

阴道和外阴的非鳞状细胞恶性肿瘤： 一个英国三级中心23年的经验

Rawda A. Elshennawy, M.B.B.Ch., M.Sc., DipRCPath., Charlotte Aird, F.R.C.Path.,
William Boyle, F.R.C.Path., Jason Yap, M.R.C.O.G., Ph.D., Anthony Williams, F.R.C.Path.,
and Raji Ganesan, F.R.C.Path.

摘要：在外阴和阴道的癌症不到妇科癌症的 10%，大多数是鳞状细胞癌。其他如黑色素瘤、Paget 病、基底细胞癌等也可在外阴/阴道见到。在一个外阴-阴道癌症三级转诊中心的病理信息系统中检索了 1996 年到 2019 年的外阴和阴道癌症病例，排除鳞状细胞癌，将其余的肿瘤分类，共发现非鳞状细胞癌 221 例，包括阴道 135 例，外阴 86 例。最大的一类是 108 例来自子宫内膜、子宫颈、卵巢、肠、膀胱、肾脏和乳腺的转移癌，其次是基底细胞癌，其他包括黑色素瘤、Paget 病和腺样囊性癌。原发性腺癌包括汗孔癌、乳腺型癌、肠型癌、透明细胞癌、前庭大腺癌和乳头状汗腺瘤的恶性转化。外阴和阴道可发生多种非鳞状细胞来源的恶性肿瘤，其中诊断最具挑战性的是转移性腺癌。在本组病例中以转移癌为主，可能是因为会诊中心性质所致。

关键词：外阴；阴道；非鳞状；恶性肿瘤

(*IJGP.2023 Jul.;42:327-337*)

From the Birmingham Women's and Children's NHS Foundation Trust (R.A.E., W.B., J.Y., A.W., R.G.); Institute of Cancer and Genomic Sciences, University of Birmingham (R.A.E., J.Y., R.G.), Birmingham; St. Helens and Knowsley Teaching Hospitals, NHS Trust, Prescot (C.A.), UK; and Pathology Department, Alexandria Faculty of Medicine, Alexandria, Egypt (R.A.E.).

Supported by the Newton-Mosharafa scholarship program.

The authors declare no conflict of interest.

Address correspondence to Rawda A. Elshennawy, MBBCh, MSc, DipRCPath, 103 Renwick Apartments, 13 Bournbrook Road, B29 7BL, Birmingham, UK. E-mails: RAE856@student.bham.ac.uk; missambitious1752@hotmail.com.

外 阴和阴道恶性肿瘤是女性生殖道恶性肿瘤中最少见的^[1]。上皮性肿瘤或癌是这两个部位最常见的恶性肿瘤，而软组织恶性肿瘤一般在成人中较少见，在儿童中较常见^[2]。

全球癌症统计数据显示，2018 年共有 44235 例外阴癌新发病例，占有所有妇科恶性肿瘤的 3.4%^[1]。原发性外阴癌多见于 60 岁以上女性，绝大多数（86%）为鳞状细胞癌^[3]，另一方面，继发性外阴恶性肿瘤非常罕见^[2]。原发性阴道癌更为罕见，2018 年新发病例为 17600 例，仅占有所有妇科恶性肿瘤的 1.3%。在原发阴道癌中，原位或浸润性鳞状细胞癌最常见^[3]。约 90% 的阴道恶性肿瘤是子宫颈或外阴肿瘤的直接扩散或转移。因此，原发性阴道癌的诊断需要确认在过去 5 年内没有外阴或子宫颈癌的组织病理学、临床或病史证据^[4]。这两个部位的肿瘤在临床表现上各不相同，常见症状包括瘙痒、红肿、出血、疼痛或出现肿块，活检仍然是这些肿瘤诊断的主要方法和后续治疗的重要前提^[5, 6]。

鉴于外阴和阴道非鳞状细胞恶性肿瘤罕见，我们认为列出大型三级转诊中心 20 多年诊断的外阴-阴道肿瘤具有实用价值。

表 1 描述了外阴非鳞状细胞恶性肿瘤的分类和各种组织病理学亚型^[2]。

材料与方法

检索伯明翰 (Birmingham) 妇女医院病理信息系统中 1996 年至 2019 年间的外阴和阴道癌。这家医院为泛伯明翰妇科癌症中心 (the Pan Birmingham Gynaecological Cancer centre, PBGCC) 提供细胞病理学诊断服务，是英国的妇科肿瘤三级转诊中心。该中心接收大量外阴和阴道肿瘤病例 (肉瘤除外)，在 2000 年至 2008 年期间，PBGCC 共接收了 210 名外阴癌和 127 名阴道癌女性患者^[7]，排除鳞状细胞癌后，将其他肿瘤分类。该中心的病理医师也提供其他医院的会诊服务，这些病例也被纳入并讨论。

结果

共发现符合检索条件的非鳞状细胞癌 221 例，其中阴道 135 例，外阴 86 例。在这两个部位转移癌是最多的类型，共 108 例，主要来自子宫内膜、子宫颈、卵巢、肠、膀胱、肾脏和乳腺，基底细胞癌是第二大类型（表 2）。

在我们的资料中，大多数转移性腺癌病例（86.6%）既往有原位或浸润性腺癌病史。例如，15 例阴道转移性宫颈腺癌中，8 例既往有宫颈腺癌病史，其余 7 例有原位腺癌病史。既往没有恶性肿瘤病史的病例中，免疫组织化学可证实为转移性癌（表 3）。除了临床病史和免疫组织化学外，其他提示转移癌的诊断特征包括：多结节性（肉眼和显微镜下）、淋巴-血管浸润、缺乏外阴或阴道原有结构的改变，如子宫内膜异位症，以及形态学线索，如子宫内膜腺癌的胞质内空泡、鳞状桑葚分化和结直肠癌转移的污秽性坏死。来自卵巢浆液性癌、肾透明细胞癌和膀胱尿路上皮癌的转移癌保留起源肿瘤的典型形态。

外阴非鳞状细胞恶性肿瘤中，转移性腺癌最常见，大部分病例来自子宫内膜、子宫颈和结肠。其次是基底细胞癌，其中浅表亚型最常见，次之是结节亚型（图 1、2）。

原发性腺癌和乳腺外 Paget 病分别是外阴的第三和第四大类型（图 3）。外阴原发性腺癌包括起源于子宫内膜异位症的透明细胞癌、肛门生殖器乳腺样腺癌、前庭大腺腺癌、汗孔癌和乳头状汗腺腺瘤的恶性转化（图 4、5）

腺样囊性癌、神经内分泌癌和恶性黑色素瘤是外阴最少见类型（图 6）。在伯明翰，有一个独立的外阴皮肤科处理大部分的黑色素瘤。

对于我们队列中的 135 例阴道癌，除了转移性腺癌远远多于所有其他肿瘤外，频率分布与外阴癌没有显著区别（图 7、8）。阴道的原发性腺癌包括起源于子宫内膜异位症的透明细胞癌和肠型黏液癌（图 9）。我们还证实了一例罕见的非典型型阴道腺病，这是新认识的胃型腺癌的前驱病变（图 10）。

讨论

外阴和阴道癌在女性生殖道恶性肿瘤中最少见，多数是鳞状细胞癌，非鳞状细胞恶性肿瘤非常罕见。由于这些病变相对罕见，很难研究其病因、自然史和治疗。除恶性黑色素瘤外，文献报道的外阴非鳞状细胞恶性肿瘤多数是病例报告、临床系列研究和综述^[8]。我们报道了迄今为止最大的一组外阴和阴道非鳞状细胞恶性肿瘤。在此前仅有的一项较大系列报道中，跨越 21 年，共有 14 例外阴非鳞状细胞恶性肿瘤，其中多数是

表1. 外阴非鳞状细胞恶性肿瘤的分类

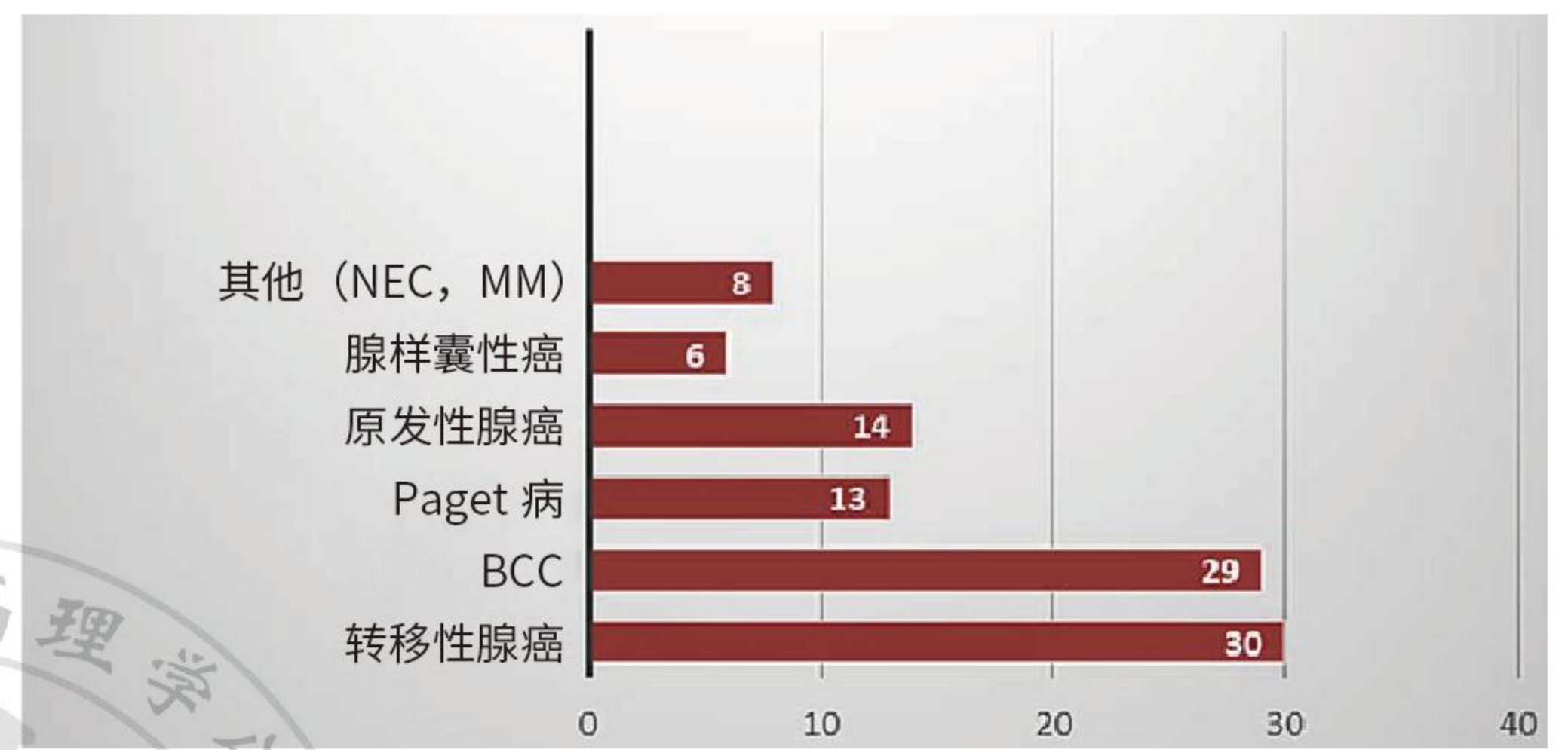
上皮性肿瘤
1 基底细胞癌, NOS
2 叶状肿瘤, 恶性
3 肛门生殖器乳腺样腺癌
4 前庭大腺癌:
腺癌
腺样囊性癌
低分化癌, NOS
腺鳞癌
神经内分泌癌
肌上皮癌
上皮肌上皮癌
5 乳腺外 Paget 病
6 汗腺腺癌:
大汗腺腺癌
小汗腺腺癌
汗孔癌, NOS
腺样囊性癌
7 腺癌, 肠型
神经内分泌肿瘤
1 小细胞神经内分泌癌
2 大细胞神经内分泌癌
3 混合性小细胞神经内分泌癌
4 混合性大细胞神经内分泌癌
黑色素细胞肿瘤
恶性黑色素瘤, NOS
间叶性肿瘤
1 脂肪细胞肿瘤
黏液性脂肪肉瘤
高分化脂肪肉瘤, NOS
去分化脂肪肉瘤
多形性脂肪肉瘤
2 成纤维细胞和肌成纤维细胞肿瘤
恶性孤立性纤维性肿瘤
隆突性皮肤纤维肉瘤
3 血管肿瘤
卡波西肉瘤
血管肉瘤
4 平滑肌肿瘤
平滑肌肉瘤, NOS: 上皮样平滑肌肉瘤和黏液样平滑肌肉瘤
5 骨骼肌肿瘤
横纹肌肉瘤, NOS
腺泡状横纹肌肉瘤
胚胎性横纹肌肉瘤, NOS
多形性横纹肌肉瘤, NOS
6 周围神经鞘肿瘤
恶性颗粒细胞瘤
7 分化不确定的肿瘤
上皮样肉瘤
腺泡状软组织肉瘤
8 未分化小圆细胞肉瘤
尤文氏肉瘤
生殖细胞肿瘤
生殖细胞瘤, NOS
卵黄囊瘤, NOS
淋巴造血肿瘤
转移性肿瘤

表格修改自 2020WHO 女性生殖道肿瘤分类^[2]。改编作品本身就是受版权保护的作品。因此，为了出版这种改编作品，必须获得原作的版权所有者和翻译或改编作品的版权所有者的授权。

“NOS”表示非特指。

表2. 本研究中外阴和阴道非鳞癌的百分比频率

非鳞状细胞恶性肿瘤类型	数量 (%)
转移性腺癌	108 (49)
基底细胞癌	43 (19.5)
原发性腺癌	30 (13.5)
Paget 病	11 (5)
腺样囊性癌	9 (4)
恶性黑色素瘤	9 (4)
其它 (NEC, TCC)	11 (5)
合计	221 (100)

**图1. 外阴非鳞状细胞恶性肿瘤的百分比。BCC, 基底细胞癌; NEC, 神经内分泌癌; MM, 恶性黑色素瘤。****NEC 神经内分泌癌; TCC 移行细胞癌**

恶性黑色素瘤和基底细胞癌。

在我们的病例中，最常见的外阴和阴道癌是来自子宫内膜和子宫颈的转移性腺癌。将我们的结果与文献进行比较，外阴转移性腺癌占有所有外阴癌的 5%-10%，而原发性腺癌仅为个案报告^[2]。我们的病例以转移性癌为主，反映了中心的病理会诊特性。另一方面，有充分的证据表明转移性腺癌是阴道最常见的肿瘤，我们的病例也是如此。因此，在诊断原发性阴道腺癌之前，排除转移性肿瘤或邻近癌的局部扩散至关重要。最常见的原发部位按降次排列依次是子宫颈 (32%)、子宫内膜 (18%)、结肠和直肠、卵巢、外阴和泌尿道^[2]。

我们的病例中，阴道原发性腺癌为透明细胞癌和黏液性肠型腺癌。在文献中，原发性阴道腺癌仅占阴道癌的 8%-10%^[5]。所描述的亚型是透明细胞癌、内膜样癌、黏液性癌和中肾癌。曾认为透明细胞腺癌 (Clear cell adenocarcinomas) 发生

在宫内暴露于己烯雌酚的年轻女性，但后来发现，非己烯雌酚暴露的女性也可发生透明细胞癌，提示尚有其他致病因素^[2]。事实上，已经有几篇报道将阴道透明细胞癌与阴道子宫内膜异位症联系起来，提示可能与卵巢透明细胞癌的发病机制类似^[2, 10] (图 9)。阴道黏液性癌可分为胃型或肠型，必须结合临床，与来源于宫颈和肠道的癌鉴别^[6]。

在我们的病例中，基底细胞癌是第二大类型，其中大多数是浅表性和结节型，只有少数是硬化性/和非典型 (基底-鳞状) 变异型。据文献报道，基底细胞癌虽然常见于皮肤，但在外阴恶性肿瘤中所占比例 <10%。瘙痒是这些肿瘤最常见的表现，其中约一半是硬化性/和浸润型。其他的亚型包括结节性、非典型和腺样基底细胞癌 (adenoid basal cell carcinomas)。最重要的是，这些肿瘤必须与基底样鳞状细胞癌鉴别，后者与 HPV 感染相关，并表现出特征性的 p16 弥漫强

表3. 阴道转移性腺癌的临床病理分析

转移性腺癌的起源	例数	既往有恶性肿瘤病史例数	免疫组化证实的例数	免疫组化特征
子宫内膜	53	45	28	CK7+, CK20-, ER+, PAX8+, Vimentin+
子宫颈	15	15	6	CK7+, CK20-, ER-, CEA+, P16+, PAX2-, WT1-, PAX8+/-
结肠	6	4	4	CK7-, CK20+, ER-, CDX2+, PAX8-, WT1-
卵巢	3	2	3	浆液性 (CK7+, CK20-, ER+/-, PAX8+, WT1+) 黏液性 (CK7-/+ , CK20-/+ , ER-/+ , WT1-, PAX8-)
肾	2	2	2	透明细胞 (CK7-, CK20-, ER-, PAX8+, RCC+, CD10+)
膀胱	3	3	3	CK7+, CK20+, ER-, GATA3+, P63+, CK5/6+
合计	82	71	46	-

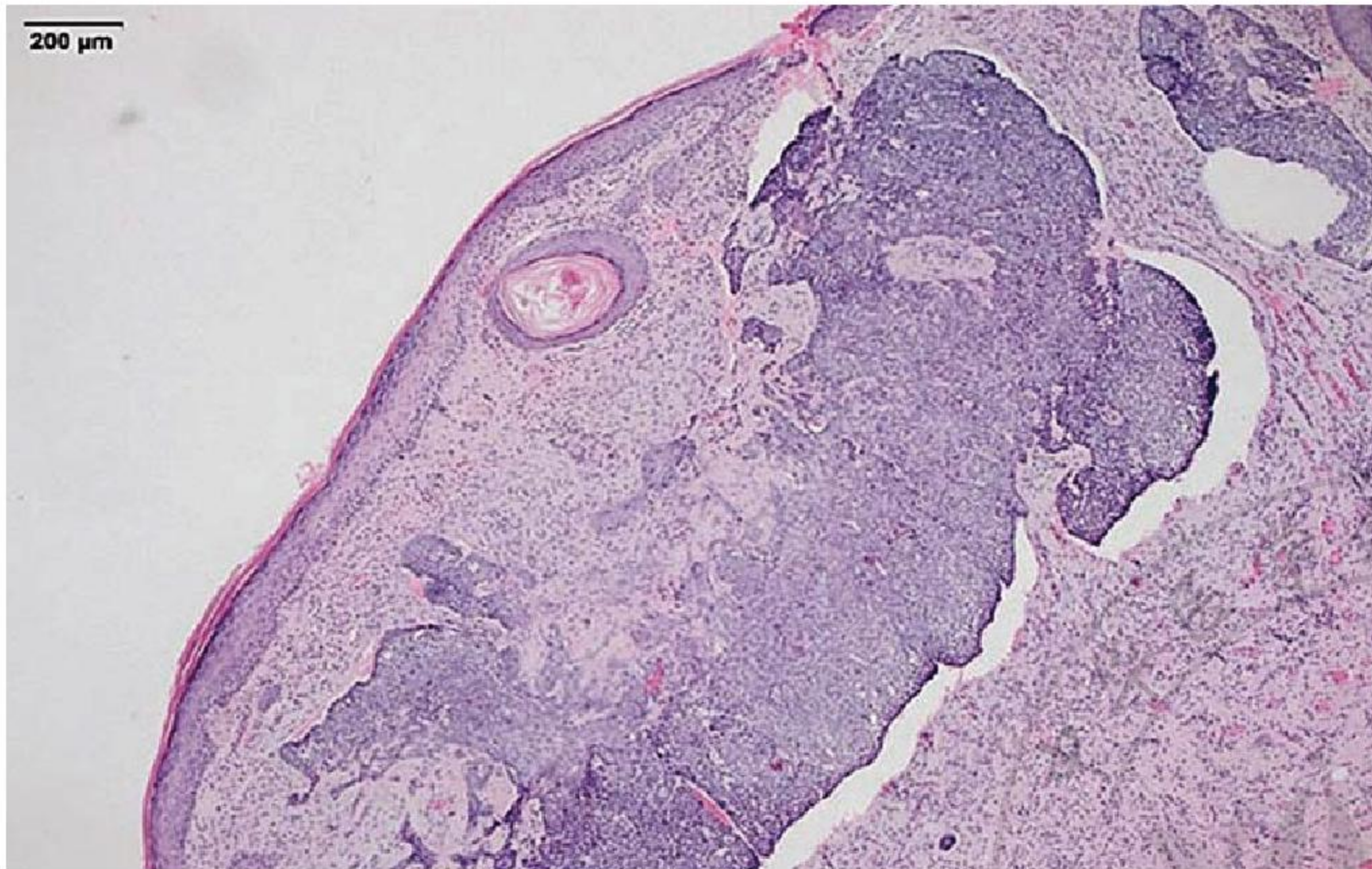


图2. 外阴结节型基底细胞癌低倍镜显示典型的间质收缩假象 (H&E, 4×)。

阳性^[11]。

关于外阴恶性肿瘤，据文献报道，恶性黑色素瘤是继鳞状细胞癌之后第二常见的恶性肿瘤。恶性黑色素瘤占有所有外阴恶性肿瘤的 5%-10%，占皮肤黑色素瘤的 3% 至 5%^[12]。在我们的病例中，恶性黑色素瘤是最少见的恶性肿瘤之一，这可能反映了当地的患者就诊流程，即一部分外阴色素病变由单独的皮肤病三级转诊中心管理。外阴黑色素瘤通常表现为外阴出血，或阴蒂或小阴唇的色素性病变。在临床诊断的年龄比皮肤黑色素瘤的中位年龄 65 岁晚 10 年^[13]。按频率降序排列，最常见的类型是黏膜/肢端雀斑型、结节性和浅表扩散型黑色素瘤^[11]。外阴黑色素瘤的分期不采用 FIGO 分期，而采用美国癌症联合委员会 (AJCC) 分期系统，后者已被证明对生存有

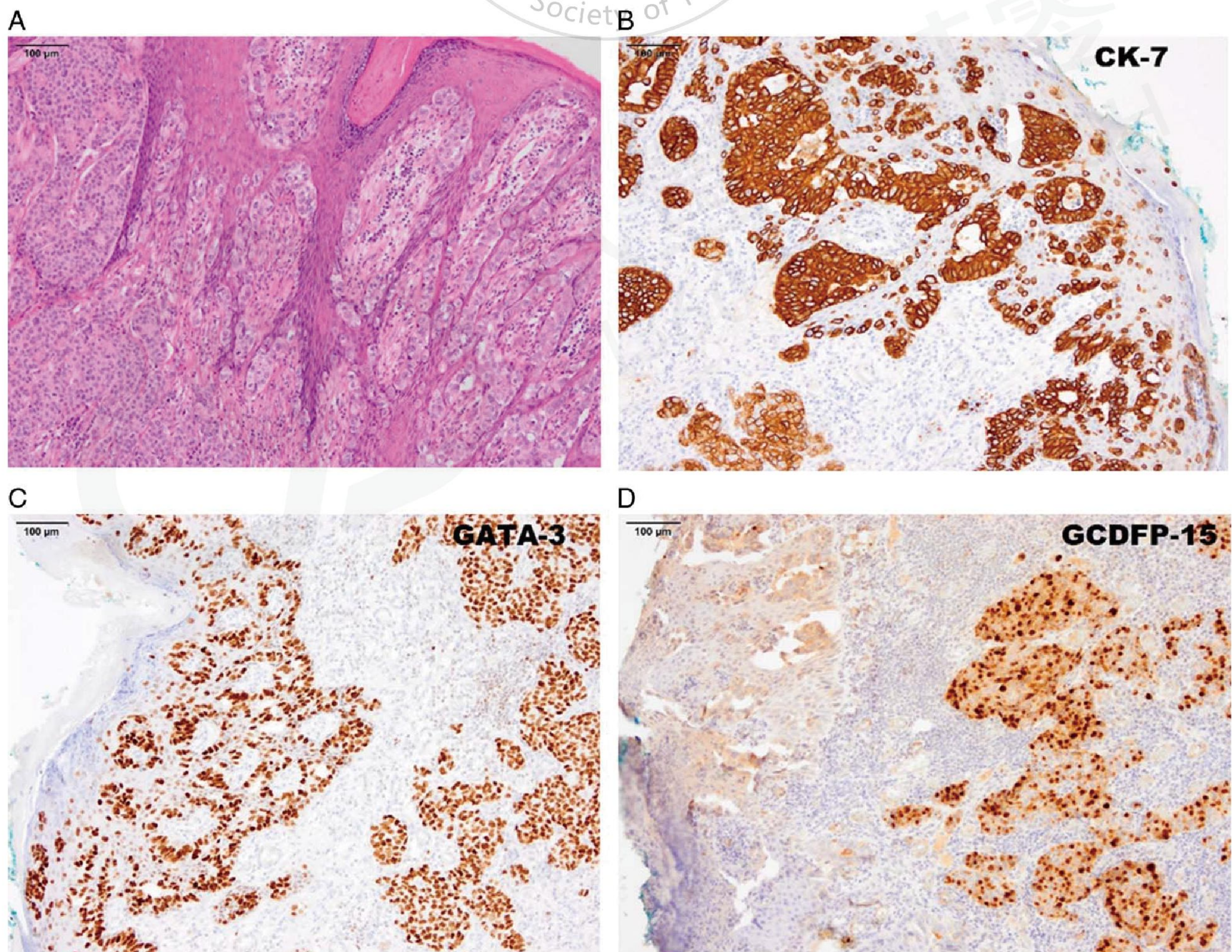


图3.1 例外阴原发性乳腺外 Paget 病伴浸润性腺癌成分 (A)。病变细胞特征性的 CK-7 阳性 (B)，而 GATA-3 (C) 和 GCDFP-15 (D) 证实了肿瘤的原发性外阴起源 (10×)。

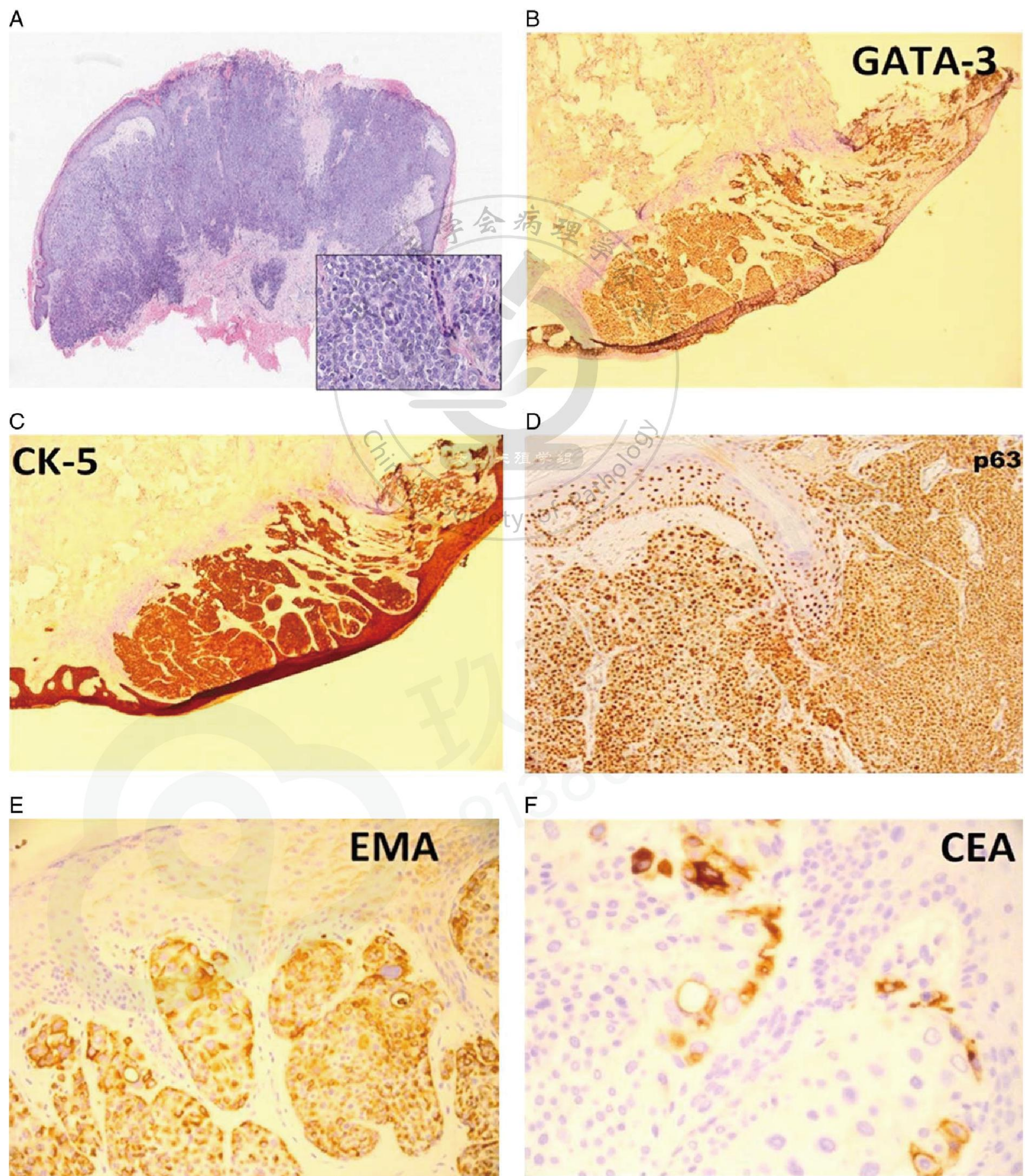


图4.外阴小汗腺汗孔癌。(A) 低倍镜下显示溃疡性浸润性基底细胞样真皮-表皮肿瘤 (4x)。高倍镜显示导管形成 (插图)。肿瘤 GATA-3 (B)、细胞角蛋白5 (C)、p63 (D) 阳性, 而 EMA (E) 和 CEA (F) 显示肿瘤中的导管形成 (10x)。

影响^[14]。AJCC 分期系统取决于肿瘤厚度 (T)、淋巴结转移 (N) 和远处转移 (M)。在 2017 年的版本中, AJCC 没有将用于皮肤黑色素瘤的 Clark 's 侵袭深度评价方法应用于外阴/

黏膜黑色素瘤^[15]。

在我们的病例中, 外阴可原发多种腺性肿瘤, 包括起源于 Paget 病的腺癌、前庭大腺癌、肛门生殖器乳腺样腺癌、以及

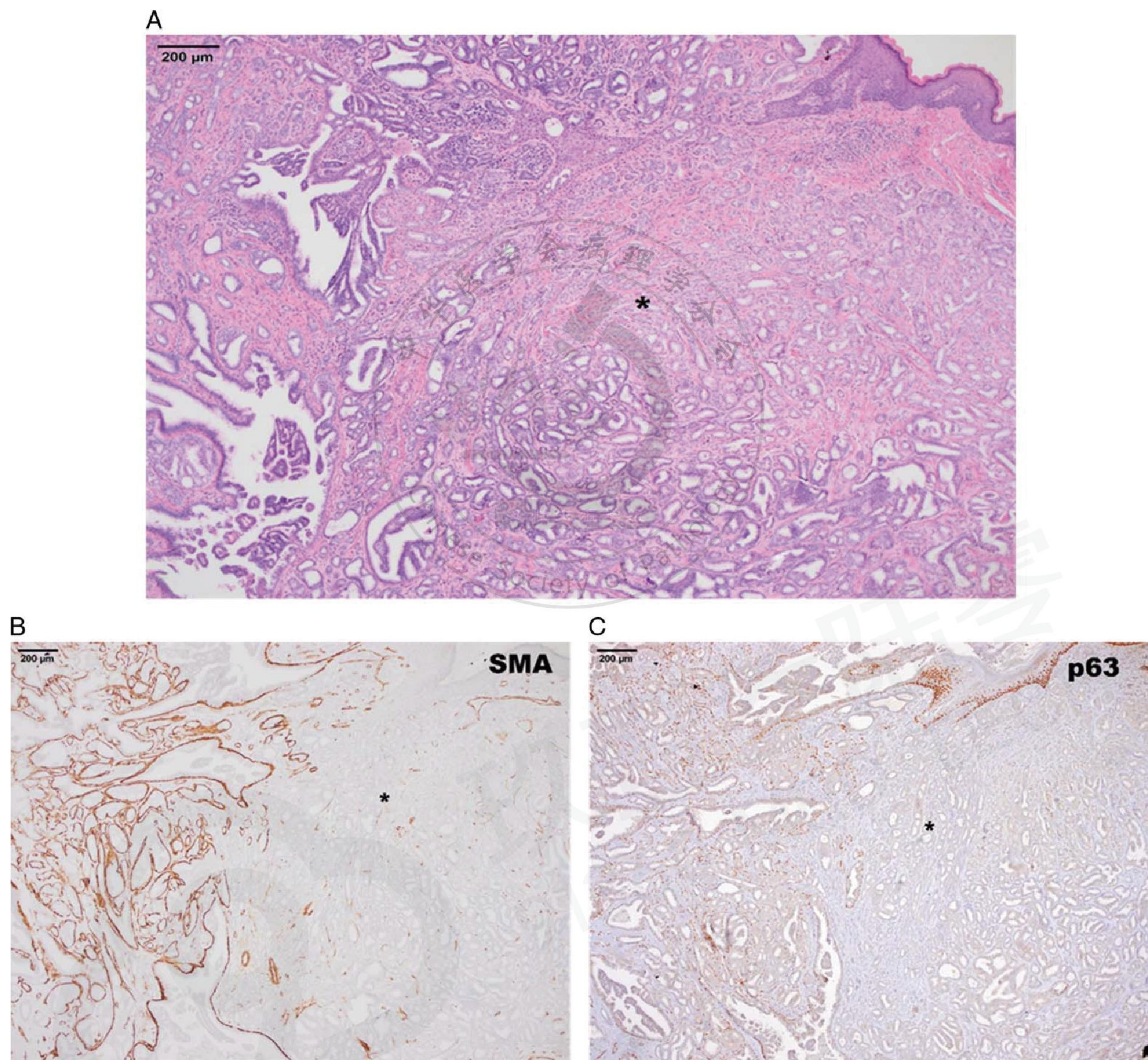


图5.1 例罕见的外阴乳头状汗腺瘤，左侧为典型的良性乳头状成分，右侧为浸润性小管状和腺体成分 (*)。免疫组化染色肌上皮标记物 SMA (B) 和 p63 (C) 在浸润性成分 (*) 中均丢失，证实浸润 (4×)。

罕见的肿瘤，如汗孔癌和乳头状汗腺瘤的恶性转化。

外阴是乳腺外 Paget 病最常见的部位，也是外阴黑色素瘤和外阴上皮内瘤变的重要鉴别诊断。它发生在绝经后的女性，典型者表现为大阴唇或小阴唇湿疹样渗出性瘙痒性病变。有两种形式：原发性皮肤 Paget 病，最初表现为起源于表皮和毛囊大汗腺皮脂腺干细胞的上皮内病变，后来可能发展为浸润性腺癌。我们报道的病例即为 Paget 病伴浸润性腺癌。少数原发性 Paget 病表现为皮肤/附件肿瘤。另一种形式是继发性 Paget 病，由肛肠、尿路上皮或其他部位，如宫颈内膜或

子宫内膜的浸润性非皮肤癌累及。原发性 Paget 病 CK7、癌胚抗原、GCDFP-15 (一种顶泌细胞的标志物) 和 GATA-3 总是呈阳性。由于胞质内含有黏蛋白，它也可以黏液卡红和 PAS 染色。另一方面，尿路上皮来源的继发性 Paget 病 CK7、CK20 和 Uroplakin III 阳性，而肛肠来源者 CK7 阴性，CK20、CDX2 和 MUC-2 阳性^[2, 16]。

前庭大腺癌通常表现为前庭大腺部位的肿块，或持续或复发的前庭大腺脓肿或囊肿^[13]。当肿瘤出现在前庭大腺部位、排除转移性肿瘤、并且肿瘤形态符合前庭大腺原发肿瘤时，可

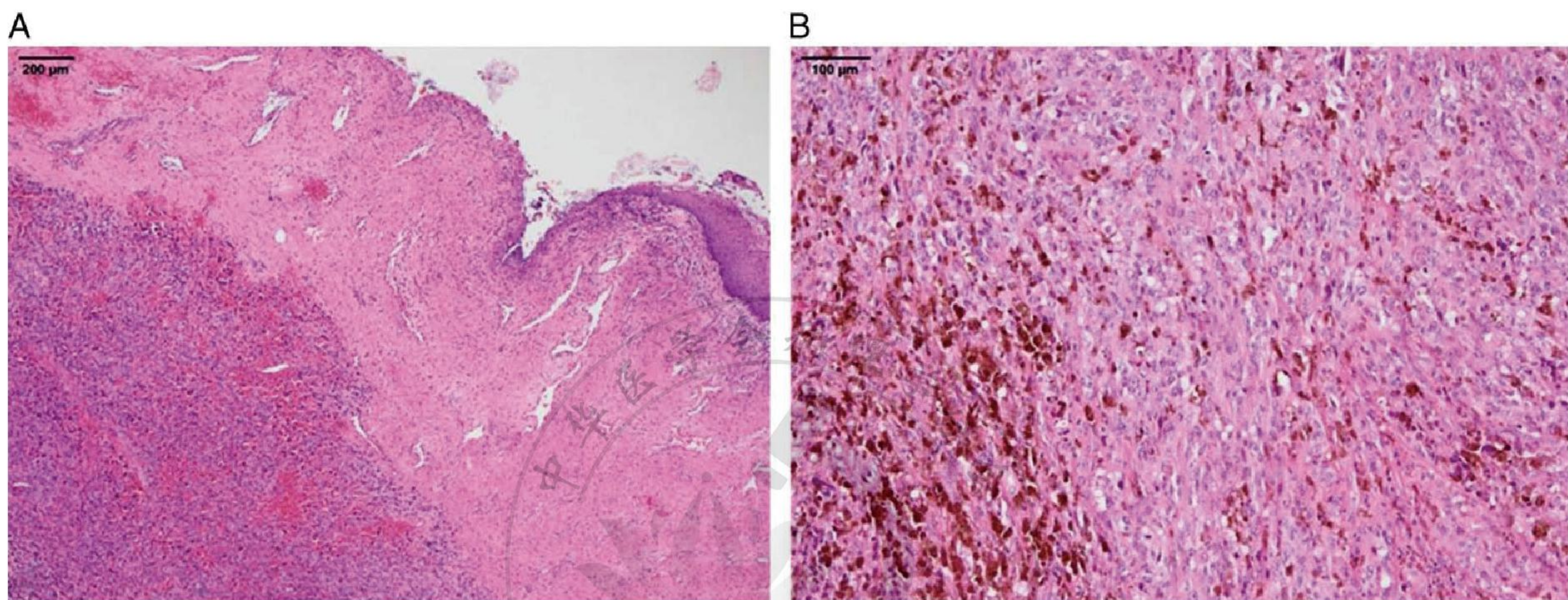


图6.外阴结节性恶性黑色素瘤。(A) 被覆鳞状上皮有明显溃疡，伴有浸润性上皮样成分(4x)。(B) 高倍镜显示特征性的黑色素沉着(H&E, 10×)。

以诊断前庭大腺癌^[11]。WHO 最新分类提出的另一个诊断性特征是肿瘤邻近区域可见良性的前庭大腺^[2]。鳞状细胞癌最常见，其次是腺癌（各占 40% 左右），然后是腺样囊性癌（15%），腺鳞癌和神经内分泌癌罕见。以往的“移行细胞癌”现在被认为是前庭大腺的一种鳞状细胞癌^[2]。值得注意的是，前庭大腺是外阴原发性腺癌最常见的部位。它们通常具有黏液或乳头状表型，透明细胞癌也有报道。极少数前庭大腺腺癌也与外阴乳腺外 Paget 病有关^[2]。在我们的病例中，腺样囊性癌是最常见的前庭大腺癌，共有 9 例，而前庭大腺原发腺癌只有 1 例。这些肿瘤相当罕见，Lelle 等人报道了 58 年期间的 11 例患者是目前最大的临床系列研究^[17]。

肛门生殖器乳腺样腺癌是一种非常罕见的腺癌，起源于外

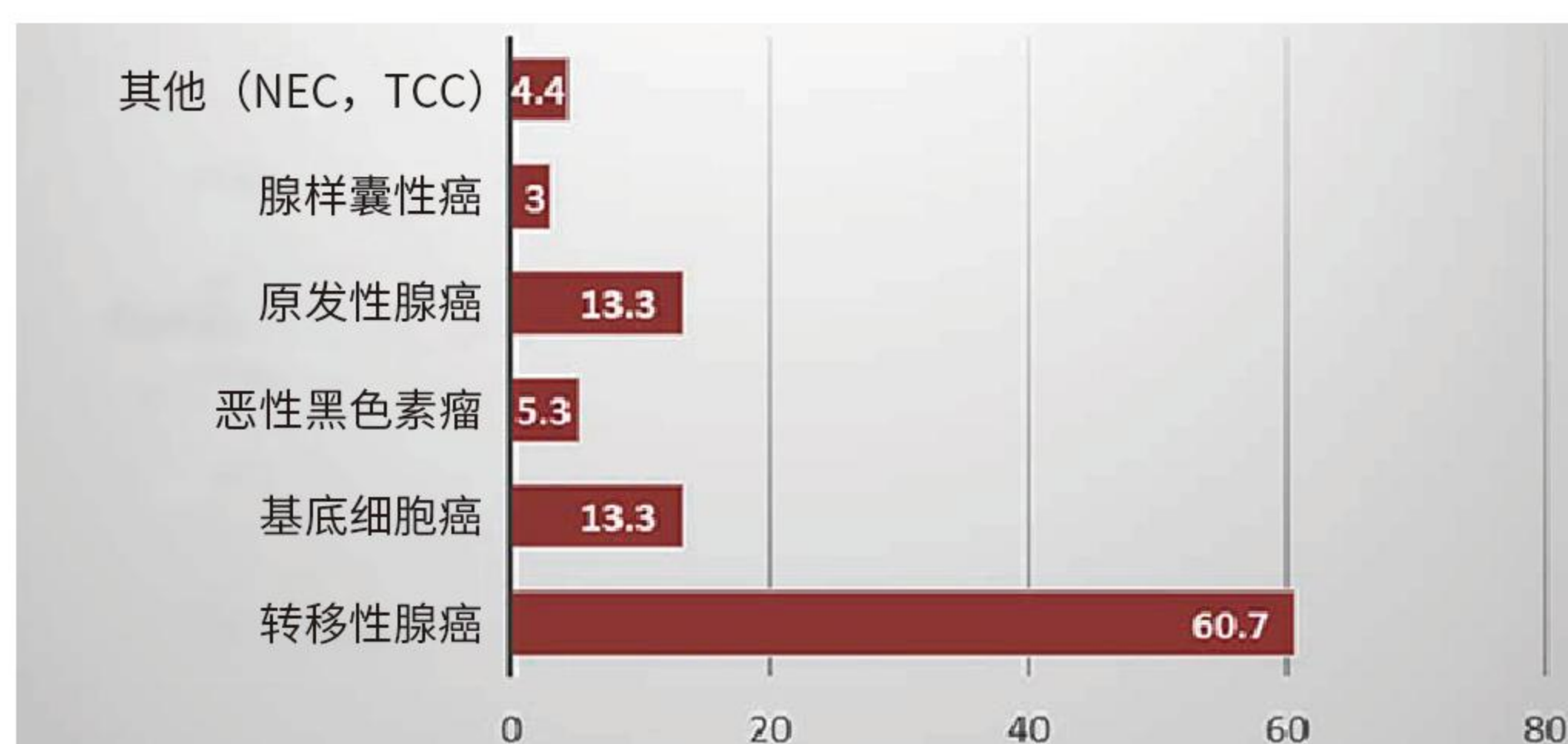


图7.阴道非鳞癌的百分比频率。NEC，神经内分泌癌；TCC，移行细胞癌。

阴唇间沟中特化的乳腺样腺体。该肿瘤的形态学、免疫组织化学和分子特征与乳腺肿瘤相似。组织学上，这些肿瘤具有浸润性高分化腺癌的特征：导管、小叶、甚至导管和小叶混合特征。诊断此病前应该先排除转移性乳腺癌^[2, 11]。

在我们的原发性腺癌病例中，有一个罕见的病例是外阴小汗腺汗孔癌。在英文文献中报道的病例不到 10 例^[18]。这些肿瘤起源于小汗腺的表皮内导管部分，可能是新发的，也可能起源于原有的汗孔癌^[19]。我们的病例是新发汗孔癌，没有先前存在的良性成分。第一轮免疫组织化学结果显示肿瘤 AE1/AE3 阳性，CK-7 和 CK-20 阴性，证实了上皮细胞起源。随后进行扩大的免疫组织化学检查，以排除其他恶性肿瘤，包括鳞状细胞癌、恶性黑色素瘤（S100 和 HMB45）、Merkel 细胞癌（Syn 和 CgA）和外阴转移性恶性肿瘤（TTF-1、GCDFP-15 和 ER）。癌胚抗原和上皮膜抗原均对肿瘤的小管结构着色，证实了汗孔癌的诊断。

乳头状汗腺瘤是外阴最常见的良性性肿瘤，被认为起源于肛门生殖器区域的乳腺样腺体^[2]。然而，在文献中，乳头状汗腺瘤的恶性转化存在争议。有报道称，原位腺癌可起源于乳头状汗腺瘤，其中一些与 HPV 感染有关^[20-22]。也有报道极少数病例恶性转化为腺癌并继发 Paget 病、导管内大汗腺癌和腺鳞癌。最近的研究表明，PI3K/AKT 通路突变是乳头状汗腺瘤中最常见的遗传改变^[23, 24]。少数肿瘤还携带 APC、BRAF 和 ERBB4 突变，可能为其中一些肿瘤的恶性转化提供了基础^[25]。

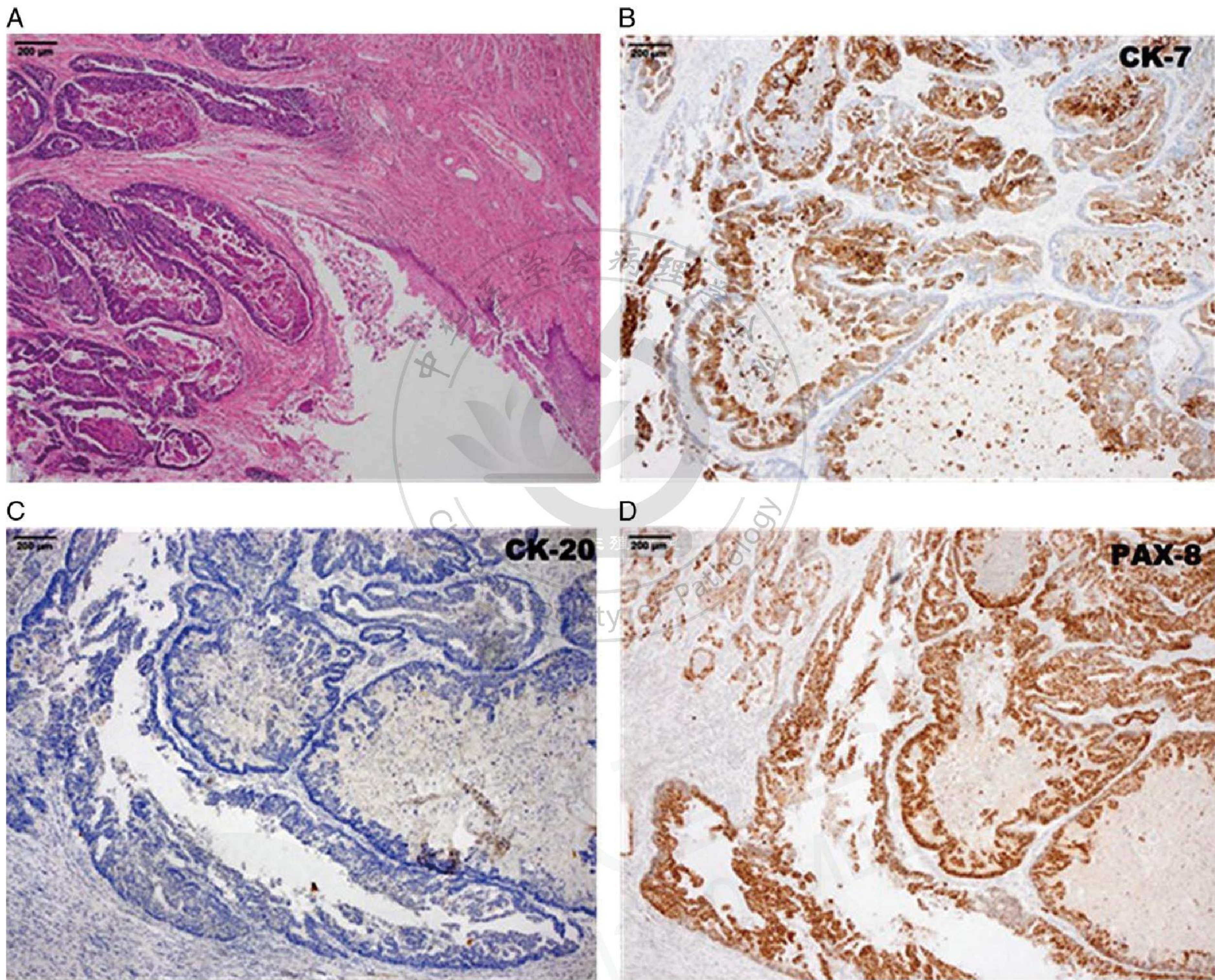


图8. (A) 1例阴道转移性子宫内膜样癌。肿瘤 CK-7 阳性 (B)，CK-20 阴性 (C)，PAX-8 阳性 (D)，证明其子宫内膜起源 (4x)。

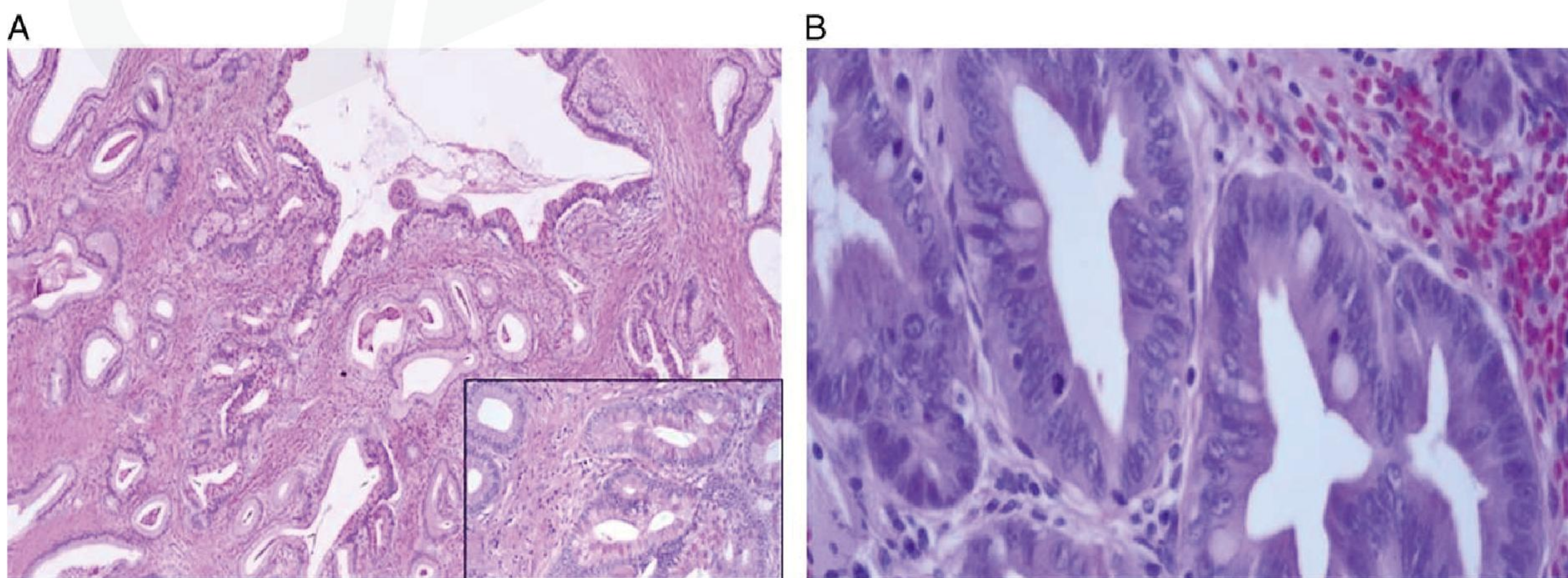


图10.阴道非典型腺病，胃型。(A) 胃型腺体增生，保持小叶结构和一些囊性扩张腺体 (4x)。腺体内衬高柱状黏液上皮，有明显的细胞膜，类似胃型上皮。散在神经内分泌细胞伴颗粒状嗜酸性胞质 (插图)。胃表型通过 Claudin-18、MUC-6 和 HIK1083 的免疫反应证实 (未显示)。(B) 局灶可见核异型性和核分裂活性 (40x)。

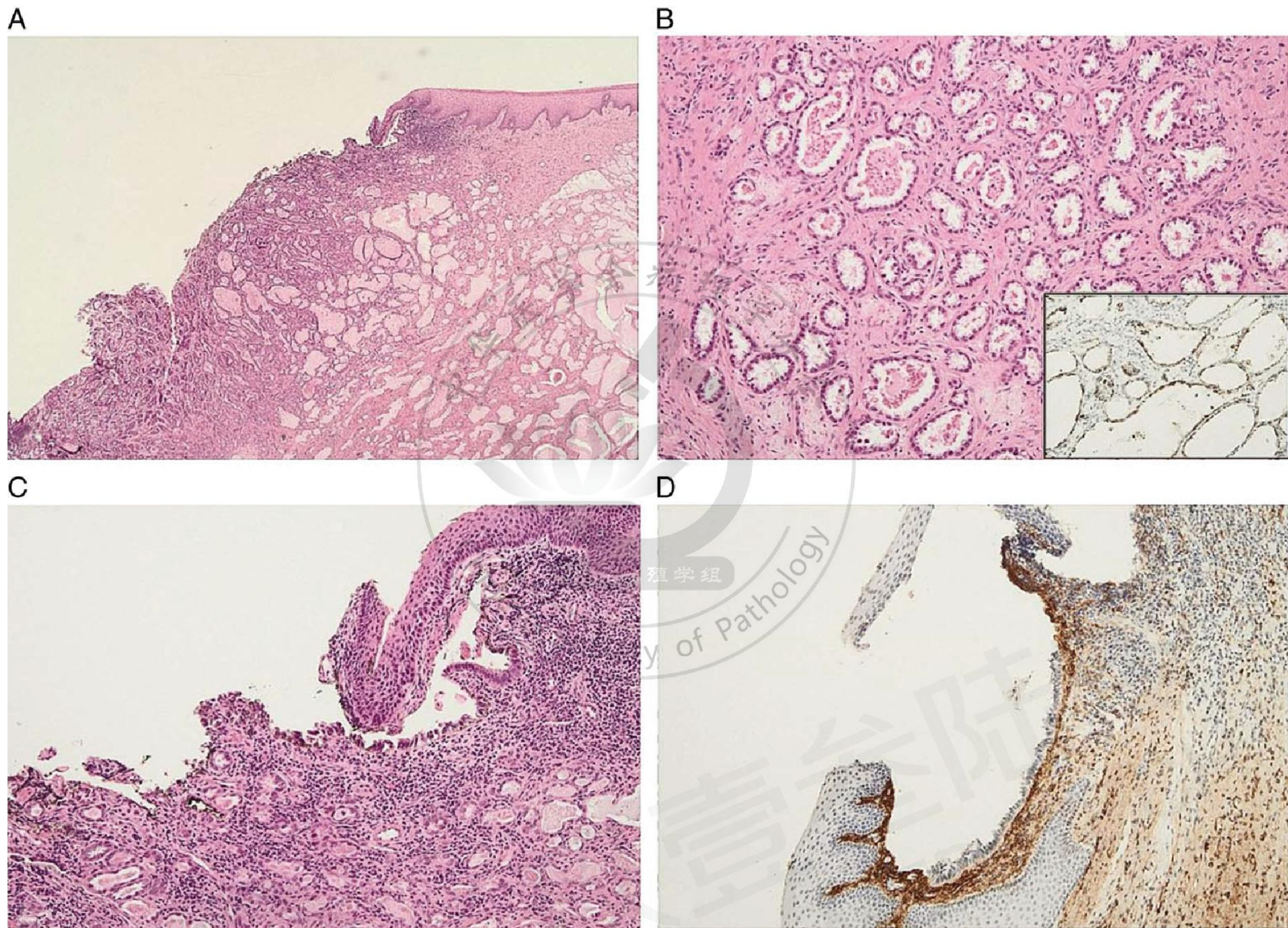


图9.1 例起源于子宫内膜异位症的阴道透明细胞癌。(A) 低倍镜下显示浸润性生长伴被覆阴道上皮溃疡 (4x)。(B) 高倍镜显示肿瘤呈管状囊性生长模式, 间质透明变性, 衬覆透明细胞 (20x)。肿瘤细胞显示 napsinA 颗粒状细胞质阳性 (插图), 证实了诊断。(C) 与恶性肿瘤相邻的子宫内膜异位灶, 显示子宫内膜样间质和含铁血黄素巨噬细胞 (10x)。(D) CD10 免疫组化染色显示子宫内膜异位症 (图 C) (10x)。

与外阴类似, 发生在阴道的罕见恶性肿瘤包括腺样基底细胞癌、恶性黑色素瘤、神经内分泌癌、癌肉瘤和原发性肉瘤^[2]。

结论

我们报道了迄今为止最大的一组外阴和阴道非鳞状细胞恶性肿瘤, 并与现有文献进行了比较。我们的病例有较高的转移性恶性肿瘤发生率, 这也反映了该中心病理的会诊特征。

参考文献

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers

in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394–424.

2. Herrington CS, Kim K-R, McCluggage WG, et al. *WHO Classification of Tumours Female Genital Tumours*, 5th ed. Lyon: IARC; 2020.

3. Stewart BW, Wild CP. *World Cancer Report 2014*. Lyon: IARC; 2014.

4. Adams TS, Cuello MA. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(suppl 2):14–21.

5. Weinberg D, Gomez-Martinez RA. Vulvar cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46:125–35.

6. Canavan TP, Cohen D. Vulvar cancer. *Am Fam Physician* 2002;66:1269–74.

7. Yap JK, Fox R, 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.
8. Finan MA, Barre G. Bartholin's gland carcinoma, malignant melanoma and other rare tumours of the vulva. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17:609–33.
 9. Akdağ Cırık D, Kalyoncu R, Üreyen I, et al. Analysis of nonsquamous vulvar cancer cases: a 21-year experience in a single center. *Turk J Obstet Gynecol* 2014;11:165–9.
 10. Kwon YS, Nam JH, Choi G. Clear cell adenocarcinoma arising in endometriosis of a previous episiotomy site. *Obstet Gynecol* 2008;112(2 Pt 2):475–7.
 11. Wilkinson EJ, Rush DS. Precursor lesions and malignant tumors of the vulva. In: Kurman RJ, Lora HE, Ronnett BM, eds. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract 2019*. Switzerland: Springer; 2019:66–122.
 12. Allbritton JI. Vulvar neoplasms, benign and malignant. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2017;44:339–52.
 13. Rogers LJ, Cuello MA. Cancer of the vulva. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;143(suppl 2):4–13.
 14. Iacoponi S, Rubio P, Garcia E, et al. Prognostic factors of recurrence and survival in vulvar melanoma: subgroup analysis of the VULvar CANcer Study. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1307–12.
 15. Gershenwald J, Scolyer R, Hess K, et al. Melanoma of the skin. In: Amin MB, Edge S, Greene F, Byrd DR, Brookland RK, Washington MK, et al, eds. *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed. New York: Springer; 2017:563–585.
 16. St Claire K, Hoover A, Ashack K, et al. Extramammary Paget disease. *Dermatol Online J* 2019;25:1.
 17. Lelle RJ, Davis KP, Roberts JA. Adenoid cystic carcinoma of the Bartholin's gland: the University of Michigan experience. *Int J Gynecol Cancer* 1994;4:145–9.
 18. Fujimine-Sato A, Toyoshima M, Shigeta S, et al. Eccrine porocarcinoma of the vulva: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep* 2016;10:319.
 19. Val-Bernal JF, Hermana S. Vulvar eccrine porocarcinoma: report of a case and literature review. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58:1611–6.
 20. Shah SS, Adelson M, Mazur MT. Adenocarcinoma in situ arising in vulvar papillary hidradenoma: report of 2 cases. *Int J Gynecol Pathol* 2008;27:453–6.
 21. Vazmitel M, Spagnolo DV, Nemcova J, et al. Hidradenoma papilliferum with a ductal carcinoma in situ component: case report and review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2008;30: 392–4.
 22. Weilburg RD, Miller GV, Von Pohle KC. Paget's disease of the vulva associated with adenocarcinoma developing in a hidradenoma papilliferum. *Am J Obstet Gynecol* 1967;98:294–5.
 23. Bannatyne P, Elliott P, Russell P. Vulvar adenocarcinoma arising in a hidradenoma papilliferum, with rapidly fatal outcome: case report. *Gynecol Oncol* 1989;35:395–8.