

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**HOSPITAL DE CLÍNICAS**  
**DEPARTAMENTO DE TOCOGINECOLOGIA**

**“AS MODALIDADES DE TRATAMENTO DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE VAGINA”**

**CURITIBA**

**MAIO / 2014**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**  
**SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE TOCGINECOLOGIA**

**“AS MODALIDADES DE TRATAMENTO DA NEOPLASIA INTRAEPITELIAL DE VAGINA”**

Monografia de Conclusão do Curso de Especialização em  
Tocoginecologia Avançada- área de concentração- Patologia  
do Trato Genital Inferior e Colposcopia

**Orientadora:** Profa.Dra Rita Maira Zanine

**Pesquisador:** Joanna Seidel de Araujo

**CURITIBA**

**MAIO / 2014**

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>4</b>
<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>5</b>
1.1 OBJETIVO GERAL .....	6
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	6
<b>2. EPIDEMIOLOGIA .....</b>	<b>7</b>
<b>3. FATORES DE RISCO .....</b>	<b>8</b>
3.1 NIVA E RADIOTERAPIA .....	10
<b>4. HISTÓRIA NATURAL .....</b>	<b>11</b>
<b>5. HISTOLOGIA .....</b>	<b>13</b>
<b>6. RASTREIO CITOLÓGICO .....</b>	<b>14</b>
<b>7. COLPOSCOPIA DA VAGINA .....</b>	<b>15</b>
<b>8. TRATAMENTO .....</b>	<b>16</b>
8.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO .....	17
8.1.1 Excisão .....	17
8.1.2 Laser .....	20
8.2 ASPIRAÇÃO CIRÚRGICA CAVITACIONAL POR LASER .....	21
8.3 BRAQUITERAPIA .....	21
8.4 MANEJO COM MEDICAMENTOS .....	23
8.4.1 5- Fluorouracil .....	23
8.4.2 Imiquimode .....	25
8.4.3 Ácido tricloroacético .....	26
<b>CONCLUSÃO .....</b>	<b>28</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>29</b>

## RESUMO

A neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA) é uma doença incomum, representando apenas 0,5% de todas as neoplasias do trato genital. Seu manejo é desafiador devido à localização anatômica da vagina.

As modalidades de tratamento incluem biópsias múltiplas, cirurgia, braquiterapia e manejo com medicamentos. Embora existam vários trabalhos publicados sobre o manejo da NIVA, conclusões sobre o manejo ótimo tem sido baseados estudos retrospectivos de pequeno número de pacientes. Não existe nenhum protocolo nacional ou internacional sobre o manejo de NIVA. O tratamento deve ser individualizado.

A maioria das NIVA regride após o tratamento inicial. Entretanto, algumas recorrem, algumas vezes repetidamente, e raramente progridem para câncer invasivo. A progressão para invasão nos casos de NIVA é significativamente maior que nos casos de pacientes tratados por neoplasia intraepitelial cervical (NIC). A razão para essa diferença é a diferença do comportamento biológico e devido ao follow-up ser menos efetivo no seguimento de VAIN que de NIC.

## 1. INTRODUÇÃO

A neoplasia intraepitelial de vagina (NIVA) é uma condição pré maligna incomum do epitélio vaginal, se comparado com as neoplasias intraepiteliais cervicais (NIC), e tem sido muito mais diagnosticada com a melhora dos métodos de diagnose como a citologia oncótica e a colposcopia.<sup>1,2</sup>

O diagnóstico de NIVA ocorre durante o exame colposcópico, podendo ser detectada em exame citológico após histerectomia por NIC, como rotina de seguimento.<sup>6</sup> A confirmação diagnóstica é histológica, e uma biópsia adequada é essencial tanto para excluir invasão quanto para planejar o manejo apropriado.

A maioria das NIVA regride após o tratamento inicial. Entretanto, algumas recorrem, algumas vezes repetidamente, e raramente progridem para câncer invasivo.

As modalidades de tratamento incluem biópsias múltiplas, cirurgia, braquiterapia e manejo com medicamentos. Os métodos excisionais são mais comumente utilizados, mas o tratamento conservador tem sido adotado.<sup>7</sup>

Independentemente da modalidade de tratamento para NIVA, é essencial um seguimento à longo prazo devido ao risco de recorrência e o potencial de evolução para malignidade.<sup>8,9,10,11,12</sup>

Não existe nenhum protocolo nacional ou internacional sobre o manejo de NIVA, e o tratamento tende a ser individualizado. Vários fatores devem ser considerados: idade e comorbidades da paciente, localização da lesão (especialmente sua proximidade com a bexiga e reto), multifocalidade, envolvimento de cúpula vaginal nas mulheres histerectomizadas, preservação da função sexual e risco de recorrência. A escolha da modalidade de tratamento é influenciada pela experiência e preferência do

médico, preferência da paciente e, em pacientes com lesão recorrente, as modalidades prévias de tratamento.

### 1.1. OBJETIVO GERAL

Descrever as diferentes modalidades de tratamento da neoplasia intraepitelial de vagina.

### 1.2. OBJETIVO ESPECÍFICO

a. Descrever os fatores de risco, o diagnóstico e o manejo da neoplasia intraepitelial de vagina.

b. Relatar as características das principais técnicas utilizadas para a o tratamento da neoplasia intraepitelial de vagina.

## 2. EPIDEMIOLOGIA

A incidência de NIVA é cerca de 0,2 a cada 100.000 mulheres, correspondendo a 0,4% das doenças intraepiteliais do trato genital inferior.<sup>10</sup>

A média de idade das pacientes com diagnóstico de NIVA varia entre 35 e 58 anos, sendo maior que das pacientes com NIC.<sup>11,12,13</sup> A principal explicação para isso é que algumas lesões localizadas na vagina podem se disseminar a partir de lesões do colo.<sup>14</sup> A coexistência de VAIN e NIC ocorre entre 1 e 6%.<sup>15,16</sup>

Embora as lesões do trato genital inferior tenham uma clara relação com o HPV, a ocorrência de NIVA é rara e não é tão comum quanto à NIC, correspondendo a 0,6-1% das NIC.<sup>11</sup> Há uma alta prevalência do HPV de alto risco 16 nos casos de NIVA.<sup>17</sup>

A incidência de NIVA após 10 anos de histerectomia por NIC 3 é de 0,91%.<sup>18</sup>

O risco de transformação maligna de NIVA para carcinoma invasivo de vagina varia entre 9 e 10%<sup>19</sup>. A progressão para invasão nos casos de NIVA é significativamente maior que nos casos de pacientes tratados por NIC – a progressão para câncer de colo ocorre em 0,3% das pacientes com carcinoma in situ tratadas por conização.<sup>20</sup> A razão para essa diferença ocorre devido à diferença do comportamento biológico entre ambas e devido ao follow-up ser menos efetivo no seguimento de NIVA que de NIC.

### 3. FATORES DE RISCO

Há vários fatores associados ao aumento do risco de desenvolvimento de NIVA, dentre eles citam-se: citologia anormal, história de NIC ou câncer de colo, infecção por HPV de alto risco, história de histerectomia, condilomas, idade e baixo nível de educação.<sup>11,21</sup> Os estudos que mostram esses fatores de risco são limitados a uma pequena amostra, por ser uma doença rara.

As mulheres com histerectomia prévia por NIC 3 são as que tem maior risco de desenvolvimento de NIVA, sendo necessário o rastreamento citológico após a histerectomia.<sup>11,22</sup>

A NICs e o câncer de colo estão frequentemente associados com NIVA.<sup>11,23,24</sup> O HPV carcinogênico afeta todo tecido do trato genital inferior, sendo usualmente multifocal, porém a vagina é menos suscetível a agentes carcinogênicos que o colo do útero. Por esse motivo, é incomum o desenvolvimento de NIVA sem a existência concomitante de NIC (a menos que o colo tenha sido retirado cirurgicamente).

É observado que o grau da NIVA aumenta com a severidade da NIC. Por esse motivo, é recomendado que todas as pacientes com NIC ou câncer de colo devem ser submetidas a exame colposcópico de vagina, especialmente pacientes com lesão de alto grau em colo uterino.

A principal etiologia da NIVA é o HPV de alto risco.<sup>15,16</sup> É bem conhecido que o HPV tem um papel importante no desenvolvimento de NIC, mas tem sido realizadas poucas investigações sobre NIVA, e sua epidemiologia ainda não é clara. Apenas poucos estudos mostraram que a infecção pelo HPV é também um fator etiológico de NIVA ou NIV.<sup>25,26,27</sup> Embora as lesões do trato genital inferior tenham uma clara



relação com o HPV, a ocorrência de NIVA é rara e não é tão comum quanto a NIC, correspondendo a 0,6-1% das NIC.<sup>11</sup> O papel do HPV como fator de risco para NIVA ainda é desconhecido. Além disso, alguns outros fatores comportamentais como idade da primeira relação sexual, número de parceiros sexuais, história reprodutiva e tabagismo tem sido associados como fatores de risco para câncer cervical em alguns estudos.<sup>28,29,30</sup> Esses fatores também devem estar envolvidos no desenvolvimento de lesões de vagina, mas isso ainda deve ser confirmado.

O HPV tem sido associado com aumento das taxas de NIVA após radioterapia.<sup>31,32,33</sup> A radioterapia induz à mudanças nas células vaginais afetadas pelo HPV, e à mudanças na resposta celular a novas infecções pelo HPV, tornando esses casos de NIVA distintos daqueles desenvolvidos sem radioterapia prévia.

As mulheres na pós menopausa tem maior risco de desenvolver NIVA , devido ao afinamento do epitélio da vagina após a menopausa, facilitando o ataque de fatores de risco, como o HPV.

A incidência de câncer de vagina varia significativamente de acordo com a raça.<sup>34</sup> Entretanto, a prevalência de seu precursor (NIVA) ainda não foi analisada. É importante examinar o papel dos co-fatores em diferentes populações para identificar se esses fatores são etiológicos ou universais.

LI Hua et al realizaram um estudo caso-controle com o objetivo de detectar fatores de risco para NIVA, com 63 casos de NIVA e 64 controles. Foi aplicado um questionário coletando informações sobre características sócio-demográficas, tabagismo, comorbidades, história sexual e reprodutiva. As mulheres na pós menopausa, com histerectomia prévia, com história de NIC ou câncer de colo tiveram maior chance de desenvolver NIVA. A taxa de infecção pelo HPV foi

significativamente maior nas pacientes com NIVA que nos controles, e foi observado maior risco de NIVA nas pacientes com alta carga viral. A análise multivariada mostrou que infecção por HPV e história de NIC ou câncer de colo são significativas nessas pacientes.<sup>35</sup>

### 3.1 NIVA E RADIOTERAPIA

Cerca de 20% das pacientes submetidas à radioterapia pélvica desenvolvem displasia vaginal.<sup>36,37,38,39</sup>

Há pouco conhecimento a respeito do curso da NIVA, prognóstico, modalidade de tratamento e rastreamento citológico nas pacientes com história prévia de radioterapia.

Ainda não está bem definida a tolerância da vagina à radioterapia, porém é sabido que varia entre 140 a 150 Gy no terço superior da vagina, baseado na experiência do tratamento de carcinoma invasor de vagina.<sup>40,41</sup>

As pacientes com história de radioterapia pélvica tem maior chance de desenvolver NIVA recorrente, são mais refratárias ao tratamento e tem maior chance de progressão para carcinoma invasivo de vagina.

O HPV tem sido associado com aumento das taxas de NIVA após radioterapia.<sup>31,32,33</sup> A radioterapia induz mudanças nas células vaginais afetadas pelo HPV, e mudanças na resposta celular a novas infecções pelo HPV, tornando esses casos de NIVA distintos daqueles desenvolvidos sem radioterapia prévia.

As pacientes submetidas a procedimento cirúrgico após radioterapia tem mais chance de desenvolver fístulas, entretanto, nos casos em que houve falha ao tratamento

conservador ou em situações em que o câncer invasivo não pode ser excluído, a excisão cirúrgica é recomendada.<sup>42</sup>

O tratamento com radioterapia é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças malignas secundárias, frequentemente após um intervalo de tempo de muitos anos. Pacientes com câncer de colo uterino tratadas com radioterapia tem maior risco de desenvolver outras doenças malignas, e esse risco aumenta com o passar dos anos após a radioterapia.<sup>43</sup> O câncer invasor de vagina pode ser um efeito direto da radioterapia.

A quimioterapia a base de platina também tem sido relacionada com o aumento de risco de doenças malignas secundárias, e deve ser investigadas em estudos futuros.<sup>44</sup>

Devido ao longo período de latência entre a radioterapia e o desenvolvimento da displasia de vagina, o rastreamento acaba sendo realizado por ginecologistas gerais ou médicos generalistas, pois ginecologistas oncologistas geralmente não seguem essas pacientes por períodos tão longos. Isso requer um encaminhamento mais precoce possível de casos de NIVA para ginecologista oncologistas, antes que estas sejam persistentes ou progressivas.

#### **4. HISTÓRIA NATURAL**

Apesar das semelhanças entre NIVA, NIC E NIV, seus comportamentos biológicos não são semelhantes.<sup>45</sup>

A NIVA é classificada em NIVA 1, 2 e 3. NIVA 1 representa uma proliferação viral benigna, assim como NIC 1. NIVA 2 apresenta risco intermediário, enquanto NIVA 3 é um verdadeiro precursor de câncer de vagina.

A história natural da NIVA não está claramente definida. O risco da NIVA progredir para carcinoma invasor de vagina parece ser bem menor que o risco de NIC progredir para carcinoma de colo. A maioria das NIVA são assintomáticas, não são clinicamente identificadas e regride espontaneamente sem tratamento. Todas as NIVA tem potencial de progressão, embora a NIVA 3 tenha um potencial maior que a NIVA 1.<sup>46,47</sup> No estudo de Aho et al, 2 de 23 (9%) das mulheres com NIVA que não receberam tratamento durante 3 anos desenvolveram câncer de vagina. No estudo de Dodge et al, 2 de 92 (2%) das mulheres tratadas pro NIVA 1 e 2, subsequentemente desenvolveram câncer de vagina. Entretanto, devido à dificuldade em se detectar NIVA, é impossível excluir a possibilidade de essas mulheres terem NIVA 3 oculta.

Estudos indicam que embora a NIVA pareça regredir em algumas mulheres (Aho et al: 18 de 23 [78%];<sup>47</sup> Petrilli et al: 6 de 12 [50%],<sup>48</sup> ela pode persistir (Aho et al: 3 de 23 [13%]; Petrilli et al: 6 de 12 [50%]) ou eventualmente progredir para câncer invasor (Aho et al: 2 de 23 [9%]; Dodge: 2 de 92 [2%]<sup>46</sup>). As lesões não associadas a NIC ou NIV mostraram uma maior taxa de regressão (91%) que aquelas associadas com NIC ou NIV (67%). Regressão espontânea parece ser mais comum nas mulheres com NIVA 1.<sup>47</sup>

NIVA 3, lesões multifocais, NIVA associada com neoplasia de outras partes do trato anogenital e pacientes imunossuprimidas tem maior chance de recorrência. Lesões múltiplas ou extensas tem maior tendência de recorrência devido à dificuldade de sua total visualização e dificuldade de tratamento de lesões pequenas e focais.

Aho et al reportaram que de todos os casos de NIVA (de qualquer grau), 78% regredem, 13% persistem e 9% progridem para carcinoma invasor de vagina. Esse estudo mostrou que quando a NIVA não está associada a NIC ou NIV, ela tende a regredir espontaneamente em 91% dos casos, em comparação com 67% nos casos em que há a associação, sugerindo um diferente comportamento biológico.<sup>19</sup>

Rome et al reportaram em um estudo com 23 mulheres com NIVA de baixo grau que não houve nenhum caso de progressão para NIVA de alto grau ou câncer invasor em um follow up de 5 anos.<sup>49</sup>

Um estudo retrospectivo de 121 pacientes calculou uma taxa de recorrência de NIVA de 0% após vaginectomia parcial, 38% após ablação com laser e 59% após 5-FU tópico. Multifocalidade é o maior fator de risco para recorrência.<sup>50</sup> As mulheres imunossuprimidas de longa data tem maior risco de recorrência de lesões anogenitais.<sup>51</sup>

## **5. HISTOLOGIA**

A NIVA é definida como um espectro de mudanças intraepiteliais que varia de neoplasias intraepiteliais bem diferenciadas a carcinoma invasor. As alterações intraepiteliais incluem pleomorfismo nuclear, perda de polaridade, mitoses anormais e perda da diferenciação celular.<sup>52</sup>

Microscopicamente, as características da NIVA são semelhantes às características da NIC. A classificação tradicional da NIC também é usada para NIVA. O envolvimento de todo epitélio é denominado NIVA 3, enquanto NIVA 1 e 2 caracterizam a presença de atipias citológicas no terço inferior ou nos dois terços

inferiores do epitélio, respectivamente. Levando em consideração o tratamento e o potencial de transformação maligna, Lopes et al sugeriram que seria mais útil simplificar e utilizar os termos NIVA de baixo grau (NIVA 1 e 2), e alto grau (NIVA 3).<sup>53</sup>

Tem sido demonstrado que o diagnóstico citológico de NIVA 2 é raramente empregado e frequentemente não se correlaciona com o diagnóstico histológico.<sup>54</sup> Por esse motivo, Lopes et al sugeriram que a diferenciação entre NIVA 2 e 3 é desnecessária. NIVA 3 é considerada a verdadeira precursora do câncer.

## **6. RASTREIO CITOLÓGICO**

O método primário de detecção de NIVA é o exame citológico em mulheres assintomáticas. A NIVA deve ser suspeitada em mulheres com neoplasia cervical ou vulvar, condilomatose extensa no trato genital inferior, citologia anormal pós histerectomia, em mulheres que tiveram irradiação pélvica, ou citologia anormal sem lesões cervicais.

A detecção de NIVA em mulheres com colo do útero é usualmente associada a lesão concomitante ou prévia em colo ou vulva.<sup>55</sup>

Atualmente não existe nenhuma evidência de que há algum benefício na coleta de citologia oncótica vaginal após histerectomia por doença benigna.<sup>56</sup>

Existem discussões a respeito de quanto tempo deve ser o seguimento de citologia de cúpula vaginal após histerectomia por NIC, devido ao risco aumentado de desenvolvimento de NIVA primária neste local.

Não há nenhuma evidência sobre a duração ideal do seguimento de NIVA. Como a maioria das NIVA está associada a NIC, a duração do seguimento obedece o follow up da NIC.

## **7. COLPOSCOPIA DA VAGINA**

O exame colposcópico da vagina está indicado em casos de citologia anormal com colposcopia do colo uterino negativa ou na avaliação de citologia anormal em pacientes histerectomizadas por NIC 2 , 3 ou câncer invasor. Outras indicações podem incluir exposição materna ao dietilestilbestrol, após identificação de lesões vaginais à inspeção ou palpação, ou na avaliação de lesões extensas de HPV.<sup>57</sup>

O objetivo da colposcopia vaginal é identificar a presença e a extensão de lesões vaginais pré invasivas e invasivas, bem como selecionar a terapia adequada.

Os locais de biópsia devem ser selecionados no momento da colposcopia. O uso de lugol auxilia na escolha do local a ser biopsiado, especialmente nas lesões multifocais. O epitélio vaginal também deve ser palpado para detectar a presença de áreas endurecidas.

A NIVA geralmente é assintomática e geralmente é identificada após a colposcopia e biópsia para avaliação de citologia anormal.<sup>46</sup> Ocasionalmente, uma alteração na cor no epitélio vaginal pode chamar a atenção do médico para uma área anormal. No entanto, a identificação de NIVA é desafiadora para o colposcopista porque não existem lesões características, como nas NIC. Os achados colposcópicos e histológicos tem menos correlação do que ocorre nas NIC.<sup>58</sup>

A NIVA afeta o terço superior da vagina em 78% a 92,4% dos casos. 50% a 61% das lesões são multifocais.<sup>46,59</sup> As lesões localizadas na parede vaginal anterior ou posterior podem ser encobertas pelo espécuro. As lesões de NIVA podem ser leucoplásicas, eritematosas ou ulceradas.<sup>60</sup> A anormalidade mais comum detectada na colposcopia de paciente com NIVA é o epitélio acetobranco – 84%.<sup>46</sup> Vasos atípicos (14%) e mosaico (2%) são observados menos frequentemente na vagina que no colo.

As alterações atróficas na vagina podem mascarar achados colposcópicos de NIVA. O uso de estrogênio tópico pode reverter essas alterações e permitir uma colposcopia adequada.

Os achados colposcópicos de carcinoma escamoso de vagina são similares aos achados dos outros carcinomas do trato genital inferior. Tumor exofítico, com erosão e ulceração pode estar presente.

Algumas lesões vaginais são semelhantes às lesões produzidas por carcinoma, como úlceras traumáticas e erosões causadas por tampões e pessários, atrofia, alterações após irradiação, endometriose, tecido de granulação e alterações inflamatórias. A biópsia geralmente é necessária para o diagnóstico.

## **8. TRATAMENTO**

Não há nenhuma diretriz nacional ou internacional sobre o manejo da NIVA. O tratamento tende a ser individualizado. Vários fatores devem ser considerados: idade e comorbidades da paciente, localização da lesão (especialmente sua proximidade com a bexiga e reto), multifocalidade, envolvimento da cúpula vaginal nas mulheres



histerectomizadas, preservação da função sexual e risco de recorrência. A escolha da modalidade de tratamento é influenciada pela experiência e preferência do médico, preferência da paciente e, em pacientes com lesão recorrente, as modalidades prévias de tratamento.<sup>50</sup>

Embora existam vários trabalhos publicados sobre o manejo da NIVA, conclusões sobre o manejo ótimo tem sido baseados estudos retrospectivos de pequeno número de pacientes.

O local inacessível de algumas NIVA, após histerectomia ou radioterapia, é uma das causas de falha do tratamento, como demonstrado em exames histopatológicos de peças de vaginectomia superior.

Devido à fina espessura do epitélio vaginal (5 a 7mm) e sua proximidade com a uretra, bexiga, fundo de saco e reto, procedimentos cirúrgicos e radioterapia podem causar morbidade.

## 8.1 TRATAMENTO CIRÚRGICO

### 8.1.1 Excisão

As taxas de sucesso após excisão cirúrgica de NIVA variam entre 66 e 83%.<sup>49,</sup>

61,62

As lesões pequenas e localizadas podem ser suficientemente tratadas com biópsia excisional como tratamento primário, mas deve-se ter cuidado para que a

paciente tenha um seguimento adequado porque outras lesões são frequentemente detectadas após a excisão primária.<sup>53</sup>

A vaginectomia pode ser parcial ou total, dependendo da remoção da mucosa vaginal. A vaginectomia superior é o tratamento de escolha para NIVA 3 unifocal envolvendo a cúpula vaginal após histerectomia, com taxa de cura de 80%.<sup>63</sup> Possui uma baixa taxa de recorrência (12%) e pode diagnosticar malignidade oculta em 28% dos casos.

Há poucos estudos comparando a vaginectomia para tratamento de NIVA com outras modalidades de tratamento. Tanto a excisão convencional com bisturi a frio como a eletrocirúrgica podem ser utilizadas.

Na eletrocirurgia para vaginectomia parcial, é realizada com um injeção de anestésico local na submucosa para criar um espaço e separar a mucosa vaginal da bexiga e do reto. A ressecção do terço superior da vagina é então realizada usando o eletrocautério.<sup>64</sup> Ao se utilizar o eletrocautério devem ser tomadas precauções com a profundidade a ser retirada para evitar lesões às estruturas anatômicas adjacentes.

Warthon et al sugeriram que se houver suspeita de invasão ou se a paciente tiver mais de 40 anos, o tratamento de escolha é vaginectomia superior.<sup>65</sup> Ela também é utilizada quando há uma grande diferença entre o resultado da citologia e o exame colposcópico da vagina.<sup>66</sup>

A vaginectomia total é um procedimento com complicações significativas, como fístulas vesicovaginais e retovaginais. Não é o tratamento ideal para mulheres sexualmente ativas devido ao seu impacto psicosexual. Os casos devem ser individualizados.

Embora, em teoria, a excisão cirúrgica deveria efetivamente eliminar a NIVA, em alguns casos, mesmo a vaginectomia de terço superior não é infalível, já que foram encontrados casos de desenvolvimento de câncer invasivo em pacientes submetidas a vaginectomia duas vezes. Isso acontece porque o câncer invasivo pode se desenvolver em áreas de NIVA isoladas da cavidade vaginal, causadas por iatrogênese na coaptação da vagina.

Devido à possibilidade do câncer de vagina se desenvolver em locais não visíveis de focos de VAIN, deve ser levada em consideração a possibilidade de manter a cúpula vaginal aberta na histerectomia de pacientes com NIC, para evitar que esses focos sejam encobertos.

A colpectomia parcial para tratamento de NIVA persistente após histerectomia por NIC em 12 pacientes mostrou nenhuma recorrência em 10 pacientes (83%) em 55 meses. Ocorreu 1 caso de câncer de vagina, tratado subsequentemente com radioterapia e exenteração pélvica. Somente a mucosa vaginal necessita ser excisada, e não parece haver nenhum benefício na recorrência ou risco de câncer quando usada uma técnica mais radical, incluindo dissecação de fáscia ou músculo.<sup>62</sup>

Woodman et al analisaram várias modalidades de tratamento para NIVA após histerectomia por NIC em 23 pacientes mostrou follow up livre de doença em 43% nas pacientes tratadas com ablação por laser e de 50% nas pacientes tratadas com excisão local.<sup>67</sup> A excisão cirúrgica permite análise histológica de toda peça e o status das margens. Entretanto, pode afetar a função sexual pelo encurtamento da vagina.

É importante realizar colposcopia pré operatória para identificar a extensão da NIVA, para ter certeza da excisão adequada e evitar doença residual na cúpula.

### 8.1.2 Laser

Quando não existe suspeita de invasão, o tratamento de NIVA pode ser realizado com vaporização à laser do epitélio. Esse tratamento é aceito somente quando a lesão é totalmente visualizada e as áreas mais representativas foram biopsiadas.<sup>68,69</sup>

O laser é usado tanto como um método ablativo como de excisão. A excisão por laser gera uma peça para diagnóstico histológico e tem uma maior taxa de cura que a vaporização por laser no manejo de NIV.<sup>70</sup> Não foi encontrado nenhum estudo comparando a excisão por laser versus ablação ou outras modalidades no tratamento de NIVA. Um pequeno número de relatos de casos mostrou taxa de sucesso de tratamento com ablação por laser entre 69 e 87,5%, com nenhuma evidência de câncer no follow up.<sup>49,71</sup> As taxas de recorrência após ablação com laser variam entre 32 e 33%.<sup>50,63</sup>

A destruição epitelial numa profundidade de 1,5mm, incluindo a zona de necrose, parece ser suficiente para destruir o epitélio contendo NIVA, sem danificar as estruturas inferiores.<sup>72</sup> Os fatores de risco para recorrência após vaporização por laser são: idade inferior a 48 anos e envolvimento da cúpula vaginal.<sup>73</sup> A ablação com laser de CO<sub>2</sub> é permitida no tratamento das recidivas de NIVA, com mínimo impacto psicológico e nas funções sexuais, já que o tecido e as estruturas são conservadas.<sup>74</sup>

O tratamento com laser minimiza o comprometimento da função sexual, sendo uma boa opção para tratamento de NIVA em mulheres jovens com lesões multifocais, e para aquelas mulheres que se recusam a realizar cirurgia. Também pode ser usado no tratamento de lesões multifocais repetidas ou recorrentes, ao contrário do que ocorre no manejo das NIC. Entretanto, essa técnica não é adequada no manejo de doença vaginal com acometimento de fórnices e cúpula, devido ao acesso limitado e ao risco de dano às

estruturas adjacentes, além de não fornecer espécime histológico para comprovar a destruição completa e excluir invasão oculta.

Diakomanolis et al compararam a efetividade do tratamento com laser e a vaginectomia no tratamento de NIVA. A habilidade do cirurgião é um fator importante a ser considerado no sucesso do tratamento com laser. O autor recomenda que a vaginectomia superior seja realizada nos casos de envolvimento da cúpula vaginal, enquanto a ablação com laser é útil em casos de lesões extensas, multifocais.<sup>75</sup>

## 8.2 ASPIRAÇÃO CIRÚRGICA CAVITACIONAL POR ULTRASSOM

A aspiração cirúrgica cavitacional por ultrassom (ACCU) no tratamento de NIVA permite remoção seletiva de tecido, preservando o tecido sadio. Um estudo retrospectivo de 92 mulheres submetidas a esse tratamento mostrou taxa de recorrência de 20% em um follow up médio de 4,5 anos. Não houve nenhum caso de câncer.<sup>76</sup> Outro estudo com 46 casos mostrou taxa de cura de 74% em follow up de 33 meses, com nenhum caso documentado de câncer.<sup>77</sup> Um estudo controlado randomizado comparando ACCU com ablação por laser para tratamento de NIV e NIVA mostrou taxas de recorrência semelhantes de 25% em 12 meses de follow up, com menor dor pós operatória no uso de ACCU, especialmente menor dor em pacientes com NIVA se comparadas com pacientes com NIV. Não houve casos que progrediram para câncer.<sup>78</sup>

## 7.3 BRAQUITERAPIA

A braquiterapia é uma radioterapia interna onde a fonte de radiação é colocada perto da área envolvida e regula a dose de radiação necessária. A braquiterapia com

média dose é tratamento de primeira linha para tratamento de NIVA 3 em um centro de câncer do Reino Unido. Em estudo neste local, com 22 pacientes, foi utilizada braquiterapia de média dose (48Gy) e as mulheres foram seguidas por 20 anos (média de 77 meses). Houve toxicidade aceitável e apenas 3 casos de recorrência, embora 2 casos tenham sido de câncer de vagina.<sup>79</sup> Esse estudo não citou a função sexual, que é largamente alterada pela radioterapia quando usada no tratamento de câncer de colo.

Woodman et al mostraram que a braquiterapia é um tratamento efetivo para NIVA pós histerectomia por NIC, com todas as mulheres livres de doença por 26 meses.<sup>80</sup>

Não tem sido realizada braquiterapia por longos períodos devido ao uso da mesma em alta dose. Um estudo de Ogino et al analisou 6 mulheres com NIVA 3 tratadas com alta dose de braquiterapia, num seguimento de 90 meses, e recomendou o mesmo procedimento como um substituto à vaginectomia total.<sup>81</sup>

Um recente estudo envolvendo 28 pacientes com NIVA 3 submetidas a braquiterapia de baixa dose mostrou taxa de cura de 93% durante um período de 25 anos, com apenas uma recidiva.<sup>82</sup>

A radioterapia tem impacto na função sexual e pode desenvolver neoplasia maligna de vagina, além de limitar qualquer intervenção cirúrgica ou mesmo nova radioterapia futura no caso de recorrências, devido à cicatriz causada por danos aos vasos e ao tecido conjuntivo. A radioterapia não deve ser recomendada com primeira opção para tratamento de NIVA de alto grau, mas deve ser considerada nos casos resistentes ao tratamento convencional.

## 8.4 MANEJO COM MEDICAMENTOS

Os agentes tópicos tem ganhado importância como tratamento conservador, com fácil aplicação, podendo ser realizado fora de ambiente hospitalar, sem necessidade de anestesia.

### 8.4.1 5-fluorouracil

O agente citotóxico 5- fluorouracil (5-FU) é bastante usado na forma tópica para tratamento de NIVA. Esse regime cura de 81 a 86% das pacientes.<sup>83,84,85,86</sup> Vários estudos mostraram 85% de remissões a curto prazo com o uso isolado de 5-FU.<sup>87</sup>

5-FU parece ser uma boa escolha terapêutica nos casos de NIVA, já que possui efetividade adequada, mínimos efeitos colaterais, baixo custo, e não danifica estruturas nervosas, não necessitando de anestesia.

A maioria dos protocolos recomenda o uso de 5-FU a 5%. O regime de tratamento mais comumente usado consiste em uma aplicação intravaginal de 2g de 5-FU a 5% durante 5 a 7 noites consecutivas. Uma fina camada de óxido de zinco pode ser aplicada no intróito vaginal antes da inserção de 5-FU a fim de proteger a área de irritação e ulceração. O uso de tampão vaginal não parece proteger a vulva e pode reduzir a efetividade do 5-FU. A paciente deve ser reavaliada 12 semanas após o início do tratamento. Se a paciente ainda tiver doença, 5-FU 5% pode ser repetido uma vez por semana durante 10 semanas, ou a paciente pode ser tratada com laser.

Os efeitos colaterais do 5-FU variam de mínimos a severos. Em alguns casos, o tratamento precisa ser interrompido devido à severidade dos efeitos colaterais, que na maioria das vezes são queimação vaginal e dispareunia.

5-FU é uma droga que deve ser usada com cuidado devido aos efeitos colaterais. Adenose de vagina pode ocorrer de 1 a 5% das pacientes tratadas com 5 FU.<sup>88</sup> É descrito que 5 FU pode ser teratogênico.<sup>89</sup>

Devido ao potencial de efeitos adversos causados pelo uso do 5-FU, ele deve ser restrito a casos de lesões extensas e multifocais, de alto grau, que não podem ser tratadas com outro método com menor potencial de morbidade.

Woodruff et al foram os primeiros a relatar o uso de 5-FU para o tratamento de doença pré invasiva de vagina, notando sucesso no tratamento em 8 de 9 pacientes tratadas.<sup>90</sup> Vários autores indicam taxa de cura variando entre 80 a 85%.

Um estudo envolvendo 30 mulheres tratadas com 5-FU com seguimento de 2 anos teve 1 caso de progressão para invasão. O medicamento foi efetivo, com mínimos efeitos adversos, e seu uso pode ser indicado para tratamento de lesões multifocais de NIVA de alto grau.<sup>91</sup>

Caglar et al reportaram taxa de sucesso de quase 100% em 25 mulheres tratadas com 5-FU num follow up médio de 3 a 48 meses. Foram reportados poucos efeitos colaterais após a aplicação do 5-FU, porém queimação vaginal, dispareunia, úlceras e secreção vaginal anormal são comuns e podem limitar a aceitação da paciente.<sup>92</sup>

Há um relato de 3 casos de pacientes que desenvolveram adenose vaginal sem exposição ao dietilestilbestrol após aplicação de 5-FU para tratamento de NIVA de baixo grau.<sup>93</sup>

Há um relato de adenose vaginal e adenocarcinoma de vagina após aplicação de 5-FU e laser de CO2 para tratamento de NIVA 3 após histerectomia.<sup>94</sup> Úlceras epiteliais vaginais crônicas são relatadas em 8% das mulheres que usaram 5-FU por



mais de 10 semanas. Essas úlceras necessitam de excisão e sutura primária.<sup>95</sup> A queimação e as escoriações podem ser evitadas fazendo pausa de 1 semana durante o tratamento, restabelecendo-o após. 5-FU não parece afetar a função sexual. A dose recomendada é 2g uma vez na semana por 10 a 12 semanas.<sup>96</sup>

Foi realizado um estudo no Hospital Luis Castelazo Ayala (México) envolvendo 30 pacientes com diagnóstico histológico de NIVA, com idade média de 54 anos. As pacientes receberam tratamento com 1,5g de 5-FU, dose semanal, por 10 semanas. Todas foram seguidas por no mínimo 1 ano, com citologia oncológica e colposcopia, bem como biópsia, quando indicada. 93% das pacientes com NIVA tinham neoplasia escamosa anogenital associada, incluindo 5 com carcinoma cervical invasor e 23 com NIC. 77% das pacientes tiveram remissão com ciclo único de 5 FU. 10% tiveram remissão após 2 tratamentos; 10% tiveram NIVA 3 recorrente e 3% progrediram para carcinoma invasor de vagina. O tratamento foi bem tolerado.<sup>97</sup>

Um estudo sobre sequelas a longo prazo após uso de 5-FU realizado por Krebs e Helmkamp mostrou que 4 de 25 mulheres desenvolveram mucosite química 2 a 4 semanas após a terapia e 11,4% tiveram úlceras agudas. 5,7% das mulheres tratadas desenvolveram úlceras crônicas (duração de mais de 6 meses), e esse número aumentou se o uso profilático do creme foi continuado. A maioria das pacientes que desenvolveu as úlceras eram sintomáticas, com queixa de secreção vaginal serosanguinolenta pós coital ou sangramento irregular. Apenas 50% dessas úlceras regrediram sem tratamento. Também foi reportado o desenvolvimento de adenose vaginal pós tratamento.<sup>98</sup>

#### 8.4.2 Imiquimode

O imiquimode é um imunomodulador local que estimula a atividade das células imunes, que secretam citocinas, células de Langerhans, células natural killers, macrófagos e linfócitos B.<sup>15,16</sup>

As diferentes áreas do trato genital inferior variam em sua resposta e tolerância ao imiquimode. O tratamento apropriado para um local não é necessariamente apropriado para outro local.

As vantagens do tratamento da NIVA com imiquimode 5% creme são sua simplicidade de uso, sua alta efetividade em curto tempo de tratamento, sua relativa falta de associação com efeitos adversos e a alta taxa de cura.

Os efeitos adversos incluem queimação e dor, mas efeitos sistêmicos são raros.

Buck e Guth reportaram 42 pacientes que usaram imiquimode 5% uma vez na semana por 3 semanas. Foi um tratamento efetivo e bem tolerado para tratamento de NIVA de baixo grau.<sup>99</sup>

#### 8.4.3 Ácido tricloroacético

O ácido tricloroacético (ATA) é efetivo na infecção pelo HPV envolvendo o colo do útero, sem promover alterações discarióticas. Apenas 1 estudo reportou a efetividade de ATA 50% no tratamento de NIVA. Nesse estudo, a aplicação semanal de ATA, entre 1 e 4 semanas mostrou ser um agente potente na remissão de NIVA de baixo grau em todas as pacientes. O efeito colateral foi mínima queimação vaginal.<sup>100</sup>

Um grupo de 28 pacientes histerectomizadas com graus variados de NIVA foram tratadas com ATA 50% semanal durante 1 a 4 semanas. A taxa geral de remissão

foi de 71%. Todas as pacientes com NIVA 1 tiveram remissão, enquanto apenas 53% das pacientes com NIVA 2 e 3 tiveram remissão. A severidade da NIVA foi o único fator preditor significativo de persistência/recorrência.<sup>101</sup>

## CONCLUSÃO

O manejo da NIVA é desafiador devido à localização anatômica da vagina.

Embora a vaginectomia e a radioterapia tenham uma alta taxa de cura, esses tratamentos não são usualmente oferecidos como primeira escolha devido às suas limitações e complicações. Essas modalidades ainda tem um papel em mulheres mais velhas com alto risco de invasão e doença multifocal, devendo ser levado em conta a qualidade de vida e o bem estar psicosexual.

Os procedimentos conservadores como ablação com laser e terapias tópicas (imiquimode 5% e 5-FU) são úteis, em particular, como primeiro passo no tratamento de lesões multifocais, já que preservam o comprimento e a função da vagina.

A ablação com laser e a excisão cirúrgica possuem taxas de cura semelhantes, mas a ablação com laser é mais útil em lesões multifocais de alto grau, onde a profundidade pode ser controlada. A ablação deve ser evitada em casos de doença na cúpula vaginal devido ao risco de tratamento inadequado e de falha ao identificar e tratar lesões invasoras na linha de sutura. Entretanto, pode ser útil no caso de lesões recorrentes após de afastar malignidade. Por outro lado, excisão cirúrgica local pode ser usada como primeira linha de tratamento, ou como tratamento subsequente em todos os graus de NIVA, especialmente quando há envolvimento de cúpula vaginal. Este método fornece uma amostra histológica que pode excluir invasão.

Os fatores de risco para a doença são citologia anormal, história de NIC ou câncer de colo, infecção por HPV de alto risco, história de histerectomia, condilomas, idade e baixo nível de educação, sendo que os principais métodos diagnósticos são a citologia, a colposcopia e a biópsia local.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Audet-Lapointe P, Body G, Vauclair R, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990;36:232-9.
2. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363-9.
3. Woodman CB, Jordan JA, Wade-Evans T. The management of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:707-11.
4. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: Risk factors for persistence, recurrence and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:93-9.
5. Hernandez-Linares W, Putchawala A, Nolan JF, et al. Carcinoma in situ of the vagina: Past and present management. *Obstet Gynecol* 1980;56:356-60.
6. Benedet JL, Sanders BH. Carcinoma in situ of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:695-700.
7. Lenehan PM, Meffe F, Lickrish GM. Vaginal intraepithelial neoplasia: Biologic aspects and management. *Obstet Gynecol* 1986;68:333-7.
8. Woodman CB, Mould JJ, Jordan JA. Radiotherapy in the management of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:976-9.
9. Jobson VW, Homesley HD. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with the carbon dioxide laser. *Obstet Gynecol* 1983;63:90-3.
10. Cramer DW, Cutler SJ. Incidence and histopathology of malignancies of the female genital organs in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 1974;118:443-60.
11. González Bosquet E, Torres A, Busquets M, et al. Prognostic factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 43-45.

12. Indermaur MD, Martino MA, Fiorica J, et al. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 580-581.
13. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 363-369.
14. Hesselink AT, Berkhof J, Heideman DA, et al. High-risk human papillomavirus DNA load in a population-based cervical screening cohort in relation to the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer. *Int J Cancer* 2009; 124: 381-386.
15. Yang Y, Gao YL, Yu AJ, et al. Clinical analysis of 13 cases with vaginal intraepithelial neoplasia [in Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2010;45:197Y200.
16. Li H, Geng L, Guo YL, et al. Analysis of diagnosis and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia and correlation to cervical intraepithelial neoplasia [in Chinese]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2009;44:171Y4.
17. Van Beurden M, Ten Kate FW, Tjong-A-Hung SP, et al. Human papillomavirus DNA in multicentric vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Pathol* 1998;17:12-6.
18. Gemmell J, Holmes DM, Duncan ID. How frequently need vaginal smears be taken after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97: 58Y61.
19. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, et al. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991;68:195Y7.
20. Coppleson M, Atkinson KH, Dalrymple JC. Cervical squamous and glandular intraepithelial neoplasia. In: Coppleson M, editor. *Gynecologic oncology*. 2nd ed. Edinburgh: *Churchill Livingstone*, 1992:594.
21. Frega A, French D, Piazzè J, Cerekja A, et al. Prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia in previously hysterectomized women by high-risk HPV DNA detection. *Cancer Lett* 2007; 249: 235-241.
22. Murta EF, Neves Junior MA, Sempionato LR, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 272: 261-264.

23. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 93-99.
24. Yalcin OT, Rutherford TJ, Chambers SK, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 106: 64-68.
25. Barzon L, Pizzighella S, Corti L, Mengoli C, et al. Vaginal dysplastic lesions in women with hysterectomy and receiving radiotherapy are linked to high-risk human papillomavirus. *J Med Virol* 2002; 67: 401-405.
26. Srodon M, Stoler MH, Baber GB, et al. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1513-1518.
27. Sugase M, Matsukura T. Distinct manifestations of human papillomaviruses in the vagina. *Int J Cancer* 1997; 72: 412-415.
28. Plummer M, Herrero R, Franceschi S, Meijer CJ, Snijders P, et al. IARC Multi-centre Cervical Cancer Study Group. Smoking and cervical cancer: pooled analysis of the IARC multi-centric case-control study. *Cancer Causes Control* 2003; 14: 805-814.
29. Louie KS, de Sanjose S, Diaz M, et al. Early age at first sexual intercourse and early pregnancy are risk factors for cervical cancer in developing countries. *Br J Cancer* 2009; 100: 1191-1197.
30. Castellsagué X, Muñoz N. Chapter 3: Cofactors in human papillomavirus carcinogenesis—role of parity, oral contraceptives, and tobacco smoking. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003; 31: 20-28.
31. Fujimura M, Ostrow RS, Okagaki T. Implication of human papillomavirus in postirradiation dysplasia. *Cancer* 1991;68(10):2181-5.
32. Barzon L, et al. Vaginal dysplastic lesions in women with hysterectomy and receiving radiotherapy are linked to high-risk human papillomavirus. *J Med Virol* 2002;67(3):401-5.
33. Frega A, et al. Prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia in previously hysterectomized women by high-risk HPV DNA detection. *Cancer Lett* 2007;249(2):235-41.

34. Wu X, Matanoski G, Chen VW, et al. Descriptive epidemiology of vaginal cancer incidence and survival by race, ethnicity, and age in the United States. *Cancer* 2008; 113: 2873-2882.
35. Hua LI, Yan-li GUO, Jing-xu ZHANG, et al. Risk factor for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Chinese Medical Journal* 2012; 125: 1219-23.
36. Patten Jr SF, et al. Postirradiation dysplasia of uterine cervix and vagina: an analytical study of the cells. *Cancer* 1963;16:173–82.
37. Wentz WB, Reagan JW. Clinical significance of postirradiation dysplasia of the uterine cervix. *Am J Obstet Gynecol* 1970;106(6):812–7.
38. Choo YC, Anderson DG. Neoplasms of the vagina following cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1982;14(1):125–32.
39. Geelhoed GW, et al. Carcinoma in situ of the vagina following treatment for carcinoma of the cervix: a distinctive clinical entity. *Am J Obstet Gynecol* 1976;124 (5):510–6.
40. Hintz BL, et al. Radiation tolerance of the vaginal mucosa. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1980;6(6):711–6.
41. Au SP, Grigsby PW. The irradiation tolerance dose of the proximal vagina. *Radiother Oncol* 2003;67(1):77–85.
42. Cardenes HR, Schilder JM, Roth LM. Vagina. In: Barakat RR, editor. 5th ed. *Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins*; 2009.
43. Boice Jr JD, et al. Second cancers following radiation treatment for cervical cancer.  
An international collaboration among cancer registries. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(5):955–75.
44. Travis LB, et al. Risk of leukemia after platinum-based chemotherapy for ovarian cancer. *N Engl J Med* 1999;340(5):351–7
45. Jenkins D. The pathology of lower genital tract premalignancy. *Clinical practice of Gynecology* 1990;2:51-85



46. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363-369.
47. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, et al. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991;68:191-197.
48. Mao CC, Chao KC, Lian YC, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: diagnosis and management. *Chin Med J (Taipei)* 1990;46:35-42.
49. Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: a series of 132 cases with long-term followup. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:382Y90.
50. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, et al. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363Y9.
51. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: Risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(1 Pt 1):93Y9.
52. Ferenczy A, Wright TC. Anatomy and histology of the cervix. In: Kurman RJ (ed). Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, ed 4. *New York: Springer-Verlag*, 1994, p 185.
53. Townsend DE. Intraepithelial neoplasia of the vagina. In: Coppleson M (ed). Gynecologic Oncology. *Edinburgh: Churchill Livingstone*, 1992, pp 493-499.
54. Sherman ME, Paull G. Reproducibility of pathologic diagnosis and correlation of smears and biopsies. *Acta Cytol* 1993;37:699-704.
55. Sirovich BE, Welch HG. Cervical cancer screening amounh women without a cervix. *J Am Med Assoc* 2004;291:2990-2993.
56. Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, et al. Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature. *BJOG* 2006;113:1354Y65.
57. Davis GD. Colposcopic examination of the vagina. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1993;20:217-229.
58. Julian TM, O'Connell BJ, Gosewehr JA. Indications, techniques, and advantages of partial laser vaginectomy.
59. Audet-Lapointe P, Body G, Vauclair R, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynec Oncol* 1990;36:232-239.

60. Rhodes-Morris HE. Treatment of vulvar intraepithelial neoplasia and vaginal intraepithelial neoplasia. *Clin Consult Obstet Gynecol* 1994;6:44-53.
61. Cheng D, Ng TY, Ngan HY, et al. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:648Y52.
62. Curtis P, Shepherd JH, Lowe DG, et al. The role of partial colpectomy in the management of persistent vaginal neoplasia after primary treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99:587Y9.
63. Diakomanolis E, Rodolakis A, Boulgaris Z, et al. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser ablation and upper vaginectomy. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54:17Y20.
64. Fanning J, Manahan KJ, McLean SA. Loop electrosurgical excision procedure for partial upper vaginectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1382Y5.
65. Wharton JT, Tortorelo-Luna G, Linares AC, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia and vaginal cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1996;23:325-345.
66. Ramirez PE, Valente PT. Paradoxical glandular cells in vaginal cuff cytology: metaplasia versus neoplasia. *Acta Cytol* 1995;39:1980.
67. Woodman CB, Jordan JA, Wade-Evans T. The management of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:707Y11.
68. Woodman CB, Jordan JA, Wade-Evans T. The management of VAIN after hysterectomy. *Br J Obstet Gynecol* 1984; 91:707-711.
69. Curtin JP, Twiggs LB, Julian TM. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with the carbon dioxide laser. *J Reprod Med* 1985; 30:942-944.
70. Sideri M, Spinaci L, Spolti N, Schettino F. Evaluation of CO2 laser excision or vaporization for the treatment of vulvar intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1999;75: 277Y81.
71. Sopracordevole F, Parin A, Scarabelli C. Laser surgery in the conservative management of vaginal intraepithelial neoplasms. *Minerva Gynecol.* 1998; 50: 507-12.
72. Benedet JL, Wilson PS, Maticic JP. Epidermal thickness measurements in vaginal intraepithelial neoplasia. A basis for optimal CO2 laser vaporization. *J ReprodMed* 1992;37:809Y12.

73. Kim HS, Park NH, Park IA, et al. Risk factors for recurrence of vaginal intraepithelial neoplasia in the vaginal vault after laser vaporization. *Lasers Surg Med* 2009;41:196Y202.
74. Campagnutta E, Parin A, De Piero G, et al. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) with the carbon dioxide laser. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999;26:127Y30.
75. Diakomanolis E, Rodolakis A, Sakellaropoulos G, et al. Conservative management of vaginal intraepithelial neoplasia by carbon dioxide laser. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1996; 17: 389-392.
76. Matsuo K, Chi DS, Walker LD, et al. Ultrasonic surgical aspiration for vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2009;105:71Y3.
77. Robinson JB, Sun CC, Bodurka-Bevers D, et al. Cavitation ultrasonic surgical aspiration for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2000;78:235Y41.
78. von Gruenigen VE, Gibbons HE, Gibbins K, et al. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 109:942Y7.
79. Graham K, Wright K, Cadwallader B, et al. 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VaIN3. *Gynecol Oncol* 2007;106:105Y11.
80. Woodman CB, Mould JJ, Jordan JA. Radiotherapy in the management of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:976Y9.
81. Ogino I, Kitamura T, Okajima H, et al. High-dose-rate intracavitary brachytherapy in the management of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:881Y7.
82. Blanchard P, Monnier L, Dumas I, et al. Low-dose-rate definitive brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Oncologist* 2011; 16:182Y8.
83. Petrilli ES, Townsend DE, Morrow CP, et al. Vaginal intraepithelial neoplasia: Biologic aspects and treatment with topical 5-fluorouracil and the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol*. 1980; 138: 321-8.
84. Strokes JM, Sworn NJ, Howthorne JHR. A new regimen for the treatment of vaginal carcinoma in situ using 5-fluorouracil. Case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1980; 87: 920-1.

85. Kirwan P, Naftalin N. Topical 5-fluorouracil in the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 92: 287-91.
86. Gonzalez-Sanchez JL, Chavez-Brambila J, Menendez-Velasquez J. Vaginal intraepithelial neoplasia. Diagnosis and management. *Ginec Obstet Mex.* 1993; 61: 219-22.
87. Sillman FH, Sedlis A, Boyce J. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol Snrv* 1985;40:290-220.
88. Dungar CF, Wilkinson EJ. Vaginal columnar cell metaplasia. An acquired adenosis associated with 5-fluorouracil therapy. *J Reprod Med.* 1995; 40: 361-6.
89. Stephens JD, Golbus MS, Miller TR, et al. Multiple congenital anomalies in a fetus exposed to 5-fluorouracil during the first trimester. *Am J Obstet Gynecol.* 1980; 137: 747-9.
90. Krebs HB. Treatment of VAIN with laser and topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol.* 1989; 73: 657-660.
91. Gonzalez Sanchez JL, Flores Murrieta G, Chavez Brambila J, et al. Topical 5-fluorouracil for treatment of vaginal intraepithelial neoplasms [in Spanish]. *Ginecol Obstet Mex* 2002;70:244Y7.
92. Caglar H, Hertzog RW, Hreshchyshyn MM. Topical 5-fluorouracil treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1981;58:580Y3.
93. Georgiev D, Karag'ozov I, VeleV M, et al. Three cases of vaginal adenosis after topical 5-fluorouracil therapy for vaginal HPV-associated lesions [in Bulgarian]. *Akush Ginekol (Sofia)* 2006;45:59Y61.
94. Paczos TA, Ackers S, Odunsi K, et al. Primary vaginal adenocarcinoma arising in vaginal adenosis after CO2 laser vaporization and 5-fluorouracil therapy. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:193Y6.
95. Krebs HB, Helmkamp BF. Chronic ulcerations following topical therapy with 5-fluorouracil for vaginal human papillomavirus-associated lesions. *Obstet Gynecol* 1991;78: 205Y8.
96. Kirwan P, Naftalin NJ. Topical 5-fluorouracil in the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:287Y91.
97. Gonzales-Sanches JL, Flores-Murrieta G, Deolarte-Melgarejo JM, et al. Effectiveness of 5-fluorouracil in the treatment of vaginal intraepithelial

- neoplasia in a mexican population. *Journal of lower genital tract disease* 1998; 4: 221-224.
98. Peters WA, Kumar NB, Morley GW. Microinvasive carcinoma of the vagina: a distinct clinical entity? *Am J Obstet Gynecol.* 1985; 153: 505-507.
  99. Buck HW, Guth KJ. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *Low Genit Tract Dis* 2003;7:290Y3.
  100. Lin H, Huang EY, Chang HY, ChangChien CC. Therapeutic effect of topical applications of trichloroacetic acid for vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:651Y4.
  101. Woodruff JFD, Parmley TH. Vaginal tumors, benign and malignantin: *In: Hafez ESSE, Evans TN. The human vagina. Amsterdan: North-Holland.* 1978: 371-381.
  102. Cheng D, Ng TY, Ngan HY, et al. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78:648-52.
  103. Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: a series of 132 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:382-90.
  104. Curtis P, Shepherd JH, Lowe DG, Jobling T. The role of partial colpectomy in the management of persistent vaginal neoplasia after primary treatment. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:587-9.
  105. Gurumurthy M, Cruickshank ME. Management of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Lower Gen Tract Disease* 2012;16:206-12.
  106. Lin H, Huang EY, Chang HY, et al. Therapeutic effect of topical applications of trichloroacetic acid for vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2005;35:651-4.
  107. Gonzalez JL, Flore MG, Chavez BJ, et al. Topical 5-fluorouracil treatment of vaginal intraepithelial naoplasia. *Obstet Gynecol* 1981;58:580-3.
  108. Buck HW, Guth KJ. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *Low Genit Tract Dis* 2003;7:290-3.

