

## ПАТОЛОШКЕ ПРОМЕНЕ ВАГИНЕ УДРУЖЕНЕ СА ИНФЕКЦИЈОМ ХУМАНИМ ПАПИЛОМА ВИРУСИМА (HPV)

Вукићевић Д.<sup>1</sup>, Перишић Ж.<sup>2</sup>, Плешинац-Карапанцић В.<sup>3</sup>,  
Ванчеговић-Мијовић М.<sup>1</sup>, Берковић Б.<sup>1</sup>, Витковић Ј.<sup>1</sup>, Митић Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт за патологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

<sup>2</sup>Гинеколошко акушерска клиника "Народни фронт", Медицински факултет Београд

<sup>3</sup>Институт за онкологију и радиологију Београд

<sup>4</sup>Институт за хистологију и ембриологију, Медицински факултет Приштина, Косовска Митровица

## PATHOLOGICAL CHANGES OF VAGINA ACCOMPAINED WITH HUMAN PAPILLOMA VIRUS INFECTION (HPV)

Вукићевић Д.<sup>1</sup>, Перишић Ж.<sup>2</sup>, Плешинац-Карапанцић В.<sup>3</sup>,  
Ванчеговић-Мијовић М.<sup>1</sup>, Берковић Б.<sup>1</sup>, Витковић Ј.<sup>1</sup>, Митић Н.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute of Pathology, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

<sup>2</sup>OB/GYN Clinic "Narodni front", Medical faculty Belgrade

<sup>3</sup>Institute of Oncology and Radiology, Medical faculty Belgrade

<sup>4</sup>Institute of Histology and Embryology, Medical faculty Pristina, Kosovska Mitrovica

### SUMMARY

Apart from great frequency of epithelial, especially preinvasive changes, some very rare diseases common for other lower parts of genital tract (cervix and vulva), are vaginal epithelial changes and especially vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN). That's the reason why we don't usually think about this disease, which can have very serious consequences, especially in late discovering of changes in the stadium of invasive malign disease. The aim of this work was to diagnose all pathological changes on vagina: benign, premalign and malign, according to the age of female patients. Biopsy and operative material taken from 1331 female patients treated in Gynecology and Obstetrics Clinic "Narodni front" in Belgrade, were used in this study. The most diagnosed benign changes was condylomata acuminata (42%). Out of 20 cases of premalign changes, VAIN I was diagnosed in 5 cases (25%) as a slight degree of premalign changes, while VAIN II and VAIN III were diagnosed in 5 cases as a severe degree of premalign lesions. Out of 11 cases, there were 3 cases (27.27%) of invasive planocellular vagina carcinoma with histological degree G1N1. 8 cases (72.72%) were with histological degree G2N2, while there were not a single case with histological degree G3N3. Planocellular vagina carcinoma is the most common in the age of 41-50.

**Keywords:** Condylomata acuminata, Intraepithelial lesions, Vagina carcinomas.

### САЖЕТАК

За разлику од велике учесталости епителних, нарочито преинвазивних промена, у другим деловима доњег гениталног тракта, као што су првенствено цервикс а потом и вулва, вагиналне епителне промене, нарочито вагинална интраепителна неоплазија (VAIN) ретка су обољења. То је разлог због којег се ретко мисли на ово обољење, што може резултовати касним откривањем промена и то у стадијуму инвазивне малигне болести. Циљ рада је да се дијагностикују све патолошке промене које се могу јавити на вагини: бенигне, премалигне и малигне, према животној доби пацијенткиња. Коришћен је биопсијски и оперативни материјал узет од 1331 пацијенткиње које су лечене на ГАК „Народни фронт“ Београд. Од бенигнух промена највише је дијагностиковано condylomata acuminata (42,11%). Од 20 случајева премалигнух промена вагине VAIN I као лакши степен премалигнух промена, била је присутна у 5 случајева (25,00%), док су VAIN II и VAIN III као тежи степени премалигнух лезија били присутни у 5 случајева. Од 11 случајева инвазивних планоцелуларних карцинома вагине са хистолошким градусом G1N1 било је 3 (27,27%) случаја. Највише их је било са хистолошким градусом G2N2 8 (72,72%), док са хистолошким градусом G3N3 није забележен ниједан случај. Планоцелуларни карцином вагине је најзаступљенији у животној доби од 41-50г живота.

**Кључне речи:** Condylomata acuminata, Интраепителне лезије, Карциноми вагине.

## УВОД

Због анатомске повезаности органа доњег гениталног тракта готово је неминовно да се полно преносиве инфекције, међу којима се посебни значај придаје вирусној инфекцији изазваној хуманим папилома вирусима (HPV), пренесе и на вагину и изазове како бенигне тако и премалигне и малигне промене на њој, за које је доказано да настају као последица ове вирусне инфекције.

За разлику од велике учесталости интраепителних, нарочито премалигних промена у другим деловима доњег гениталног тракта као што су првенствено цервикс а потом и вулва, вагинална интраепителна неоплазија (VAIN) је ретко обољење. То је разлог због којег се ретко мисли на ово обољење, при детекцији болести вагине, што може резултовати касним откривањем промена и то у стадијуму инвазивне малигне болести.(1-3)

### Инфекција вагине HPV

HPV инфекција вагине доводи до промена које могу имати:

- кондиломатозни облик раста или
- одлике субклиничке инфекције.(4, 5)

#### 1. Егзофитичне HPV промене (шиљати ресичасти кондиломи)

Шиљати кондиломи су на вагини, као и на другим деловима доњег гениталног тракта егзофитичне промене које се колпоскопски виде као велике папиломатозне пројекције. (6-8)

**Хистолошки изглед** шиљатих кондилома показује спектар промена узрокованих HPV инфекцијом које обухватају: коилоцитозу, варијације у величини и облику једара, мултинуклеацију или комбинацију ових облика. Митозе могу бити бројне, али оне имају нормалну конфигурацију. Такође могу бити присутне хиперкератоза и паракератоза.

#### 2. Субклиничка HPV инфекција вагине

HPV инфекције вагине су ипак субклиничке и недовољно дијагностиковане а односе се на две групе лезија: оне које су једва видљиве пажљивим колпоскопским прегледом, (микрондиломи) и оне које су потпуно невидљиве пре примене сирћетне киселине.(9-11)

Субклиничка папилома вирус инфекција је равна епителна хиперплазија, често са микро-папиларном површином. Посматрано колпоскопски ради се о промени овоидног облика, лако издигнуте површине, величине од 1мм до 1цм, мултигло локализована на браздама вагиналних набора.

**Condylomata acuminata** вагине је често удружена са кондиломима вулве. Након урађене HPV типизације доказано је присуство HPV 6 и 11 који су ниског онкогеног потенцијала, због чега се ове промене сматрају бенигним. Ове промене се могу уочити једино колпоскопским прегледом, нарочито када су микроскопских размера, па је уједно то и начин за одређивање типа локалне терапије.

#### Терапијски третман вагиналне HPV

Приликом одређивања терапијског третмана треба имати у виду да је латентни вирус присутан у околном ткиву које је нормалног изгледа.

Локална терапија се обично мора поновити.

Терапија се спроводи локалном апликацијом:

1. Применом физички деструктивних метода када се третман ограничава на само неколико лезија у једном акту лечења, а апликација се понавља у размаку од недељу дана (CO2 laser).(11-17)

2. Интерферон, убризгава се субкутано у пределу интроитуса 3 пута недељно током једног месеца. Код појаве побољшања наставља се са терапијом још 8 недеља, док ако нема побољшања примењују се деструктивне методе а интерферон даје на недељу дана.(18)

**Бенигни тумори вагине** се ретко јављају и ту спадају: papilloma, leiomyoma, fibroma, haemangioma, neurofibroma, lipoma, teratoma benignum. Неки од њих као на пример папилом, фибром, могу диференцијално-дијагностички, макроскопски, одговарати шиљатим кондиломима.(19)

### Вагинална интраепителна неоплазија (VAIN)

Је болест која се карактерише појединачним лезијама на слузници вагине, мада често може бити и мултифокална. VAIN је често удружен са карциномом *in situ* или инвазивним карциномом на грлићу материце и са вулварном интраепителном неоплазијом (VIN), што указује да је вагина изложена истоветним онкогеним агенсима као и грлић материце и вулва, па се у етиологији VAIN не може заобићи улога хуманих папилома вируса (HPV). Из овога проистиче закључак да премалигна и малигна обољења доњег гениталног тракта поседују заједничко етиопатогенетско порекло.(20-23)

**Хистолошки промене** су аналогне CIN-у, виде се незреле базалоидне ћелије, наглашених нуклеарних абнормалности (једра су увећана, неправилног облика, пребојена, неправилно згрудваног хроматина). Уколико овакве ћелије окупирале доњу трећину плочастиг епитела настаје интраепителна лезија лакшег степена VAIN I, уколико оне заузимају доње две трећине епитела настаје интраепителна лезија средњег степена VAIN II а уколико овакве ћелије захватају више од две трећине епитела или готово целу дебљину епитела настаје најтежи степен интраепителних промена VAIN III. У овако измењеним ћелијама скоро увек постоји извешан степен матурације, уз наглашену митотску активност, атипичне митозе и дискератоза. Што се тиче тенденције ових интраепителних промена да проградирале до стадијума инвазивног карцинома она је око 5%. (24, 25)

**Клинички промене** су углавном асимптоматске а и макроскопски се тешко откривају, јер се ради о дискретним променама које су слабо уочљиве и презентују се као лако уздигнута, неравна, белчасто-ружичаста поља.

Највећи проценат око 60% VAIN заступљен је код болесница код којих је била присутна цервикална неоплазија, због недовољно радикалног одстрањивања форникса вагине. Такође није занемарљив ни податак да се ова промена налази и у 28% болесница код који је урађена хистеректомија због бенигних промена на гениталном тракту. VAIN се такође запажа и код жена које

су третиране зрачном терапијом услед иноперабилног цервикалног карцинома.

Највећи број болесница са VAIN-ом је у менопаузи што обухвата старосну доб од 55 и више година, али се не сме занемарити ни значајан број оболелих жена у 40-тим годинама живота, па и млађим.

Код пацијенткиња код којих је раније откривена и лечена цервикална интраепителна неоплазија (CIN), или карцином цервикса, сматра се да је потребно да прође од 2-17 година да би се евентуално појавила вагинална интраепителна неоплазија (VAIN) код тих пацијенткиња, што је иначе забележено у 1-3% случаја.

**Дијагностичке методе** које се користе у откривању VAIN-а су:

- Колпоскопија, при којој се увек мора имати на уму мултифокалност лезија, што захтева пажљив преглед читаве површине вагине.

- Цитодијагностика после циљано узетог бриса са колпоскопски видљиве промене.

- Биопсија која такође подразумева циљано узимање исечка.

- HPV типизација првенствено из вагиналног зида, али и са цервикса и вулве.

Најчешћа локализација VAIN-а је у задњем зиду горње трећине вагине. (26-29)

**Терапијске методе** које се данас користе у лечењу VAIN-а се преважно односе на:

1. Локалну екцизију патолошке промене и сутура вагиналног зида.

2. Примена физичких деструктивних метода: CO<sub>2</sub> ласера, криохирургије, електрокаутеризације. (30)

Ако је болест прогресирала у инвазивну, у лечењу се примењује радиотерапија или парцијална вагинектомија. (31)

#### **Инвазивни карциноми вагине**

Карцином вагине није чест карцином и јавља се само у 2% случајева гинеколошких карцинома. Обично се јавља код жена између 55-65 године и то најчешће као **планоцелуларни карцином**. (32)

Карцином вагине је чешће метастатски карцином цервикса или вулве, а као метастатски тумори вагине још се спомињу и малигна трофобласна болест, ендометријални карцином, оваријални, колоректални, урогенитални. Пuteви метастазирања су: првенствено лимфогени, затим хематогени или директним експанзивним растом тумора. (33)

*За одређивање клиничког стадијума болести служи нам FIGO класификација. (34)*

Стадијум 0	Преинвазивни карцином или карцином in situ
Стадијум I	Карцином је ограничен на вагинални зид
Стадијум II	Субмукозна и параметријална инфилтрација без ширења на зид мале карлице
Стадијум IIA	Субвагинална инфилтрација без захватања параметрија
Стадијум IIB	Инфилтрација параметрија без ширења на карлични зид
Стадијум III	Тумор проширен на карлични зид
Стадијум IVA	Тумор захвата бешику и/или ректум
Стадијум IVB	Удаљене метастазе.

Да би се закључило да се ради о примарном планоцелуларном карциному вагине, неопходно је искључити првенствено постојање планоцелуларног карцинома грлића матрице који може да инфилтрује вагину. Примарни планоцелуларни карцином вагине се најчешће локализује у горњој трећини вагине.

**Макроскопски** овај карцином може изгледати као инфилтративна, улцерозна или папломатозна лезија. (35)

**Хистолошки** генерално, структура овог карцинома се не разликује од инвазивних плано-целуларних карцинома локализованих на другим местима у организму. Малигне сквамозне ћелије које потичу из вагиналне слузнице граде траке и плаже које инфилтрују субмукозу и дубља ткива. Разликују се два основна хистолошка облика овог карцинома. То су добро диферентован облик, код којег ћелије кератинизују и стварају тзв. "ракове перле", а код слабо диферентованог облика малигне ћелије не кератинизују. Овај карцином може бити и средње диферентовао.

Тумор се инфилтративно шири према грлићу материце, вулви у паравагинална и параметријална ткива, мокраћну бешику и ректум, а редослед ових промена је приказан по стадијумима у FIGO класификацији.

**Водећи клинички симптом** је вагинално крварење, а потом и бол у малој карлици, дизурија, посткоитално крварење.

**Лечење** инвазивног карцинома вагине је хируршко или зрачно. Избор лечења зависи од три фактора: величине лезије, њене локализације и клиничког стадијума болести.

Код *стадијума 0* може се применити и једна и друга терапија што зависи од локализације. Уколико је локализација у горњој трећини вагине и уколико су ивице лезије уочљиве ради се парцијална вагинектомија са или без хистеректомије. Уколико је епителна лезија мултицентрична, сматра се да није практично радити комплетну вагинектомију, боље је применити зрачење које није дубоко већ захвата само вагинални епител. Лезије у доњој трећини вагине могу бити лечене парцијалном вагинектомијом или зрачењем.

*Стадијум I* ретко се ради радикална вагинектомија и хистеректомија са пелвичном лимфаденектомијом а као чешћа метода лечења примењује се зрачење. Поред интракавиталног вагиналног зрачења спроводи се и комплетна зрачна терапија мале карлице. При том се у циљу одабирања адекватне методе зрачења, води рачуна о локализацији тумора, јер уколико се он налази у горњој трећини вагине очекује се да да метастазе у хипогастричне и пелвичне лимфне чворове. Уколико је локализован у доњој трећини вагине, метастазира у ингвинално феморалне лимфне чворове, па се зрачна терапија усмерава ка тој регији, и обично је то комбиација спољашње и вагиналне ирадијације.

#### **Adenocarcinoma**

Примарни аденокарциноми су знатно ређи од планоцелуларног карцинома вагине. Међу њима најинтересантнији је аденокарцином светлих ћелија - adenocarcinoma lucidocellulare (мезонефрични аденокарцином). Запажено је да је већина болесница са овим карци-

номом била третирана диетхулстибестролом, ради спречавања побачаја. Средња старост болесница је 19 година. После 21. године учесталост појаве овог тумора драстично опада.(36)

Као један од хистолошких типова аденокарцинома вагине наводи се аденокарцинома ендометриоидес који може настати из ендометриозе вагине.(37)

Терапија аденокарцинома је хирушка и зрачна.(38, 39)

### **Sarcoma botryoides (rhabdomyosarcoma embrionale)**

Представља редак тумор који се углавном јавља код девојчица и то до пете године живота. Сматра се да настаје из недиферентованог мезенхима око Muller-ових канала у зиду вагине. (40)

### **Метастатски тумори**

Метастатски тумори вагине су чешћи од примарних малигних тумора вагине. Метастазе у вагини најчешће дају карциноми ендометријума, грлића материце и јајника, а много ређе у вагину метастазирају тумори ректума, бубрега, мокраћне бешике, уретре, саркоми материце и хориокарцином.(41)

## **ЦИЉ РАДА**

Праћење учесталости јављања: бенигних промена вагине, преважно оних удружене са HPV инфекцијом, промена премалигног карактера (VAIN I, VAIN II, VAIN III), као и малигних промена према хистолошком граду на хистопатолошки потврђеном биопсијском и оперативном материјалу, као и праћење заступљеност ових промена на обрађеном материјалу према животној доби.

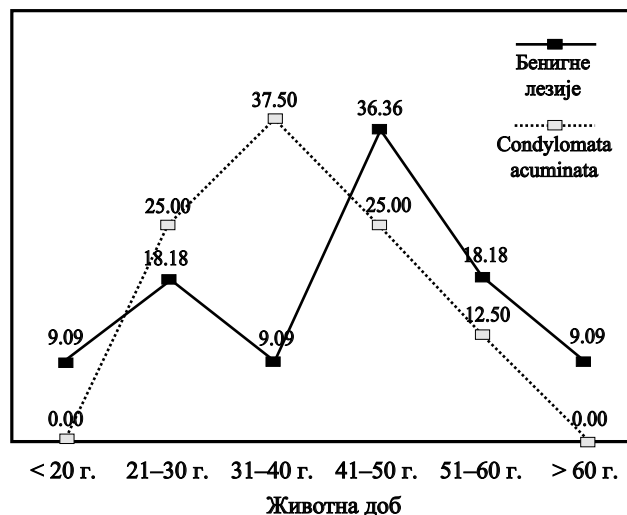
## **МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД РАДА**

Ова студија се заснива на проспективној анализи биопсијског и оперативног материјала узетог од 1331 пацијенткиње лечене на ГАК "Народни фронт" Београд. Овај материјал обрађиван је у хистопатолошкој лабораторији ове клинике. Узорци ткива су након презимања фиксирани а потом припремани за дефинитивну обраду након које су обојени на хематоксилин-еозин (HE).

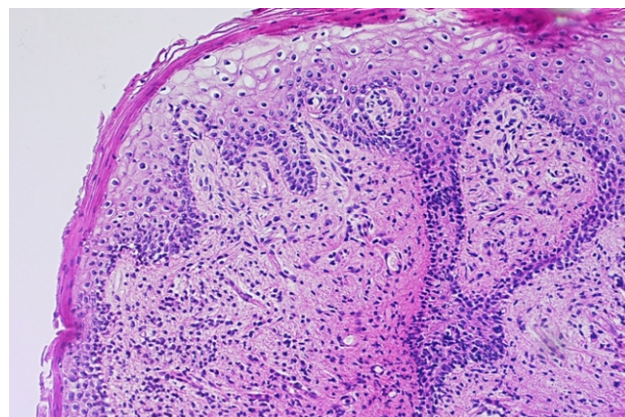
У обради резултата коришћене су стандардне статистичке методе (Студентов Т-тест за мале и велике независне узорке,  $\chi^2$  тест, Т-тест пропорције, Тест Колмогорова и Смирнова, Пирсонов коефицијент линеарне корелације и Спирманов коефицијент корелације рангова).

## **РЕЗУЛТАТИ И ДИСКУСИЈА**

На обрађеном биопсијском и оперативном материјалу вагине забележено је 19 случајева бенигних промена вагине потврђених хистопатолошки. Од тог броја у 8 случајева (42.11%) је дијагностикована condylomata acuminata, промена удружена са HPV инфекцијом. Највећа заступљеност ових промена налази се у животној доби од 31-40 година (графикон 1).



Графикон 1. - Хистопатолошке промене бенигног карактера биопсијског и оперативног материјала вагине.



Слика 1. - Condylomata acuminata vaginae HE x 100.

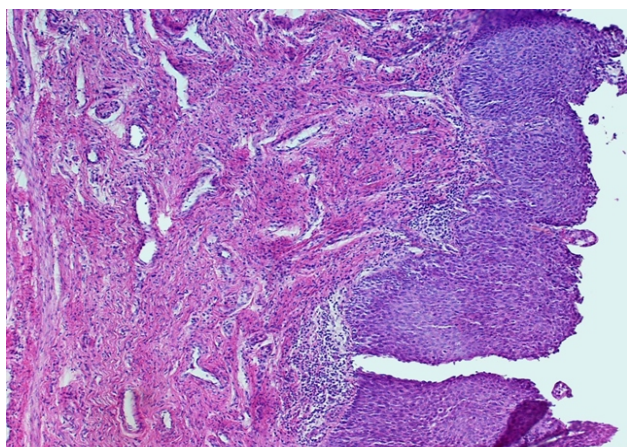
Кондиломи као сексуално преносиве бенигне промене чешће могу захватити истовремено читав доњи део гениталног тракта него изоловано само вагину. То је из разлога што је инфективни узрочник HPV који је и доказан.

20 случајева премалигних промена вагине је потврђено хистопатолошки. Од тога VAIN I као лакши степен премалигних промена била је присутна у 5 случајева (25.00%), док су VAIN II и VAIN III као тежи степени премалигних лезија били присутни у 5 случајева. VAIN као премалигна лезија удружена са бенижном променом condylomata acuminata је присутна у 7 случајева (35.00%). У 3 случаја забележен је прелаз тежег степена премалигне лезије VAIN III у почетну инвазију. VAIN је најзаступљенија у животној доби од 51-60 година живота (табела 1).

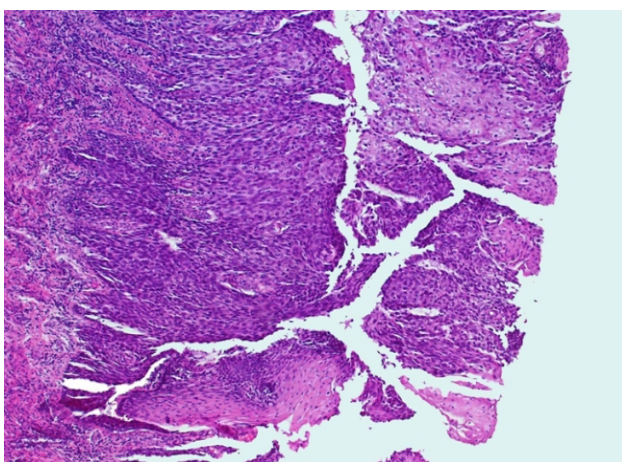
VAIN је ретка болест и чини само око 0,4% свих интраепителних болести доњег гениталног система. Тачна инциденца VAIN није позната, али се зна да је много мања него CIN. Међутим учесталост појаве VAIN је последњих година у знатном порасту. Нарочито код

**Табела 1.** - Хистопатолошке промене премалигног карактера биопсијског и оперативног материјала вагине.

Хистолошки градус		Животна доб (г)						Укуп.
		<20	21-30	31-40	41-50	51-60	> 60	
Condyl. acum. удр. са VAIN	Бр.	0	1	2	0	3	1	7
	%	0.0	14.3	28.6	0.0	42.6	14.3	35.0
VAIN I	Бр.	0	0	1	2	1	0	5
	%	0.0	0.0	20.0	40.0	20.0	0.0	25.0
VAIN II	Бр.	0	0	1	2	1	1	4
	%	0.0	0.0	25.0	50.0	25.0	25.0	20.0
VAIN III	Бр.	0	0	0	0	1	0	1
	%	0.0	0.0	0.0	0.0	100.0	0.0	5.0
VAIN III удр. са поч. инваз.	Бр.	0	0	1	1	1	0	3
	%	0.0	0.0	33.3	33.3	33.3	0.0	15.0
Укупно	Бр.	0	1	5	5	7	2	20
	%	0.0	5.0	25.0	25.0	35.0	10.0	100.0



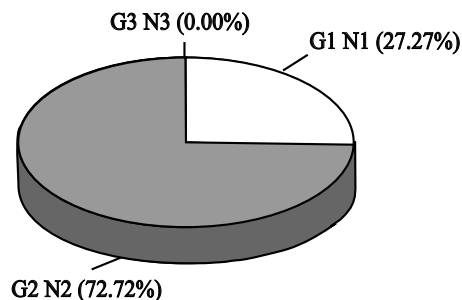
Слика 2. - VAIN III. HE x 100.



Слика 3. - VAIN III. са оштром границом са очуваним епителом и знацима почетне инвазије HE x 100.

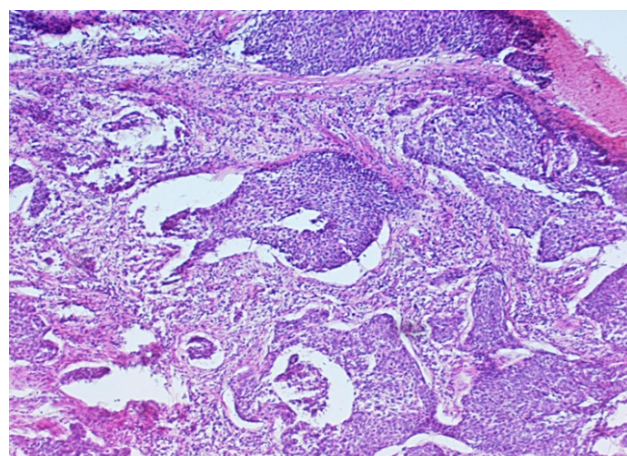
младих жена овај пораст је последица повећане учесталости HPV инфекције гениталног система. Животно доба у којем се може појавити VAIN креће се од 24-80 година.

Од 11 случајева инвазивних планоцелуларних карцинома вагине са хистолошким градусом G1N1 било је 3 (27.27%) случаја. Највише их је било са хистолошким градусом G2N2 8 (72.72%), док са хистолошким градусом G3N3 није забележен ниједан случај. (графикон 2). Планоцелуларни карцином вагине је најзаступљенији у животној доби од 41-50г живота.



**Графикон 2.** - Хистопатолошке промене бенигног карактера биопсијског и оперативног материјала вагине.

На основу досадашњих сазнања планоцелуларни карцином вагине обично настаје из VAIN. Најчешће се овај карцином појављује у жена старијих од 55 година, просечно у 63 година живота, што је више од 10 година од просечног животног доба у којем настају карциноми грлића материце. Зрачење примењивано у циљу лечења карцинома цервикса сматра се могућим узроком карцинома вагине.



Слика 4. - Carcinoma planocellulare invasivum vaginae G2N2 HE x 100.

Анализирајући бенигне, премалигне и малигне лезије хистопатолошки потврђене из биопсијског и оперативног материјала вагине долази се до закључка да су међу њима најучесталије премалигне лезије (20 или 40.00%), затим следе бенигне (19 или 38%), док су

малигне лезије најређе са учесталошћу од 11 случајева (22.00%). Наведене промене најзаступљеније су у животној доби од 41-50 г. живота ( $D=1.193$ ;  $p<0.05$ ) (табела 2).

**Табела 2.** - Хистопатолошке промене биопсијског и оперативног материјала вагине.

Хистолошки градуc		Животна доб (г)						Укуп.
		<20	21-30	31-40	41-50	51-60	>60	
Бенигне лезије	Бр.	1	4	4	6	3	1	19
	%	5.3	21.1	21.1	31.6	15.8	5.3	38.0
Премалигне лезије	Бр.	0	1	5	5	7	2	20
	%	0.0	5.0	25.0	25.0	35.0	10.0	40.0
Малигне лезије	Бр.	0	1	1	5	3	1	11
	%	0.0	9.1	9.1	45.5	27.3	9.1	22.0
Укупно	Бр.	1	6	10	16	13	4	50
	%	2.0	12.0	20.0	32.0	26.0	8.0	100.0

## ЗАКЉУЧАК

Патолошке промене за које се сматра да су удруженим са HPV инфекцијом јављају и на вагини. Те промене могу бити бенигног карактера (*condylomata acuminata*) и јављају се најчешће између 30 и 40 година живота, док се премалигне промене (VAIN I, II, III) као најзаступљеније патолошке промене вагине, (40%), јављају највише у животној доби од 51-60г. У животној доби од 41-50г у највећем броју случајева јављају се и малигне промене (*sarcoma planocellulare*) и то највише са хистолошким градуcом G2N2 72,72%.

## ЛИТЕРАТУРА

- Bornstein J, Kaufman RH, Adam E, Adler-Storhtz K. Human papillomavirus associated with vaginal intraepithelial neoplasia in women exposed to diethylstilbestrol in utero. *Obstet Gynecol.* 1987 Jul;70(1):75-80.
- Cardosi RJ, Bomalaski JJ, Hoffman MS. Diagnosis and management of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001 Dec;28(4):685-702.
- Diakomanolis E, Stefanidis K, Rodolakis A, Haidopoulos D, Sindos M, Chatzipappas I, Michalas S. Vaginal intraepithelial neoplasia: report of 102 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002;23(5):457-9.
- Frega A, French D, Piazze J, Cerekja A, Vetrano G, Moscarini M. Prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia in previously hysterectomized women by high-risk HPV DNA detection. *Cancer Lett.* 2007 May 8;249(2):235-41.
- Merino MJ. Vaginal cancer: the role of infectious and environmental factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 2):1255-62.
- Conley, LJ, Ellerbrock, TV, Bush, TJ, et al. HIV-1 infection and risk of vulvovaginal and perianal condylomata acuminata and intraepithelial neoplasia: A prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359:108.
- Teshima H, Koi S, Yamakawa Y, Katase K, Umezawa S, Kato T, Hasumi K. [Treatment of genital condyloma acuminatum and vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) with topical idoxuridine and aciclovir] *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi.* 1994 Oct;46(10):1065-8.
- Townsend, DE. Intraepithelial neoplasia of the vagina. In: *Gynecologic oncology. Fundamental principles and clinical practice*, Coppleson, M (Ed), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1992, p. 493.
- 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 Nov; 83(2):363-9.
- Murta EF, Neves Junior MA, Sempionato LR, Costa MC, Maluf PJ. Vaginal intraepithelial neoplasia: clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2005 Oct; 272(4):261-4. Epub 2005 Oct 13.
- Zhang QX, Zhu L, Lang JH, Shen K, Huang HF, Pan LY. Clinical analysis of six cases of vaginal intraepithelial neoplasia. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2008 Mar;43(3):193-6.
- Sherman, AI. Laser therapy for vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *J Reprod Med* 1990; 35:941.
- Hoffman, MS, Roberts, WS, LaPolla, JP, Fiorica, JV, Cavanaugh, D. Laser vaporization of grade 3 vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:1342.
- Benedet JL, Wilson PS, Matisic JP. Epidermal thickness measurements in vaginal intraepithelial neoplasia. A basis for optimal CO2 laser vaporization. *J Reprod Med.* 1992 Sep; 37(9):809-12.
- 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(2):127-30.
- Diakomanolis E, Rodolakis A, Boulgaris Z, Blachos G, Michalas S. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser ablation and upper vaginectomy. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54(1):17-20.
- 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 Jan 10;106(1):64-8.
- Yliskoski M, Cantell K, Syrjänen K, Syrjänen S. Topical treatment with human leukocyte interferon of HPV 16 infections associated with cervical and vaginal intraepithelial neoplasias. *Gynecol Oncol.* 1990 Mar;36(3):353-7.
- Ferris DG, Messing MJ, Crosby JH. Vaginal intraepithelial neoplasia III detected after hysterectomy for benign conditions. *J Fam Pract.* 1995 Jan;40(1):81-5.
- Sideri M, Jones RW, Heller DS, Haefner H, Neill S, Preti M, Scurry J, Wilkinson EJ, Edwards L. Comment on the Article: 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.
- Srodon M, Stoler MH, Baber GB, Kurman RJ. The distribution of low and high-risk HPV types in vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia (VIN and VaIN). *Am J Surg Pathol.* 2006 Dec;30(12):1513-8.
- Baldwin PJ, van der Burg SH, Boswell CM, Offringa R, Hickling JK, Dobson J, Roberts JS, Latimer JA, Moseley RP, Coleman N, Stanley MA, Sterling JC. Vaccinia-expressed human papillomavirus 16 and 18 e6 and e7 as a therapeutic vaccination for vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Clin Cancer Res.* 2003 Nov 1;9(14):5205-13.
- Robboy SJ, Truslow GY, Anton J, Richart RM. Role of hormones including diethylstilbestrol (DES) in the pathogenesis of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol.* 1981 Oct;12(2 Pt 2):S98-110.
- Sherman ME, Paull G. Vaginal intraepithelial neoplasia. Reproducibility of pathologic diagnosis and correlation of

- smears and biopsies. *Acta Cytol.* 1993 Sep-Oct;37(5):699-704.
25. Logani S, Lu D, Quint WG, Ellenson LH, Pirog EC. Low-grade vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia: correlation of histologic features with human papillomavirus DNA detection and MIB-1 immunostaining. *Mod Pathol.* 2003 Aug;16(8):735-41.
26. González Sanchez JL, Chávez Brambilia J, Menéndez Velazquez J, Deolarte Melgarejo JM. Vaginal intraepithelial carcinoma. Diagnosis and management. *Ginecol Obstet Mex.* 1993 Aug;61:219-22.
27. Kino N, Sata T, Sato Y, Sugase M, Matsukura T. Molecular cloning and nucleotide sequence analysis of a novel human papillomavirus (Type 82) associated with vaginal intraepithelial neoplasia. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2000 Jan;7(1):91-5.
28. Mao CC, Chao KC, Lian YC, Ng HT. Vaginal intraepithelial neoplasia: diagnosis and management. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 1990 Jul;46(1):35-42.
29. Massad LS. Outcomes after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2008 Jan;12(1):16-9. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2008 Apr;12(2):145.
30. Diakomanolis E, Rodolakis A, Sakellaropoulos G, Kalpaktoglou K, Aravantinos D. Conservative management of vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) by laser CO<sub>2</sub>. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1996;17(5):389-92.
31. Woodman CB, Mould JJ, Jordan JA. Radiotherapy in the management of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1988 Oct;95(10):976-9.
32. 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 Jan;176(1 Pt 1):93-9.
33. González Bosquet E, Torres A, Busquets M, Esteva C, Muñoz-Almagro C, Lailla JM. Prognostic factors for the development of vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2008;29(1):43-5.
34. Shepherd JH. Revised FIGO staging for gynaecological cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 96 (8): 889-92, 1989.
35. Wilkinson EJ. Pathology of the vagina. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 1991 Aug;3(4):553-60.
36. Diakomanolis E, Rodolakis A, Stefanidis K, Haidopoulos D, Blachos G, Kavalakis J, Michalakis S. Primary invasive vaginal cancer. Report of 12 cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2002; 23(6):573-4.
37. Staats PN, Clement PB, Young RH. Primary endometrioid adenocarcinoma of the vagina: a clinicopathologic study of 18 cases. *Am J Surg Pathol.* 2007 Oct;31(10):1490-501.
38. Straughn JM Jr, Huh WK, Kelly FJ, Leath CA 3rd, Kleinberg MJ, Hyde J Jr, Numnum TM, Zhang Y, Soong SJ, Austin JM Jr, Partridge EE, Kilgore LC, Alvarez RD. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging. *Gynecol Oncol.* 2002 Feb;84(2):194-200.
39. Sohaib SA, Houghton SL, Meroni R, Rockall AG, Blake P, Reznick RH. Recurrent endometrial cancer: patterns of recurrent disease and assessment of prognosis. *Clin Radiol.* 2007 Jan;62(1):28-34; discussion 35-6.
40. Tschernie G. Female genital tract malignancies during puberty. Uterine and cervical malignancies. *Ann N Y Acad Sci.* 1997 Jun 17;816:331-7.
41. Gadducci A, Cionini L, Romanini A, Fanucchi A, Genazzani AR. Old and new perspectives in the management of high-risk, locally advanced or recurrent, and metastatic vulvar cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006 Dec;60(3):227-41.