



## Resultados del tratamiento con esferolisis, 5 fluorouracilo y mixto de pacientes con diferentes categorías de neoplasia intraepitelial vaginal

María Guadalupe Veloz-Martínez<sup>1</sup>  
Verónica Quintana-Romero<sup>2</sup>  
María del Rosario Sandra Contreras-Morales<sup>3</sup>  
Carlos Ramón Jiménez-Vieyra<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Jefa de la división de investigación en salud.

<sup>2</sup> Jefa de la división de educación en salud.

<sup>3</sup> Ginecoobstetra.

<sup>4</sup> Jefe del servicio de Ginecología.

Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Ginecología y Obstetricia 3 Víctor Manuel Espinosa de los Reyes Sánchez, Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, México.

### RESUMEN

**Antecedentes:** la neoplasia intraepitelial vaginal es una variedad de cambios que se inician como una lesión escamosa intraepitelial que puede terminar en cáncer.

**Objetivo:** comparar los resultados del tratamiento de las diferentes categorías de neoplasia intraepitelial vaginal con esferolisis, 5 fluorouracilo y mixto.

**Material y métodos:** estudio clínico, observacional, retrospectivo y analítico efectuado en el Hospital de Ginecoobstetricia 3 del CMN La Raza, IMSS. Se establecieron grupos según la categoría de la neoplasia intraepitelial vaginal para comparar la remisión, persistencia, recurrencia o progresión de acuerdo con los tratamientos recibidos. El seguimiento fue durante un año. Los resultados se compararon con  $\chi^2$  y Kruskal Wallis. El análisis estadístico se efectuó con el programa SPSS versión 20.

**Resultados:** se estudiaron 137 pacientes de 20-81 años, con media de 52.4 años. El 74% tenía antecedentes de: lesión premaligna-maligna en el cuello uterino, 87 (64%) de histerectomía, 74 neoplasia intraepitelial vaginal I, 34 neoplasia intraepitelial vaginal II, 22 neoplasia intraepitelial vaginal III y 7 cáncer de vagina in situ. Recibieron tratamiento con esferolisis 58 pacientes; 55 con 5 fluorouracilo, 16 tratamiento mixto y 8 expectante. El 63% tuvo remisión total de la lesión, 34% persistencia y 3% progresión, no hubo casos de recurrencia. Los resultados fueron mejores en las pacientes con neoplasia intraepitelial vaginal I tratadas con 5 fluorouracilo con mayor porcentaje de remisión ( $p = .026$ ), para el resto de las categorías ningún tratamiento mostró superioridad.

**Conclusiones:** la mejor respuesta se consiguió en las pacientes con neoplasia intraepitelial vaginal I tratadas con 5 fluorouracilo. Ningún tratamiento consigue 100% de remisión. Es alta la frecuencia de neoplasia intraepitelial vaginal en pacientes con antecedente de enfermedad cervical maligna o premaligna, por lo que deben tener vigilancia más estrecha mediante control citocolposcópico con respecto al resto de la población.

**Palabras clave:** neoplasia intraepitelial vaginal, 5 fluoracilo, esferolisis.

Recibido: abril 2015

Aceptado: agosto 2015

### Correspondencia

Dra. María Guadalupe Veloz Martínez  
Seris y Antonio Valeriano s/n  
México DF  
maria.veloz@imss.gob.mx; dralupitaveloz@gmail.com

### Este artículo debe citarse como:

Veloz-Martínez MG, Quintana-Romero V, Contreras-Morales MRS, Jiménez-Vieyra CR. Resultados del tratamiento con esferolisis, 5 fluorouracilo y mixto de pacientes con diferentes categorías de neoplasia intraepitelial vaginal. Ginecol Obstet Mex 2015;83:593-601.

## Treatment results for different categories of vaginal intraepithelial neoplasia with electrocoagulation, 5-fluorouracil and combined treatment

### ABSTRACT

**Background:** Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) represents a variety of changes that initiate as an intraepithelial squamous lesion with the possibility of resulting in cancer.

**Objective:** To compare the results of the treatment for the different categories of VAIN with electrocoagulation, 5-fluorouracil and combined treatment.

**Materials and methods:** Observational and analytical study. We established groups according to the category of VAIN evaluating and comparing remission, persistence, recurrence, or progression of the disease according to the received treatment, with a 1-year follow up. The results were compared by  $\chi^2$  and Kruskal Wallis. The statistics analysis was done with the SPSS program version 20.

**Results:** One hundred thirty seven patients between 20 and 81 years of age (mean age: 52.49 years) were included. Seventy-four percent of the patients had a history of premalignant or malignant cervical lesions. Seventy-four patients had VAIN I, 34 patients had VAIN II, 22 patients had VAIN III and there were seven cases of vaginal carcinoma in situ. Fifty-eight patients were treated with electrocoagulation, 55 patients were treated with 5-FU, 16 patients had combined treatment, and eight patients received expectant management. Sixty three percent of patients had total remission of the lesion, 34% had persistence and 3% showed progression, and there were no cases of recurrence. Results were better in patients with VAIN I treated with 5-FU (bigger percentage of remission  $P=.026$ ), for the remaining categories of VAIN, no treatment showed superior results.

**Conclusions:** The superior response occurs in patients with VAIN I treated with 5-FU. None of the treatments achieves a 100% remission. The VAIN frequency is high, patients with a history of malignant or premalignant cervical pathology should undergo a closer surveillance through cytocolposcopic control with respect to the remaining population.

**Key words:** vaginal intraepithelial neoplasia, 5-fluorouracil, electrocoagulation

### ANTECEDENTES

La neoplasia intraepitelial vaginal es una variedad de cambios progresivos que se inician

como una lesión escamosa intraepitelial y que pueden terminar en carcinoma invasor. Estos cambios, confinados al epitelio escamoso por arriba de la membrana basal, se caracterizan



por proliferación celular, maduración anormal, crecimiento nuclear y atipia. En etapas tardías puede observarse pleomorfismo, y núcleos de contorno irregular. La neoplasia intraepitelial vaginal se clasifica en categorías I, II y III. La incidencia publicada de neoplasia intraepitelial vaginal varía de 0.2 a 2 por cada 100,000 mujeres-año. La neoplasia intraepitelial vaginal constituye 0.4% de las neoplasias intraepiteliales del aparato genital inferior.<sup>1</sup>

Los agentes carcinógenos son los mismos que para el resto del aparato genital inferior, pero el proceso evoluciona más lentamente. Se consideran los siguientes factores de riesgo: Papanicolaou anormal previo, antecedentes de: neoplasia intraepitelial cervical o cáncer cervical concomitante, condilomatosis genital, radioterapia, inmunosupresión, bajos niveles educativo y de ingreso familiar, tabaquismo, irritación, traumatismo en la vagina, histerectomía por neoplasia intraepitelial cervical, exposición al dietilestilbestrol. Los factores etiológicos pueden ser: neoplasia intraepitelial vaginal, infección por virus del papiloma humano, actividad sexual, infección por virus del herpes simple y virus de Epstein-Barr, uso de pesario, prolapso genital, enfermedades de transmisión sexual y predisposición genética.<sup>2-7</sup>

La neoplasia intraepitelial vaginal puede ser local o multifocal, las lesiones son bien definidas, planas o elevadas de diversos tamaños y con hiperqueratosis clínicamente notorias.

Uno de los aspectos que mayor controversia suscita es la elección del tratamiento más adecuado. Éste depende de varios factores, entre ellos la uni o multifocalidad, la localización, el antecedente de radioterapia, tratamientos previos, actividad sexual, experiencia del operador y preferencia de la paciente. El tratamiento puede incluir: escisión local, electrocirugía o esferolisis, radioterapia, vaporización láser, quimiocirugía (5-fluoroura-

cilo seguido de láser), escisión electroquirúrgica con asa (LEEP), aplicación de 5 fluorouracilo, retinoides, ácido dicloroacético y tricloroacético, interferón, aspiración quirúrgica ultrasónica cavitacional. Cada uno tiene sus ventajas y desventajas y de todos ninguno ha demostrado superioridad.<sup>8,9</sup>

La calidad de vida relacionada con el tratamiento es cada vez más importante para las pacientes, sobre todo para las más jóvenes con esta enfermedad.<sup>10</sup> La vaginectomía parcial superior es un tratamiento común de la neoplasia intraepitelial vaginal III, debido a las bajas tasas de recurrencia; también se utiliza la escisión local amplia<sup>7,11</sup>

A pesar de que estos procedimientos quirúrgicos son muy eficaces para reseca la displasia, los efectos adversos pueden incluir: dolor, complicaciones posoperatorias y deformidad física.<sup>12</sup> Las cremas tópicas, como el 5-fluorouracilo, pueden incorporarse al tratamiento de la neoplasia intraepitelial vaginal para disminuir la necesidad de cirugía; las tasas de recidiva con estos tratamientos son altas y con efectos adversos (prurito y ardor) frecuentes.<sup>13</sup>

El dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>) y la ablación con láser siguen siendo un popular tratamiento quirúrgico conservador de la neoplasia intraepitelial vaginal; las tasas de recurrencia con este tratamiento son de 25 a 50%. Este tratamiento ambulatorio casi siempre preserva la función sexual, con mínimos efectos adversos.<sup>14-16</sup>

La aspiración ultrasónica es una técnica quirúrgica reciente y suele utilizarse para citorreducción tumoral intraoperatoria del cáncer de ovario. En casos de neoplasia intraepitelial vaginal esta opción permite la eliminación selectiva de tejido enfermo, preservar el tejido normal circundante y proporcionar tejido para su análisis en patología.<sup>17,18</sup> Las investigaciones recientes sugieren que la recurrencia de la displasia del

aparato genital tratada con aspiración quirúrgica ultrasónica puede ser similar a la del láser, con tasas de recidiva que varían entre 22 y 35%.<sup>19,20</sup>

El aspecto más relevante de las lesiones premalignas del aparato genital inferior es su potencial de evolución a cáncer. Se han reportado porcentajes de regresión de 13 a 78%, persistencia de 13 a 88%, progresión de 2 a 9% y recurrencia de 33%.<sup>21-23</sup> Las opciones de tratamiento son diversas y los resultados con variaciones muy amplias; por esto se describen los resultados de los tratamientos disponibles en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Hospital de Ginecoobstetricia 3 del IMSS.

El objetivo de este estudio consiste en comparar los resultados del tratamiento de las diferentes categorías de neoplasia intraepitelial vaginal con esferolisis, 5 fluorouracilo y mixto.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio clínico, observacional, retrospectivo y analítico efectuado en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Ginecoobstetricia 3, del Centro Médico Nacional La Raza. Se revisó la base de datos de la consulta externa del servicio de Ginecología para identificar a todas las pacientes con diagnóstico confirmado de neoplasia intraepitelial vaginal que se trataron entre los meses de enero a diciembre de 2009 y que tuvieron seguimiento al menos por un año posterior al tratamiento. Los criterios para indicar el tratamiento fueron: esferolisis a pacientes con lesiones bien delimitadas y no extensas; 5-fluorouracilo a mujeres con lesiones extensas y mal delimitadas. Los tratamientos mixtos se indicaron a pacientes con displasia severa, cáncer in situ y en quienes tuvieron reacciones adversas al 5-fluorouracilo.

El 5-fluorouracilo se administró con el esquema periódico, consistente en una aplicación tópica

semanal, durante 10 semanas, dejando un tapón vaginal después de la colocación del 5-FU y protegiendo la piel vulvar con óxido de cinc.

De los expedientes clínicos se obtuvo la siguiente información: nombre, número de seguridad social, edad, antecedentes ginecoobstétricos y patológicos, reportes de patología, tipo de tratamiento, persistencia, recurrencia o progresión a los 6 y 12 meses.

Para comparar los resultados se establecieron grupos de acuerdo con la categoría de la neoplasia intraepitelial vaginal. La captura de la información y el análisis estadístico se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 20; se aplicó estadística descriptiva y para comparar los resultados de los tratamientos se recurrió a la  $\chi^2$  y prueba de Kruskal Wallis con significación de 0.05, el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 20.

## RESULTADOS

Se identificaron 160 pacientes con diagnóstico histológico de neoplasia intraepitelial vaginal de las que se excluyeron 19 porque sus expedientes estaban incompletos y otras 4 debido a que fueron tratadas en otro hospital; la muestra final se conformó con 137 pacientes.

El diagnóstico inicial más frecuente de la patología vaginal fue la neoplasia intraepitelial vaginal I. Los diagnósticos de las 137 pacientes y su distribución por grupos de edad se muestran en el Cuadro 1.

La edad de las pacientes fue: 20 años la mínima y la máxima 81, con una media de 52.4 y desviación estándar de 14.2. De las 137 pacientes 63% no tuvieron morbilidad asociada, 23% padecían hipertensión arterial sistémica, 8% diabetes mellitus y otras patologías 6%. Las pacientes con morbilidad asociada no tuvieron mayor

**Cuadro 1.** Distribución de las pacientes por grupo de edad y categoría de la lesión vaginal inicial

Grupos de edad	Frecuencia n=137 100%	Diagnóstico inicial			
		NIC I n=74 54%	NIC II n=34 24.8%	NIC III n=22 16.1%	Carcinoma <i>in situ</i> n=74 5.1%
20-29	8	4	3	1	0
30-39	18	12	5	0	1
40-49	29	18	7	2	2
50-59	31	21	4	6	0
60 y más	51	19	15	13	4

persistencia o progresión que las pacientes sin comorbilidad ( $p = .719$ ).

Por lo que se refiere al antecedente de número de parejas sexuales, fueron más las que tuvieron una sola (48.2%), dos parejas (27%), tres parejas (13.1%), 4 parejas (3.6%) y más de 4 parejas (7%).

El antecedente de histerectomía se encontró en 87 (64%) pacientes: 42 por cáncer cervicouterino, 21 por neoplasia intraepitelial cervical y el resto por miomatosis uterina.

Destaca que 101 pacientes (74%) tenían antecedente de patología cervical: 45 pacientes (33%) cáncer cervicouterino, 12 NIC III (9%), 11 NIC II (8%), 33 NIC I (24%) y solo 26% del total carecía del antecedente de patología cervical.

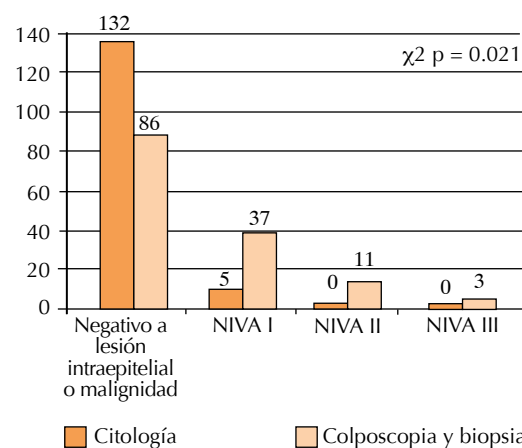
Al comparar la persistencia o progresión entre las mujeres con y sin antecedente de neoplasia intraepitelial cervical o cáncer cervicouterino no hubo diferencia significativa ( $p = .203$ ).

Después de tratar a las pacientes con las diferentes modalidades terapéuticas se efectuó el primer seguimiento de la lesión a los 6 meses, por medio de control citológico y colposcópico, con toma de biopsia. Mediante colposcopia (confirmada con reporte de biopsia) se detectaron lesiones no reportadas en la citología y se encontró

una diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0.021$ ). Figura 1

Del total de pacientes estudiadas sin clasificar por terapéutica indicada ni categoría de la lesión, se encontró que después de seis meses de tratamiento hubo remisión total de la lesión en 86 (62%) casos, persistencia en 47 (34.3%) y progresión en 4 (4%). En los siguientes 12 meses no hubo caso alguno de recurrencia.

En el grupo de 71 pacientes con neoplasia intraepitelial vaginal I, a 31 se les trató con esferolisis y

**Figura 1.** Diagnósticos citológicos y colposcópicos 6 meses posteriores al tratamiento.

a 33 con 5 fluorouracilo, 5 recibieron tratamiento mixto y 5 tratamiento expectante.

El tratamiento con 5 fluorouracilo mostró mejores resultados, con mayor porcentaje de remisión total de la lesión y menor de persistencia y progresión (p 0.026).

La comparación de los resultados de los tratamientos para las categorías: neoplasia intraepitelial vaginal II, III y cáncer de vagina in situ no mostró diferencia estadísticamente significativa (p 0.806). Las modalidades de tratamiento acordes con la categoría de la lesión se señalan en el Cuadro 2.

En ningún grupo de pacientes o tratamientos se encontró recurrencia a los 12 meses. La edad de las pacientes no influyó en los resultados globales, como se aprecia en el Cuadro 1, solo 8 (6%) de las pacientes eran de entre 20 y 30 años de edad y de éstas solo 4 (3%) tenían lesión de bajo grado. Entre las 8 pacientes menores de 30 años hubo 2 casos de persistencia, uno con neoplasia intraepitelial vaginal I tratada con 5 fluorouracilo y otra con neoplasia intraepitelial vaginal II tratada con esferolisis, en las 6 restantes hubo remisión.

## DISCUSIÓN

En este estudio se encontró una proporción de cáncer vaginal in situ de 5%, a diferencia de lo establecido en la bibliografía internacional que se reporta de 1 a 3%.<sup>1</sup> La unidad donde se realizó el estudio es un hospital de concentración, lo que quizá explique el mayor porcentaje.

Entre los factores de riesgo documentados en la bibliografía, algunos coincidieron con los reportados en nuestro trabajo; entre ellos destacan: los antecedentes de cáncer cervicouterino, neoplasia intraepitelial cervical (prácticamente en tres cuartas partes de las pacientes) y la histerectomía.<sup>2-5</sup>

Uno de los aspectos de mayor controversia de la neoplasia intraepitelial vaginal es la elección del tratamiento. Con base en la bibliografía internacional, el tipo de tratamiento para cada lesión debe individualizarse para evitar la progresión a cáncer. El tratamiento de las pacientes incluidas en este estudio se indicó según los criterios referidos en el apartado de material y métodos y también en función del criterio médico de acuerdo con la uni o multifocalidad, localización de la lesión, actividad sexual, experiencia del operador e incluso preferencia de la paciente.

Aho y sus coautores<sup>21</sup> describieron la historia natural de la enfermedad y encontraron progresión a cáncer invasor en 9% de sus casos y persistencia en 13%, con regresión espontánea en 78%. En nuestro estudio las pacientes con tratamiento expectante tuvieron remisión total de la lesión de 20 a 100%, cifras que van en función del grado de la lesión. La persistencia se registró en 8% y al año de terminado el tratamiento no se reportaron casos con progresión. Las pacientes con persistencia, continuaron en tratamiento y seguimiento.

Rome y su grupo<sup>22</sup> reportaron remisión total de la lesión en 25% de las mujeres tratadas con vaporización y 46% de las tratadas con 5-fluorouracilo. De acuerdo con nuestro estudio la esferolisis tuvo un porcentaje de remisión total de la lesión de 62.2%, y las pacientes con 5 fluorouracilo de 70.2%.

Dodge y colaboradores<sup>7</sup> reportaron recurrencias en 33% y progresión a cáncer en 2% de las pacientes tratadas con 5 fluorouracilo. En este estudio no se reportaron recurrencias a 6 y 12 meses con ninguno de los tratamientos; sin embargo, la progresión se encontró de 7.6 a 20%.

Está reportado que la infección con múltiples tipos virales de virus del papiloma humano

**Cuadro 2.** Descripción de los resultados del tratamiento, por tipo de lesión y en forma global

Diagnóstico inicial			Resultados del tratamiento			Total	
			Remisión total de la lesión	Persistencia	Progresión		
NIC I	Tratamiento administrado p= 0.025	Esferolisis	n=	20	9	2	31
			%	64.5%	29.0%	6.5%	100.0%
		5 fluorouracilo	n=	25	8	0	33
			%	75.8%	24.2%	.0%	100.0%
		Mixto	n=	1	3	1	5
			%	20.0%	60.0%	20.0%	100.0%
		Expectante	n=	1	4	0	5
			%	20.0%	80.0%	.0%	100.0%
		Total	n=	47	24	3	74
			%	63.5%	32.4%	4.1%	100.0%
NIC II	Tratamiento administrado p = 0.806	Esferolisis	n=	10	7	0	17
			%	58.8%	41.2%	.0%	100.0%
		5 fluorouracilo	n=	9	3	1	13
			%	69.2%	23.1%	7.7%	100.0%
		Mlixto	n=	2	1	0	3
			%	66.7%	33.3%	.0%	100.0%
		Expectante	n=	1	0	0	1
			%	100.0%	.0%	.0%	100.0%
		Total	n=	22	11	1	34
			%	64.7%	32.4%	2.9%	100.0%
NIC III	Tratamiento administrado p= 0.406	Esferolisis	n=	6	4		10
			%	60.0%	40.0%		100.0%
		5 fluorouracilo	n=	4	2		6
			%	66.7%	33.3%		100.0%
		Mixto	n=	2	2		4
			%	50.0%	50.0%		100.0%
		Expectante	n=	0	2		2
			%	.0%	100.0%		100.0%
		Total	n=	12	10		22
			%	54.5%	45.5%		100.0%
Cáncer	Tratamiento administrado p = 0.809	5 fluoruracilo	n=	2	1		3
			%	66.7%	33.3%		100.0%
		Mixto	n=	3	1		4
			%	75.0%	25.0%		100.0%
		Total	n=	5	2		7
			%	71.4%	28.6%		100.0%
Σ Todos los tratamientos			86 (62.7%	47 (34.3%)	4(3%)	137	

se asocia con persistencia.<sup>24</sup> Los estudios de Bachtiary y Van Der Graaf<sup>25</sup> sugieren que la infección múltiple se vincula con mayor riesgo de evolución de la enfermedad. No está claro si esto se debe a la susceptibilidad del hospedero,

la interacción entre los virus o la probabilidad de progresión independiente en cada tipo viral. Las variantes virales intratipo podrían ser otro factor de riesgo importante, pues diversos estudios sugieren que éstas difieren biológicamente



en su potencial oncogénico, por desgracia en nuestro hospital no se dispone de recursos para la tipificación viral.<sup>26,27</sup>

## CONCLUSIONES

La mejor respuesta sucede en pacientes con neoplasia intraepitelial vaginal I tratadas con 5 fluorouracilo. Ningún tratamiento consigue 100% de remisión. Es alta la frecuencia de neoplasia intraepitelial vaginal en pacientes con antecedente de patología cervical maligna o premaligna, por lo que deben tener vigilancia más estrecha por medio de control citocolposcópico con respecto al resto de la población.

El porcentaje de detección de lesiones vaginales posteriores al tratamiento fue mayor por medio de la colposcopia con biopsia dirigida, en comparación con la citología. Por lo tanto, si bien la citología no debe sustituirse como método diagnóstico, debe complementarse siempre con una colposcopia realizada por un médico experimentado, sobre todo en las pacientes con antecedente de enfermedad premaligna o maligna del cuello uterino.

En nuestro estudio no se reportaron recurrencias al año, aunque considerando que las recurrencias pueden sobrevenir a más tiempo del estimado en este estudio, consideramos pertinente efectuar, al menos, una colposcopia más a los dos años del tratamiento, antes de poder dar de alta a la paciente.

Se requieren más estudios acerca del tratamiento de la neoplasia intraepitelial vaginal para establecer guías de tratamiento según el grado de la lesión y edad de las pacientes.

## REFERENCIAS

1. Aguado PR, Ortiz de la Peña CA, Muñoz CS, Vargas CC, Vargas HV. Neoplasia intraepitelial vaginal diagnóstico y tratamiento. *Gamo* 2006;5:124-25.

2. Castle PE, Schiffman M, Bratti MC, Hildesheim A, Herrero R, Hutchinson ML, et al. A population-based study of vaginal human papillomavirus infection in hysterectomized women. *J Infect Dis* 2004;190:458-67.
3. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, Camilien L, Sedlis A, McTigue E. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176(1 Pt 1):93-99.
4. Benedet JL, Sanders BH. Carcinoma in situ of the vagina. *Am J Obstet Gynecol* 1984; 148:695-700.
5. Gallup DG, Morley GW. Carcinoma in situ of the vagina. A study and review. *Obstet Gynecol* 1975;46:334-40.
6. Sugase M, Matsukura T. Distinct manifestations of human papillomaviruses in the vagina. *Int J Cancer* 1997;72:412-15.
7. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001;83:363-69.
8. Jones RW, Rowan DM. Vulvar intraepithelial neoplasia III: a clinical study of the outcome in 113 cases with relation to the later development of invasive vulvar carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994; 84:741-45.
9. Murta EF, Neves Junior MA, Sempionato LR, Costa MC, Maluf PJ. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet* 2005;272:261-64.
10. Reitano M. Counseling patients with genital warts. *Am J Med* 1997; 102(5A):38-43.
11. Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV, Roberts WS, Hoffman MS. Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:577-80.
12. Thuis YN, Campion M, Fox H, Hacker NF. Contemporary experience with the management of vulvar intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:223-27.
13. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A, Voulgaris Z, Vlachos G, Intsaklis A. Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high-grade intraepithelial lesions of the vagina? *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:898-902.
14. Campagnutta E, Parin A, De Piero G, Giorda G, Gallo A, Scarabelli C. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) with the carbon dioxide laser. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1999; 26:127-30.
15. Hoffman MS, Roberts WS, LaPolla JP, Fiorica JV, Cavanagh D. Laser vaporization of grade 3 vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165(5 Pt 1):1342-44.
16. Yalcin OT, Rutherford TJ, Chambers SK, Chambers JT, Schwartz PE. Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:64-68.
17. Wu AY, Sherman ME, Rosenshein NB, Erozan YS. Pathologic evaluation of gynecologic specimens obtained with the cavitron ultrasonic surgical aspirator (CUSA). *Gynecol Oncol* 1992;44:28-32.





18. Rader JS, Leake JF, Dillon MB, Rosenshein NB. Ultrasonic surgical aspiration in the treatment of vulvar disease. *Obstet Gynecol* 1991;77:573-76.
19. Miller BE. Vulvar intraepithelial neoplasia treated with cavitation ultrasonic surgical aspiration. *Gynecol Oncol* 2002;85:114-18.
20. Robinson JB, Sun CC, Bodurka-Bervers D, Im DD, Rosenshein NB. Cavitation ultrasonic surgical aspiration for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2000; 78:235-241.
21. Aho M, Vesterinen E, Meyer B, Purola E, Paavonen J. Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991;68:195-97.
22. 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.
23. Yazigi I. R, Rodríguez A. T., Contreras M. L. Laser en el tratamiento de la neoplasia Intraepitelial de vagina. *Rev Chil Obstet Ginecol* 2006;71:398-401.
24. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjosé S, Herrero R, Catellsagué X, Shah KV, et al. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
25. Bachtary B, Obermair A, Dreier B, Birner P, Breiteneker G, Knocke TH, et al. Impact of multiple HPV infection on response to treatment and survival in patients receiving radical radiotherapy for cervical cancer. *Int J Cancer* 2002;102:237-43.
26. Stöppler MC, Ching K, Stöppler H, Clancy K, Schlegel R, Icenogle J. Natural variants of the papillomavirus type 16 E6 protein differ in their abilities to alter keratinocyte differentiation and to induce p53 degradation. *J Virol* 1996;70:6987-93.
27. Xi LF, Critchlow CW, Wheeler CM, Koutsky LA, Galloway DA. Risk of anal carcinoma in situ in relation to human papillomavirus type 16 variants. *Cancer Res* 1998;58:3839-44.