

Perspectiva de un Profesional en Vulva:

“La vulvoscopy, no debe ser destinada como el examen colposcópico de la vulva”

Leonardo Micheletti, Mario Preti, Fabio La Monica
 Departamento de Ginecología y Obstetricia, Universidad de Torino, Torino, Italia
 Servicio de Enfermedades del Tracto Genital Inferior y Vulvoperineales



Resumen

El objetivo de este trabajo es demostrar que la vulvoscopy no debe ser concebida como el examen colposcópico de la vulva. La transposición de los conocimientos y la técnica colposcópica del cuello uterino a la vulva se derivan de la cultura ginecológica al creer que, en analogía con el cuello uterino, la colposcopy de la vulva puede ser esencial en el diagnóstico de los trastornos de la vulva. Sin embargo, la vulva es principalmente cubierta por un epitelio cutáneo con alto grado de queratinización, como consecuencia de alteraciones vasculares, tales como punteados y los patrones de mosaico, no fácilmente se desarrollan en la piel vulvar. Esta es la razón por la que la vulvoscopy puede mantenerse, pero debe ser concebido como un hecho compuesto de diagnóstico integrado de cuidado a simple vista y bajo consumo de energía magnificada examen llevado a cabo por ginecólogos o colposcopistas con preparación interdisciplinaria (ginecología, dermatología y patología) el conocimiento y la experiencia. Por otra parte, el uso liberal de ácido acético no agrega nada que pueda ser observado por una inspección cuidadosa a simple vista, pero a veces puede inducir a error en la provocación de reacciones frecuentes inespecíficas acetoblanas. Del mismo modo, la prueba del azul de toluidina no tiene más espacio en un enfoque vulvoscopy correcta.

Palabras clave: Vulvoscopy, colposcopy, ácido acético, azul de toluidina

Abstract

The aim of this paper is to demonstrate that the term vulvoscopy should not be intended as the colposcopic examination of the vulva. The transposition of the colposcopic knowledge and technique from the cervix to the vulva derives from the gynecological culture believing that, in analogy to the cervix, colposcopy of the vulva could be essential in the diagnosis of the vulval disorders. However the vulva is mainly covered by a cutaneous epithelium with high degree of keratinization, as a consequence vascular alterations, such as punctations and mosaic patterns, do not easily develop on vulval skin. This is the reason why the term vulvoscopy can be retained but should be intended as a composite diagnostic act composed of careful naked-eye and low-power magnified examination carried out by gynecologists or colposcopists with interdisciplinary (gynaecology, dermatology and pathology) knowledge and experience. Moreover, the liberal use of acetic acid does not add anything that could be observed by a careful naked eye inspection, but sometimes it could be misleading in provoking frequent aspecific aceto-white reactions. Similarly, Collins toluidine blue test has no more space in a correct vulvoscopy approach.

Key-word: Vulvoscopy, colposcopy, acetic acid, toluidine blu

AUTORES:

Leonardo Micheletti, M.D., Associated Professor in Gynaecology and Obstetrics, Director of the Service of Vulvo-Perineal and Lower Genital Tract Disease. Department of Gynaecology and Obstetrics, University of Torino, Sant'Anna Hospital, Torino, Italy.

Mario Preti, M.D., Specialist in Gynaecology and Obstetrics, Vice-Director of the Service of Vulvo-Perineal and Lower Genital Tract Disease. Department of Gynaecology and

Obstetrics, University of Torino, Sant'Anna Hospital, Torino, Italy.

Fabio La Monica, M.D., Fellow in Gynaecology and Obstetrics. Department of Gynaecology and Obstetrics, University of Torino, Sant'Anna Hospital, Torino, Italy

Correspondencia:

Leonardo Micheletti, M.D., Associated Professor in Gynaecology and Obstetrics e-mail: l.micheletti@libero.it

fax: +390116600252 Address: Largo Mentana 11, 10133 - Torino, Italy

Introducción

Dado que la vulva es parte del tracto genital inferior, ginecólogos con experiencia en colposcopia han sido y siguen siendo considerados también el más alto nivel de experiencia en el manejo diagnóstico y terapéutico de los trastornos de la vulva.

El hecho de que la vagina inicia en la vulva ha llevado a algunos colposcopistas para abordar los trastornos vulvares mediante la transposición de las habilidades colposcópicas y el conocimiento del cuello uterino a la vulva, introduciendo el término de vulvospectia para describir el examen colposcópico de la vulva, apoyado por el ácido acético.

El objetivo de este trabajo es demostrar que, entre ginecólogos, todavía hay un gran malentendido sobre el rol diagnóstico que juega la vulvospectia, y que su uso clínico incorrecto es a menudo responsable del hecho de que las mujeres hoy en día que tienen problemas vulvares siguen recibiendo mucho menos que una atención óptima.

Para lograr este objetivo, se abordarán por separado el papel del colposcopio y el ácido acético, por último, de acuerdo a una publicación anterior, también vamos a discutir brevemente el papel de la prueba de azul de toluidina(OTC).

Papel del Colposcopio

El colposcopio fue originalmente creado para mejorar la visualización de la vagina y el cuello uterino, los órganos difíciles de visualizar adecuadamente a simple vista.

Poco después, la aplicación de ácido acético al cuello del útero fue añadido al examen colposcópico con el fin de interpretar mejor las diversas y sutiles características de la normal y desordenada arquitectura del cuello uterino. Este enfoque posteriormente adquirió una importancia particular en el diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical (NIC).

La Colposcopia del cuello uterino y la vagina permite el reconocimiento de la arquitectura del epitelio alterado, y, debido a la translucidez epitelial, incluso las alteraciones de las características subepiteliales, especialmente los vasos sanguíneos, pueden ser reconocidas.

Durante la década de 1970 algunos autores propusieron utilizar el colposcopio para la inspección vulvar al creer que esta técnica podría ser muy beneficiosa, mientras que otros consideraban al colposcopio como limitado o incluso carente de beneficios.

Durante la década de 1980, tan pronto como el papel etiológico de la infección por VPH en el desarrollo de CIN se convirtió en científica y clínicamente aceptado, el enfoque de la colposcopia para el reconocimiento de las lesiones cervicales precancerosas y cancerosas se reconoció de inmensa importancia para el tejido del cuello uterino, y, por extensión, se hizo ampliamente aceptado que sería de igual importancia para las lesiones similares de la vulva.

De hecho, este enfoque ha sido tan ampliamente utilizado, desde el comienzo de la década de 1990 hasta hoy, que la magnificación del examen de la vulva (con o sin la aplicación de ácido acético) se le ha llamado vulvospectia y es considerada un componente esencial en el examen de la vulva.^{1,2,3}

Sin embargo, la neoplasia intraepitelial y las infecciones por HPV clínicas y subclínicas de la vulva representan un porcentaje mucho más pequeño dentro de todos los trastornos de la vulva en comparación con los trastornos para el cuello del útero. Incluso, la neoplasia intraepitelial vulvar (VIN) es relativamente fácil de reconocer, sin aumento. Estas observaciones reducen notablemente el papel del colposcopio en el tratamiento de los trastornos de la vulva. Por el contrario, los trastornos de la vulva, a diferencia del cuello uterino, requieren poner más énfasis en los conocimientos del ginecólogo y su experiencia con enfermedades dermatológicas.

Papel del ácido acético

De acuerdo con la literatura ginecológica, y por analogía con el examen colposcópico del cuello del útero, el examen colposcópico de la vulva debe llevarse a cabo después de la aplicación de ácido acético. La justificación del uso de ácido acético en el cuello uterino se deriva del concepto de que el ácido acético induce alteraciones en la estructura de la proteína que, a su vez, causa la opacidad del epitelio. Debido a esta opacidad, la luz no penetra hasta el nivel de los vasos subyacentes, y por esta razón el epitelio aparece en color blanco. Este efecto es más pronunciado en las regiones cervicales displásicas presumiblemente debido a que estas regiones tienen

mayor densidad nuclear y, en consecuencia, una mayor concentración de proteínas. Los patrones colposcópicos principales se clasifican como epitelio acetoblanco, puntilleo regular o irregular, mosaicismo regular o irregular, y vasos atípicos.

Los efectos descritos en el párrafo anterior son más evidentes en la membrana mucosa que en el epitelio escamoso estratificado. Esto es probablemente debido a un mayor grado de espesor del epitelio vulvar y la presencia de cornificación en comparación con el epitelio cervical. Por lo tanto, estos efectos son mucho menos importantes en el tejido epitelial vulvar de lo que son en el tejido epitelial del cuello uterino.^{1, 2, 3, 4, 11}

En concreto, el papel de la aplicación de ácido acético fue investigado por Van Beurden y sus colegas en 40 mujeres sanas sin quejas vulvares. Encontraron que el 30% de los sujetos tenía acetorreactividad fuera del vestíbulo y que el propio vestíbulo se volvió acetoblanco en todas las pacientes (como un hallazgo incidental, los investigadores también encontraron papilomatosis vestibular y eritema vestibular, respectivamente, en el 33% y 43% de las pacientes examinadas.). Llegaron a la conclusión de que la acetorreactividad de la piel vulvar y el vestíbulo vulvar era demasiado común para ser útil para estudios de diagnóstico. Nuestra experiencia es muy similar a la descrita por estos autores.

En cuanto a la displasia vulvar y VIN, el uso de ácido acético y la colposcopia no juegan el mismo papel que para la displasia cervical o NIC, principalmente debido a la displasia cervical se desarrolla en el contexto de una zona de transformación que está ausente en la vulva. Por otra parte, los dos tipos bien reconocido de VIN (relacionadas con VPH y VPH negativas, el tipo diferenciado) se reconocen fácilmente en la inspección clínica cuidadosa de la vulva. El llamativo color rojo, blanco o la hiperpigmentación se reconocen fácilmente, y, a diferencia de la situación en el cuello uterino, no hay información adicional obtenida a través de la aplicación de ácido acético.

En cuanto a la infección subclínica por VPH vulvar, el uso del ácido acético es, sin duda cuestionable. Esta prueba no se considera específica y tiene escaso valor predictivo de acuerdo a los Centros para el Control de Enfermedades y otros expertos. Por esta razón, actualmente no se recomienda como una prueba de detección de la infección subclínica para VPH.

Papel del Azul de Toluidina (OTC)

La OTC se utilizó por primera vez por Richart en un intento de marcar de forma selectiva las lesiones del epitelio displásicas y neoplásicas del cuello uterino. Posteriormente, Collins y sus colegas aplicaron el mismo sistema para el examen de la vulva, donde se encontraron 17% de falsos positivos y ningún falso negativo. Braen y Ostergard se convirtieron en los primeros en combinar la colposcopia con el fin de diferenciar los defectos benignos de la piel, tales como excoriaciones, las grietas y los folículos pilosos de las lesiones neoplásicas. En la década siguiente, OTC fue defendido por muchos médicos por demostrar la maduración anormal del epitelio vulvar y actuar como una guía para la selección de los sitios de biopsia cuando se trata de identificar la presencia de VIN.

Cada vez se reconoce más que las lesiones hiperqueratósicas neoplásicas se tiñen mal, y que las lesiones benignas, como úlceras, laceraciones, cambios reparativos y muchas condiciones inflamatorias, producen marcas muy brillantes. También se han encontrado altas tasas de falsos positivos y falsos negativos de la tinción de OTC utilizados en otros sitios, como la boca y la laringe. En concreto, Micheletti y cols., a mediados de los 80s, llevaron a cabo OTC, colposcopia y biopsias en 93 mujeres con diversas lesiones vulvares. Su tasa de falsos positivos fue del 26,9% y la tasa de falsos negativos fue de 37,5% para las neoplasias preinvasoras e invasoras combinadas. Más sorprendentemente, cuando sólo VIN se consideró, la tasa de falsos negativos fue del 85,8%. Esta tasa de falsos negativos fue sensiblemente superior (3-28%) a la reportada anteriormente.^{19, 20, 22} Con base en este resultado, Micheletti y cols concluyeron que, debido a estas inaceptables tasas altas de falsos positivos y falsos negativos, tinción OTC era injustificada para los tejidos de la vulva, ya que ofrece muy poco más que la cuidadosa examinación a simple vista.²⁴

A pesar de estos datos negativos sobre la utilidad de OTC en la literatura de la década de 1980, por la década de 1990 hasta hoy algunos autores han estado apoyando el uso de este test colorimétrico.^{2,3,25,26}

Conclusión

La transposición de los conocimientos colposcópicos y su técnica en el cuello uterino hacia la vulva han introducido el término vulvoscopy para describir el examen colposcópico de la vulva, ayudado por el ácido acético. Esta transposición se deriva de la cultura ginecológica al creer que, en analogía con el

cuello uterino, la colposcopia de la vulva puede ser esencial en el diagnóstico de los trastornos de la vulva. Esto no toma en cuenta que la vulva es un órgano muy complejo en términos de topografía (tejidos plegados, afectada por un entorno oclusivo, que incluye las vías urinarias y se extiende hasta el ano), tipo anatómico (que implica la membrana mucosa, membrana mucosa modificada y piel con vello) y la diversidad histológica (contiene los folículos pilosos y glándulas de varios tipos). Además, las bases de la colposcopia sobre el tejido son diferentes entre el cuello uterino y la vulva. La vulva está principalmente cubierta por un epitelio cutáneo con alto grado de queratinización, que muestra frecuentemente una pigmentación. Estas características hacen al patrón vascular menos marcado y menos fiable; como consecuencia, las alteraciones vasculares, tales como puntilleos y los patrones de mosaico, no fácilmente se desarrollan en la piel vulvar. Además, el componente mucoso, situado en el vestíbulo, está representado por epitelio escamoso original, y la ausencia de un epitelio columnar priva a la vulva de la zona de transformación, lo que representa, en el cuello uterino, el principal referente histológico que predispone a factores oncogénicos.

Sobre la base de las consideraciones anteriores, los autores creen que el término "vulvoscopy" no debe ser concebido como un examen colposcópico de la vulva, sino como un "acto compuesto para diagnóstico", basado en una inspección ocular racional y consciente realizado por un vulvólogo (cualquier médico con conocimientos multidisciplinarios y específicamente calificado en patología de la vulva), en los que el colposcopio desempeña un papel marginal.

Por otra parte, el uso liberal de ácido acético no agrega nada que no pueda ser observado por una inspección a simple vista cuidadosa, agregando que a veces puede inducir errores al provocar reacciones inespecíficas, lo cual es frecuente. Del mismo modo, la prueba del azul de toluidina de Collins no tiene más espacio en un enfoque del estudio vulvar correcto.

Texto del Artículo aportado por el autor principal:

Vulvoscopy should not be intended as colposcopic examination of the vulva

Leonardo Micheletti, Mario Preti, Fabio La Monica. Department of Gynaecology and Obstetrics, University of Torino. Torino, Italy. Service of Vulvo-Perineal and Lower Genital Tract Disorders.

Introduction

Since the vulva is part of the lower genital tract, gynaecologists with expertise in colposcopy have been and are still considered to have also the highest level of expertise in the diagnostic and therapeutic management of vulval disorders.

The fact the vagina opens into the vulva has lead some colposcopists to approach vulval disorders by transposing the colposcopic skills and knowledge from the cervix to the vulva, introducing then the term vulvoscopy to describe the colposcopic examination of the vulva, aided by acetic acid.^{1,2}

The objective of this paper is to demonstrate that, among gynaecologists, there is still a tremendous misunderstanding on the diagnostic role of vulvoscopy, and that its incorrect clinical use is often responsible of the fact that women today having vulval problems are still receiving far less than optimal care.

To achieve this aim we will address separately the role of the colposcope and the acetic acid, finally, according to a previous publication, we will also briefly discuss the role of the toluidine blue test (TBT).

Role of the Colposcope

The colposcope was originally created to improve visualization of the vagina and cervix, organs difficult to visualize adequately with the naked eye.

Soon afterwards, acetic acid application to the cervix was added to colposcopic examination in order to better interpret the various, subtle features of normal and disordered cervical architecture. This approach subsequently assumed particular importance in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN).

Colposcopy of the cervix and vagina allows recognition of

altered epithelial architecture, and, because of epithelial translucency, even alterations of subepithelial features, especially the blood vessels, can be recognized.

During the 1970s some authors proposed to use the colposcope for vulval inspection believing that this technique could be quite beneficial,¹⁰ whereas others found the colposcope of limited, or even no, benefit.¹¹

During the 1980s, as soon as the etiologic role of HPV infection in the development of CIN became scientifically and clinically accepted, the colposcopic approach for recognition of precancerous and cancerous cervical lesions was recognized to be of immense importance for cervical tissue, and, by extension, it became widely accepted that it would be of equal importance for similar lesions of the vulva.

In fact, this approach has been so widely utilized, from the beginning of the 1990s to today, that magnified examination of the vulva (with or without acetic acid application) has come to be called vulvoscopia and considered an essential component in examination of the vulva.¹²

However intraepithelial neoplasia and clinical and subclinical HPV infections of the vulva make up a much smaller proportion of all vulval disorders than is true for the cervix. Moreover, vulval intraepithelial neoplasia (VIN) is relatively easy to recognize without magnification. These observations markedly reduce the role of the colposcope in dealing with disorders of the vulva. Conversely, vulval, as opposed to cervical, disorders place more emphasis on a gynecologist's knowledge and experience with dermatologic disease.

Role of Acetic Acid

According to the gynecologic literature, and by analogy with colposcopic examination of the cervix, colposcopic examination of the vulva should be carried out following the application of acetic acid. The rationale for using acetic acid on the cervix is derived from the concept that acetic acid induces alterations in protein structure that, in turn, cause opacity of the epithelium. Because of this opacity, light does not penetrate down to the level of the underlying vessels, and for this reason the epithelium appears white. This effect is more pronounced in cervical dysplastic regions presumably because these regions have higher nuclear density and, consequently, a higher concentration of protein. The main colposcopic patterns are classified as acetowhite epithelium, regular or irregular punctation, regular or irregular mosaicism, and atypical vessels. The effects described in the above paragraph are more apparent on mucous membrane than on stratified squamous epithelium. This is presumably due to the greater degree of vulval epithelial thickness and the presence of cornification when compared to cervical epithelium. Thus, these effects are much less prominent on vulval epithelial tissue than they are on cervical epithelial tissue.¹³

Specifically, the role of acetic acid application was investigated by van Beurden and colleagues in 40 healthy women without vulval complaints. They found that 30% of the subjects had acetowhitening outside the vestibule and that the vestibule itself turned acetowhite in all the subjects (As an incidental finding, those investigators also found vestibular papillomatosis and vestibular erythema, respectively, in 33% and 43% of the subjects examined.). They concluded that acetowhitening of the vulval skin and the vulval vestibule was too common to be useful for diagnostic studies. Our experience is very similar to that described by those authors.

Regarding vulval dysplasia and VIN, the use of acetic acid and colposcopy do not play the same role as for cervical dysplasia or CIN, mainly because cervical dysplasia develops within the context

of a transformation zone that is absent from the vulva. Moreover, the 2 well-recognized types of VIN (HPV-related type and non-HPV, differentiated type) are easily recognized on careful clinical inspection of the vulva. The striking red, white or hyperpigmented color is easily recognized, and, as opposed to the situation on the cervix, no additional information is gained through acetic acid application.

In terms of subclinical vulval HPV infection, the use of acetic acid is definitely questionable. This test is not considered specific and has low predictive value according to the Centers for Disease Control and other experts. For this reason it is not currently recommended as a screening test for subclinical HPV infection.¹⁴

Role of TBT

The TBT was first used by Richart in an attempt to selectively stain lesions of dysplastic and neoplastic epithelium of the cervix. Subsequently, Collins and colleagues applied the same system for examination of the vulva, where they found 17% false positives and no false negatives. Braen and Ostergard became the first to combine colposcopy with TBT in order to differentiate benign skin defects, such as excoriation, cracks and hair follicles from neoplastic lesions. In the following decade, TBT was advocated by many clinicians to demonstrate abnormal vulval epithelial maturation and to act as a guide for selecting biopsy sites when attempting to identify the presence of VIN.¹⁵

It is increasingly recognized that hyperkeratotic neoplastic lesions stain poorly and that benign lesions, such as ulcerations, lacerations, reparative changes and many inflammatory conditions, stain quite brightly. High false positive and false negative rates for TBT staining used at other sites, such as the mouth and larynx, have also been found. Specifically, Micheletti and coworkers, in the mid 1980s, carried out TBT, colposcopy and biopsies on 93 women with various vulval lesions. Their false positive rate was 26.9% and false negative rate was 37.5% for combined preinvasive and invasive neoplasia. More strikingly, when only VIN was considered, the false negative rate was 85.8%. This false negative rate was appreciably higher than that (3-28%) previously reported.¹⁶ Based on this result, Micheletti and coworkers concluded that, due to these unacceptably high false positive and false negative rates, TBT staining was unwarranted for vulval tissues as it offers little more than careful naked-eye examination.

In spite of these negative data on the usefulness of TBT in the literature from the 1980s, for the 1990s through today some authors have been supporting the use of this colorimetric test.¹⁷

Conclusion

The tout-cour transposition of the colposcopic knowledge and technique from the cervix to the vulva has introduced the term vulvoscopia to describe the colposcopic examination of the vulva, aided by acetic acid. This transposition derives from the gynecological culture believing that, in analogy to the cervix, colposcopy of the vulva could be essential in the diagnosis of the vulval disorders. This does not take into account that the vulva is a very complex organ in terms of topography (folded tissue, affected by an occlusive environment, involving the urinary tract and extending to the anus), anatomical type

(involving mucous membrane, modified mucous membrane and hair-bearing skin) and histologic diversity (containing hair follicles and glands of multiple types). Moreover, tissue basis of colposcopy is different between the cervix and the vulva. The vulva is mainly covered by a cutaneous epithelium with high degree of keratinization, showing frequent pigmentation. These characteristics render vascular pattern less marked and less reliable; as a consequence vascular alterations, such as punctations and mosaic patterns, do not easily develop on vulval skin. In addition, the mucosal component, located on the vestibule, is represented by original squamous epithelium and the absence of a columnar epithelium deprives the vulva of the transformation zone, which represents, in the cervix, the main predisposing histological background to oncogenic factors.

On the basis of the above considerations, the authors believe that the term "vulvoscopy" should not be intended as a colposcopic examination of the vulva, but as a "composite diagnostic act" based on a rational and conscious naked eye inspection done by a vulvologist (any physician with multidisciplinary knowledge and specifically skilled in vulvar disease), in which the colposcope plays a marginal role. Moreover, the liberal use of acetic acid does not add anything that could be observed by a careful naked eye inspection, but sometimes it could be misleading in provoking frequent aspecific aceto-white reactions. Similarly, Collins toluidine blue test has no more space in a correct vulvological approach.

References

- Kesic V: Colposcopy of the vulva, perineum and anal canal. In EACG Course Book on Colposcopy. Edited by P Bosze, DM Luesley. Budapest, Primed-X-Press, 2003, pp 126-128
- Singer A, Monaghan JM: Vulvar epithelial neoplasia. In Lower Genital Tract Precancer: Colposcopy, Pathology and Treatment. Second edition. Boston, Blackwell Science, 2000, pp 242-244
- Burghardt E, Pickel H, Girardi F: Colposcopy of the vulva. In Colposcopy: Cervical Pathology: Textbook and Atlas. Third edition. Stuttgart, Thieme, 1998, pp 285-316
- Foster DC: Vulvar disease. *Obstet Gynecol* 2002;100:145-163
- Micheletti L, Bogliatto F, Lynch PJ: Vulvoscopy: Review of a diagnostic approach requiring clarification. *J Reprod Med* 2008;53:179-182
- Veridiano NP, Gomez-Leon G, Tancer ML: The colposcope and vulvovaginal neoplasia. *Gynecol Oncol* 1978;6:487-493
- Di Saia PJ, Rich WM: Surgical approach to multifocal carcinoma in situ of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1981;140: 136-145
- Forney JP, Morrow CP, Townsend DE, et al: Management of carcinoma in situ of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 1977; 127:801-806
- Kaufman RH: Carcinoma in situ of the vulva: A continuing challenge. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136:830-843
- Buscema J, Woodruff JD, Parmley TH, et al: Carcinoma in situ of the vulva. *Obstet Gynecol* 1980;55:225-230
- Kagie MI, Ansink A: Vulvar intraepithelial neoplasia: Presentation, diagnosis and management. In *Cancer and Precancer of the Vulva*. Edited by DM Luesley. London, Arnold, 2000, pp 86-89
- Patsner B: Colposcopy of external genital condyloma. In *Colposcopy Principles and Practice*. Edited by BS Apgar, GL Brotzman. Philadelphia, WB Saunders, 2002, pp 373-379
- van Beurden M, van de Vanger, de Craen AJ: Normal findings in vulvar examination and vulvoscopy. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104:320-324
- Sideri M, Jones RW, Wilkinson EJ et al.: Squamous vulvar intraepithelial neoplasia, 2004 Modified Terminology, ISSVD Vulvar Oncology Subcommittee. *J Reprod Med* 2005;50:807-810
- Beutner KR, Reitano MV, Richwald GA, et al: External genital warts: Report of the American Medical Association Consensus Conference: AMA Expert Panel on External Genital Warts. *Clin Infect Dis* 1998;27:796-806
- Beutner KR, Wiley DJ, Douglas JM, et al: Genital warts and their treatment. *Clin Infect Dis* (suppl 1) 1999;28:537-556
- Centers for Disease Control and Prevention: 1998 guidelines for treatment of sexually transmitted diseases. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 1998;47:1-111
- Richart RM: A clinical staining test for the in vivo delineation of dysplasia and carcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 1963;86:703-712
- Collins CG, Hansen LH, Theriot E: A clinical stain for use in selecting biopsy sites in patients with vulvar disease. *Obstet Gynecol* 1966;28:158-163
- Broen EM, Ostergard DR: Toluidine blue and colposcopy for screening and delineating vulvar neoplasia. *Obstet Gynecol* 1971;38:775-778
- Parmley TH: Screening techniques for vulvar and vaginal lesions. *Clin Obstet Gynecol* 1979;22:683-688
- Ambrosini A, Becagli L, Resta P, et al: Early diagnosis in vulvar neoplasias. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1979;6:301-304
- Clinical stains for cancer (edit). *Lancet* 1982; 1:320-321
- Micheletti L, Barbero M, Trivelli MR, et al: Unreliability of toluidine blue test in the early diagnosis of vulvar neoplasia. *Cervix LFGT* 1985;3:171-174
- MacLean AB, Reid WMN: Benign and premalignant disease of the vulva. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:359-363
- Joura EA, Zeisler H, Losch A, et al: Differentiating vulvar intraepithelial neoplasia from nonneoplastic epithelial disorders: The toluidine blue test. *J Reprod Med* 1998;43:671-674