulva. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018. 28(1). p.176-182. DOI:10.1097/IGC.0000000000001131
- 3.** Van der Linden M., Oonk M.H.M., van Doorn H.C., et al. Vulvar Paget disease: A national retrospective cohort study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2019. 81(4). p.956-962. DOI:10.1016/j.jaad.2018.11.016
- 4.** Mota F., Horta M., Marques C., Foreid S., Selores M. Primary vulvar Paget disease - the importance of clinical suspicion. *Dermatol. Online J.* 2017. 23(10) DOI:13030/qt6ff381x4
- 5.** Sopracordevole F., Di Giuseppe J., De Piero G., et al. Surgical Treatment of Paget Disease of the Vulva: Prognostic Significance of Stromal Invasion and Surgical Margin Status. *J. Low Genit. Tract Dis.* 2016. 20(2). p.184-188. DOI:10.1097/LGT.0000000000000191
6. Stasenko M., Jayakumaran G., Cowan R., et al. Genomic Alterations as Potential Therapeutic Targets in Extramammary Paget's Disease of the Vulva. *JCO Precis. Oncol.* 2020. 4. DOI: 10.1200/PO.20.00073.
7. Alessandrini L., Clemente N., Perin T., Giorda G., Canzonieri V., Sopracordevole F. Extramammary Paget disease of the vulva: immunohistochemical analysis of neoangiogenesis and epithelial-mesenchymal transition markers expression. *Diagn. Pathol.* 2018. 13(1). DOI:10.1186/s13000-017-0680-x
8. Richter C.E., Hui P., Buza N., et al. HER2/NEU overexpression in vulvar Paget disease: the Yale experience. *J. Clin. Pathol.* 2010. 63(6). p.544-547. DOI: 10.1136/jcp.2010.077446
- 9.** Bartoletti M., Mazzeo R., De Scordilli M., et al. Human epidermal growth factor receptor-2 (HER2) is a potential therapeutic target in extramammary Paget's disease of the vulva. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020. 30(11). p.1672-1677. DOI:10.1136/ijgc-2020-001771
10. Hatta N., Yamada M., Hirano T., Fujimoto A., Morita R. Extramammary Paget's disease: treatment, prognostic factors and outcome in 76 patients. *Br. J. Dermatol.* 2008. 15(2). p.313-318. DOI:10.1111/j.1365-2133.2007.08314.x
11. Liang S., Wang J., Wang H., Ren Y. Clinical characteristics and risk factors of invasion in extramammary Paget's disease of the vulva. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2021. 303(2). P.541-546. DOI: 10.1007/s00404-020-05803-z
12. Nitecki R., Davis M., Watkins J.C., et al. Extramammary Paget Disease of the Vulva: A Case Series Examining Treatment, Recurrence, and Malignant Transformation. *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2018. 28(3). p.632-638. DOI:10.1097/IGC.0000000000001189
- 13.** Nasioudis D., Bhadra M., Ko E.M. Extramammary Paget disease of the vulva: Management and prognosis. *Gynecol. Oncol.* 2020. 157(1). p.146-150. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.11.009
14. Lee G.C., Kunitake H., Stafford C., Bordeianou L.G., Francone T.D., Ricciardi R. High Risk of Proximal and Local Neoplasms in 2206 Patients With Anogenital Extramammary Paget's Disease. *Dis. Colon Rectum.* 2019. 62(11). p.1283-1293. DOI: 10.1097/DCR.0000000000001487
15. Phyo A.K., Mun K.-S., Kwan K.C., Ann C.C., Kuppusamy S. Genitourinary extramammary Paget's disease: review and outcome in a multidisciplinary setting. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2020. 13(9) p.2369-2376
16. Sopracordevole F., Di Giuseppe J., Giorda G., Alessandrini L., Canzonieri V., Ciavattini A. Extramammary Paget disease of the vulva (VEMPD) with perianal involvement: a 30-year experience. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2020. 155(6). p.804-806. DOI: 10.23736/S0392-0488.18.06186-2
17. Edey K.A., Allan E., Murdoch J.B., Cooper S., Bryant A. Interventions for the treatment of Paget's disease of the vulva. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019. 6(6). DOI:10.1002/14651858.CD009245.pub3
18. Di Donato V., Bracchi C., Cigna E. et al. Vulvo-vaginal reconstruction after radical excision for treatment of vulvar cancer: Evaluation of feasibility and morbidity of different surgical techniques. *Surg Oncol.* 2017. 26(4) p.511-521. DOI:10.1016/j.suronc.2017.10.002
19. Chen Y.-C., Scaglioni M.F., Kuo Y.-R. Profunda artery perforator based V-Y rotation advancement flap for total vulvectomy defect reconstruction--A case report and literature review. *Microsurgery.* 2015. 35(8). p.668-671. DOI: 10.1002/micr.22498
20. Lecomte F., Thecua E., Ziane L. et al. Photodynamic Therapy Using a New Painless Light-Emitting Fabrics Device in the Treatment of Extramammary Paget Disease of the Vulva (the PAGETEX Study): Protocol for an Interventional Efficacy and Safety Trial. *J.M.I.R. Res. Protoc.* 2019. 8(12). DOI:10.2196/15026
21. Shim P.J., Zeitouni N.C. Photodynamic therapy for extramammary Paget's disease: A systematic review of the literature. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 2020. DOI:10.1016/j.pdpdt.2020.101911
22. Snast I., Sharon E., Kaftory R., et al. Nonsurgical Treatments for Extramammary Paget Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dermatology.* 2020. 236(6) p.493-499. DOI: 10.1159/000506832
23. Van der Linden M., Van Esch E., Bulten J. et al. The immune cell infiltrate in the microenvironment of vulvar Paget disease. *Gynecol. Oncol.* 2018. 151(3) p.453-459. DOI:10.1016/j.ygyno.2018.09.026
24. Ciavattini A., Sopracordevole F., Di Giuseppe J., et al. Treatment of Paget Disease of the Vulva: Prognostic Significance of Stromal Invasion and Surgical Margin Status. *J. Low Genit. Tract. Dis.* 2016. 20(3). p.184-188. DOI: 10.1097/LGT.0000000000000191
25. Molina G.E., Khalifian S., Mull J.L., et al. Topical Combination of Fluorouracil and Calcipotriene as a Palliative Therapy for Refractory Extramammary Paget Disease. *JAMA Dermatol.* 2019.155(5). p.599-603. DOI: 10.1001/jamadermatol.2018.4793