

AEPCC



Guías

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA CERVICAL Y COLPOSCOPIA

NEOPLASIA VAGINAL INTRAEPITELIAL (VaIN)



Para la citación de la presente AEPCC-Guía se hará constar:

“AEPCC-Guía: Neoplasia vaginal intraepitelial (VaIN). Publicaciones AEPCC, noviembre 2015”

ISBN 978-84-608-4145-6

Edición: 1ª, noviembre 2015

Copyright@ AEPCC 2015

1. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

La Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC), tiene como objetivo fundamental “**promover el conocimiento y la investigación del tracto genital inferior de la mujer**”. En cumplimiento de este objetivo, y sensible a la demanda de los profesionales dedicados a la patología del tracto genital inferior y colposcopia, la AEPCC ha creado las “**AEPCC-Guías**”

Las **AEPCC-Guías** abarcan áreas concretas del conocimiento de la patología del tracto genital inferior caracterizadas por su relevancia e importante repercusión en la práctica clínica. Las **AEPCC-Guías** son documentos basados en la evidencia científica y desarrollados de forma sistemática que pretenden ayudar a los profesionales a consensuar la toma de decisiones en la práctica clínica sobre las opciones diagnósticas y terapéuticas más adecuadas de un determinado problema de salud.

Los objetivos específicos que se persiguen con las AEPCC-Guías son:

- Fomentar líneas estandarizadas de actuación basadas en la evidencia científica actual y en la información fiable y consensuada.
- Garantizar la equidad de las pacientes a la hora de ser atendidas independientemente de su localización territorial promoviendo la buena praxis.
- Mejorar la efectividad de las intervenciones y la calidad de la atención sanitaria.
- Favorecer la implantación de indicadores de control de calidad o de efectividad clínica.
- Facilitar la toma de decisiones en el ámbito administrativo para los gestores o planificadores de recursos sanitarios.

En definitiva, el rigor metodológico establecido para la elaboración de las **AEPCC-Guías** persigue la elaboración de documentos de excelente calidad científica cuya implementación permita una mejor práctica clínica y un mayor conocimiento de la patología del tracto genital inferior.

2. METODOLOGÍA

La metodología concreta que se ha seguido para la elaboración de las AEPCC-Guías incluye los siguientes aspectos:

- Designación de un Coordinador responsable de la elaboración de la **AEPCC-Guía** por parte de la Junta Directiva de la AEPCC. El coordinador, de acuerdo con la Junta Directiva, nombrará el Comité de Redacción constituido por él mismo, un secretario y los participantes. Los integrantes serán profesionales expertos miembros de la AEPCC o de otras Sociedades Científicas con reconocido prestigio sobre dicho tema.
- Elaboración consensuada del índice.
- Revisión crítica de la bibliografía disponible y asignación de niveles de evidencia.
- Discusión y consenso entre los miembros del Comité para la asignación del grado de recomendación.
- Elaboración del documento.
- Análisis final del documento por parte de un Comité de revisión y edición.
- Edición impresa y en formato on-line de la versión final.
- Difusión de las **AEPCC-Guías** en los Congresos, Cursos y Seminarios organizados por la AEPCC.
- Elaboración de Cursos de Formación Continuada on-line sobre el contenido de las **AEPCC-Guías** que permitan el conocimiento detallado de las mismas y faciliten su aplicación en la práctica clínica diaria (créditos de formación).
- Actualización de la **AEPCC-Guías**.

Valoración de la evidencia científica y grado y fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE.

Las “Guías de práctica clínica” consisten en recomendaciones dirigidas a los profesionales de la salud para ayudarles en la atención al paciente en relación con una determinada condición clínica. Se basan en la evidencia bibliográfica más importante sobre un determinado tema (revisiones sistemáticas de la literatura médica e identificación de estudios con la mayor evidencia científica disponible) y en la experiencia clínica práctica. Por lo general, se concede el nivel más alto de la clasificación a los estudios prospectivos en los que la asignación de pacientes ha sido aleatoria, y el nivel mínimo a los datos procedentes de la opinión de expertos. De este modo es posible valorar la calidad de la evidencia asociada a los resultados obtenidos de una determinada estrategia. Para la elaboración de las **AEPCG-Guías** todas las recomendaciones realizadas han teniendo en cuenta la calidad de la documentación científica actual. La fuerza de la recomendación ha sido consensuada por el Comité responsable de la **AEPCG-Guía** en función de la calidad de los trabajos disponibles.

Para la clasificación de la evidencia científica y el grado y fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>).

Para ello se han seguido las siguientes etapas:

1. Formulación de las preguntas PICO (paciente, intervención, comparación, resultados [“outcomes”]) y definición de las variables de resultado (en cuanto a beneficio y riesgo) para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. Puntuación de las variables de resultado de 1 a 9. A las variables clave para tomar una decisión se les asignó una puntuación de 7 a 9; para las variables importantes (pero no clave), de 4 a 6, y para aquellas variables poco importantes, de 1 a 3. El grupo de trabajo identificó, valoró y consensó la importancia de las variables de resultado.
3. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado clave. Se diseñaron búsquedas para identificar las revisiones sistemáticas, ensayos clínicos aleatorizados y otros estudios publicados. La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valoró como alta, moderada, baja y muy baja. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas de los ensayos clínicos aleatorizados, tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta y los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales una calidad de la evidencia baja. Los aspectos anteriormente descritos que permitieron disminuir o aumentar la calidad de la evidencia se describen en la tabla 1.
4. Evaluación de la calidad global de la evidencia. La calidad global de la evidencia se consideró según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado clave. En los casos en los que la evidencia para todas las variables clave favorecía la misma alternativa y había evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se consideró alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no comportó la disminución del grado de evidencia global.
5. Asignación de la fuerza de la recomendación. El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. Se remarca la importancia que tiene que las personas estén informadas de los beneficios y riesgos de un determinado procedimiento. En la tabla 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Tabla 1. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA CALIDAD DE LA EVIDENCIA

Diseño de estudio	Calidad evidencia inicial	En ensayos clínicos disminuir si*	En estudios observacionales aumentar si*	Calidad evidencia final
Ensayo clínico aleatorizado	Alta	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte**, sin factores de confusión, consistente y directa (+1)	Alta
		Inconsistencia importante (-1) alguna(-1) o gran(-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Asociación muy fuerte***, sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)	Moderada
Estudio observacional	Baja	Datos escasos o imprecisos	Gradiente dosis respuesta (+1)	Baja
		Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)	Muy baja

* 1: Subir (+1) o bajar (-1) un nivel (p.ej: de alto a moderado); 2: subir (+2) o bajar (-2) dos niveles (p.ej: de alto a bajo);

** un riesgo relativo estadísticamente significativo de >2 ($<0,5$), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.

*** un riesgo relativo estadísticamente significativo de >5 ($<0,2$), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

Fuente: adaptado de: Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol. 2011;64:401-6.

FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Tabla 2. SISTEMA GRADE PARA LA ASIGNACIÓN DE LA FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

	FUERTE	DÉBIL
Pacientes	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían.	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.
Clínicos	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.
Gestores/ Planificadores	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés.

Fuente: adaptado de: Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, Alderson P, Dahm P, Falck-Ytter Y, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations J Clin Epidemiol. 2013;66 (7):719-25. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.03.013.



Participantes

NEOPLASIA VAGINAL INTRAEPITELIAL (VaIN)

COORDINADOR

Dr. Norberto Medina Ramos

Responsable de la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior.

Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria.

REVISORES-EDITORES

Dr. Aureli Torné Bladé

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.

Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

Dra. Marta del Pino Saladrígues

Unidad de Ginecología Oncológica, Instituto Clínico de Ginecología y Obstetricia y Neonatología (ICGON), Hospital Clínic.

Instituto de Investigaciones Biomédicas August Pi i Sunyer (IDIBAPS), Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

AUTORES

Dra. María Castro Sánchez

Adjunta del Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Puerta de Hierro.

Majada Honda. Madrid

Dr. Rafael Comino Delgado

Catedrático Emérito de Obstetricia y Ginecología. Universidad de Cádiz.

Ex-Presidente de la AEPCD

Dra. Cristina Centeno Mediavillas

Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Vall d' Hebrón.

Responsable de la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior. Universidad Autónoma de Barcelona.

Dr. Jose Manuel Ramón y Cajal

Responsable de la Unidad de Patología del Tracto Genital Inferior.

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital San Jorge. Huesca

Dr. Alfonso Quesada López

Jefe de Sección. Unidad de Ginecología Oncológica. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria.

Santa Cruz de Tenerife.

Universidad de La Laguna.

Dra. Laila Bruni

Cancer Reserarch Programme (IDIBELL). Unitat

d'Infeccions i Càncer de l'Institut Català d'Oncologia (ICO)

Dr. Miguel Andújar Sánchez

Servicio de Anatomía Patológica.

Complejo Hospitalario Universitario Materno Insular de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria.

NEOPLASIA VAGINAL INTRAEPITELIAL (VaIN)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.....	08	7.4.1 Tratamiento escisional con asa de diatermia o láser CO2.....	20
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	09	7.4.2 Colpectomía parcial o total.....	20
3. ETIOPATOGENIA.....	10	7.5 Tratamiento destructivo.....	21
4. HISTOLOGÍA. TERMINOLOGÍA Y CLASIFICACIÓN.....	11	7.5.1 Láser de CO2	21
4.1 Utilización de biomarcadores en el diagnóstico histológico.....	12	7.5.2 Aspirador quirúrgico ultrasónico cavitacional (CUSA).....	21
5. HISTORIA NATURAL	13	7.5.3 Terapia fotodinámica.....	22
6. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO.....	14	7.6 Braquiterapia.....	22
6.1 Clínica.....	14	7.7 Tratamientos combinados.....	23
6.2 - Diagnóstico.....	14	7.8 Tratamiento en situaciones especiales.....	23
6.2.1- Exploración clínica y vaginoscopia.....	14	7.8.1 Población inmunodeprimida.....	23
6.2.2- Indicación y técnica de biopsia.....	15	7.8.2 Gestantes.....	23
6.2.3- Diagnóstico diferencial.....	16	7.9 Algoritmo terapéutico.....	24
7. TRATAMIENTO.....	17	7.10 Actitud terapéutica ante una persistencia tras el tratamiento.....	24
7.1 Principios generales (objetivo, características de la lesión, de la paciente...)	17	8. SEGUIMIENTO.....	26
7.2 Observación sin tratamiento.....	17	9. PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA VaIN. VACUNAS PROFILÁCTICAS VPH.....	27
7.3 Tratamiento tópico.....	17	10. RESUMEN.....	28
7.3.1 5-Fluorouracilo (5-FU)	18	11. RECOMENDACIONES.....	29
7.3.2 Ácido Tricloroacético (TCA).....	18	12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
7.3.3 Imiquimod.....	19		
7.3.4 Ácido poligammaglutámico (γ-PGA).....	19		
7.4 Tratamiento escisional.....	20		

1. Introducción

La neoplasia vaginal intraepitelial (VaIN) se considera la lesión precursora del cáncer de vagina. La VaIN es una entidad infrecuente y asintomática, que fácilmente puede pasar desapercibida en la exploración del tracto genital inferior. Su diagnóstico representa el 0,4% de todas las lesiones premalignas del tracto genital inferior aunque probablemente estas cifras infra-estiman la prevalencia real. A pesar de que se desconoce la prevalencia exacta de estas lesiones, diversos trabajos evidencian un incremento del diagnóstico de VaIN en los últimos años, favorecido en parte por el aumento del cribado citológico y la mayor sistematización del examen colposcópico¹.

Las lesiones de VaIN se clasifican en función del grado de afectación de la maduración epitelial en lesiones intraepiteliales de alto grado o HSIL (VaIN) y de bajo grado o LSIL (VaIN). La HSIL (VaIN) se considera el verdadero precursor del cáncer de vagina².

El cáncer de vagina es una neoplasia muy infrecuente, representa el 1-2 % de las neoplasias ginecológicas³. El carcinoma escamoso de vagina es la variedad histológica más frecuente y representa el 65-95% de todos los cánceres de vagina^{4,5}. Debido a la baja prevalencia de esta neoplasia existen pocos trabajos en la literatura que permitan conocer en profundidad su etiopatogenia e historia natural, y los estudios publicados presentan con frecuencia datos controvertidos. Es probable que, al igual que ocurre en el carcinoma de vulva, los factores etiológicos implicados en el carcinoma de vagina en las pacientes más jóvenes sean diferentes de los que intervienen en mujeres de mayor edad⁶. En este sentido, diferentes estudios apoyan que la etiología del cáncer de vagina en mujeres jóvenes se relaciona con la infección por el virus del papiloma humano (VPH) y el desarrollo y progresión a partir de lesiones precursoras (VaIN). En cambio, el cáncer de vagina en mujeres de mayor edad no se relaciona con la infección VPH y probablemente está asociado a factores hormonales y traumatismos crónicos.

La infección VPH esta implicada causalmente hasta en el 90% de los casos de VaIN. Esto justifica que las lesiones de VaIN se asocien a lesiones multicéntricas del tracto anogenital como la neoplasia intraepitelial del cuello uterino (CIN), la neoplasia vulvar intraepitelial (VIN) o la neoplasia anal intraepitelial (AIN)⁷. Concretamente la VaIN se asocia a CIN hasta en el 40% y se estima que en torno a un 20-30% de las pacientes con VaIN fueron previamente tratadas por un cáncer de cuello de útero⁸.

No existe evidencia de cuál es la modalidad terapéutica más adecuada para todos los casos de VaIN, sin embargo, los tratamientos escisionales, como la colpectomía parcial o total, utilizados clásicamente, presentan una importante morbilidad. Esta circunstancia ha favorecido que en los últimos años se hayan utilizado con mayor frecuencia tratamientos destructivos, con menos efectos adversos y con resultados de curación aceptables.

La conducta clínica en las pacientes con VaIN, constituye para los ginecólogos un verdadero desafío en su práctica asistencial. La baja frecuencia, la dificultad en el diagnóstico, el escaso conocimiento de su historia natural y la falta de evidencias y guías que apoyen un tratamiento y seguimiento definido contribuyen a explicar la complejidad del abordaje de esta lesión.

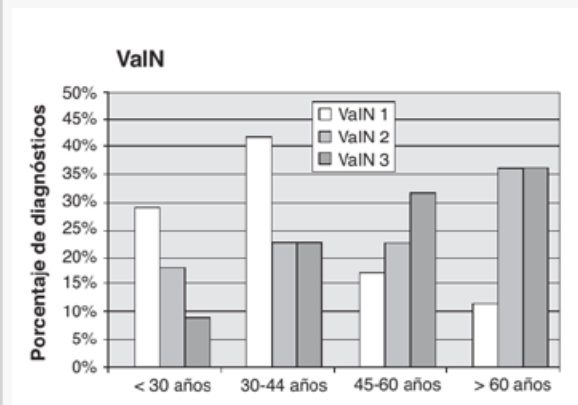
El objetivo de esta AEPCG-Guía es ofrecer una revisión actualizada y detallada de los aspectos más relevantes de la VaIN, que sirva de soporte y ayuda en la toma de decisiones, que permita adoptar una conducta protocolizada ante esta patología, en base a la evidencia científica disponible y los conocimientos más actuales.

2. Epidemiología

Se desconoce en gran medida la verdadera prevalencia de la VaIN y los datos disponibles a nivel internacional o en nuestro país son muy escasos. La incidencia de VaIN es difícil de conocer ya que la mayoría de lesiones son asintomáticas y no existen protocolos que estandaricen la exploración del tracto genital inferior dirigidos a su detección. Los países nórdicos, que tienen unos registros poblacionales de cáncer de gran calidad y que están directamente enlazados con las bases de datos de anatomía patológica, reportan una tasa de incidencia de HSIL (VaIN) de 0,5-1,3 casos por 100.000 mujeres-año, con una mayor incidencia a partir de los 60 años⁹.

En una serie de 189 casos, la edad media al diagnóstico era de 50 años¹⁰. En España, un estudio multicéntrico sobre 5.665 mujeres atendidas por 385 ginecólogos mostró que la VaIN constituya el 2% de toda la patología del tracto genital inferior asociada al VPH¹¹. Este estudio asume que esta proporción puede estar sobreestimada por la inclusión preferente de centros de referencia en patología del tracto inferior. Este estudio, también destaca que el 63% de los casos de HSIL (VaIN) se diagnosticaron en mujeres mayores de 45 años, frente a un 29% de los LSIL (VaIN) (figura 1). Se estima que a nivel de hospitalizaciones, en España, las lesiones intraepiteliales de vulva y vagina representaron conjuntamente 182 admisiones anuales durante el periodo 1997-2008¹².

Figura 1. Porcentaje de diagnósticos de los distintos grados de VaIN en función de la edad de las pacientes



Extraído de Cortés J y cols¹¹.

VaIN 1: neoplasia intraepitelial de vagina grado 1. Correspondiente a LSIL (VaIN) de acuerdo con la nomenclatura actual.

VaIN 2-3: neoplasia intraepitelial de vagina grado 2 y 3.

Correspondiente a HSIL (VaIN) de acuerdo con la nomenclatura actual.

Distribución de 69 casos de VaIN1, 22 VaIN2 y 23 VaIN3 diagnosticados en un periodo de 6 meses.

3. Etiopatogenia

El verdadero precursor del cáncer de vagina es la HSIL (VaIN)². Se acepta que el VPH es el agente causal del cáncer de vagina y de la HSIL (VaIN) en aproximadamente el 70% y el 90% respectivamente^{10,13,14,15}. Sin embargo, la prevalencia de VPH en pacientes con VaIN reportada en la literatura es muy variable. En un estudio español que incluye 152 casos, la prevalencia de VPH fue del 51,1% (63,4-77,7%)¹¹.

Estudios a nivel mundial hallan que el fenotipo de VPH más frecuente en la VaIN es el VPH 16 que se aísla en el 56,1% de los casos. Los 9 genotipos restantes más frecuentes son: VPH 18 (5,3%), VPH 52 (5,3%), VPH 73 (4,8%), VPH 33 (4,2%), VPH 59 (3,7%), VPH 56 (2,6%), VPH 51 (2,1%), VPH 6 (1,6%) y VPH 35 (1,6%)^{10,16,17}. En el estudio de Alemany et al, los 5 genotipos más frecuentes en España entre las pacientes con VaIN fueron el VPH 16: 47,4%, VPH 18: 3,3%, VPH 73: 3,3%, VPH 33: 2,6% y VPH 56: 26%¹⁰.

El concepto de infección VPH en sábana con afectación del tracto genital inferior y el riesgo de transformación neoplásica, es una hipótesis que basa la susceptibilidad para la infección por el VPH de esta región anatómica en el origen embriológico común del tercio superior de la vagina y del cérvix. Esta hipótesis explicaría que el tercio superior de la vagina sea la localización más frecuente de la VaIN y que muchas de estas lesiones sean multifocales o multicéntricas y se desarrollen de forma metacrónica o sincrónica con las neoplasias intraepiteliales de cuello uterino (CIN)^{16,17}. Piovano et al¹⁸, encuentran que el 29%

de los VaIN, se asocian a CIN previo, el 23% se presenta de forma concomitante con CIN y el 3% se asocian a VIN. Por otro lado, la incidencia de VaIN en pacientes hysterectomizadas por patología benigna es mínima respecto a la observada en pacientes con hysterectomía por CIN (alrededor del 1% vs al 40% a los 10 años del seguimiento)^{19,20}.

A pesar de que el VPH es el principal factor etiológico, la incidencia de VaIN es significativamente inferior a la de CIN. Silman et al,²¹ describen una incidencia 100 veces menor en un estudio con 10 años de seguimiento. Algunos trabajos atribuyen a la unión escamo-columnar del cuello uterino, inexistente en la vagina, como el área que justifica una mayor susceptibilidad del cérvix en el desarrollo de lesiones premalignas. Otros autores, especulan que, aun siendo la infección por VPH en la vagina tan frecuente como en el cérvix, la inmunidad innata y adaptativa a nivel vaginal es capaz de promover la regresión de las lesiones vaginales²².

No existen diferencias significativas entre HSIL (VaIN) y LSIL (VaIN) en cuanto a edad, paridad, consumo de tabaco, antecedentes de displasia cervical, cáncer de cérvix o hysterectomía por CIN.²⁰

Diversos co-factores se han relacionado con el desarrollo de VaIN y cáncer de vagina: número de parejas sexuales, hábito tabáquico, tratamientos radioterápicos previos, exposición al dietilestilbestrol y la inmunosupresión^{25,24,25}.

4. Histología. Terminología y clasificación

Histológicamente, las lesiones del epitelio escamoso de la vagina guardan una estrecha relación con las del cuello de útero. La primera descripción de VaIN se registró en los años treinta y durante muchos años se denominó carcinoma “in situ” de vagina ²⁶.

En los años cincuenta se utilizó el término “displasia” para referirse a las lesiones intraepiteliales de la vagina^{27,28}. Posteriormente, se asoció causalmente con el VPH²⁹, y las lesiones vaginales se graduaron según la alteración en la maduración del epitelio, en analogía con la clasificación de Richart para las lesiones cervicales³⁰. Se establecieron tres grados lesionales: displasia leve (VaIN 1), moderada (VaIN 2) y displasia grave o carcinoma “in situ” (VaIN 3). En el año 2012 el Colegio Americano de Patólogos y la Sociedad Americana de Patología Cervical y Colposcopia consensuaron una nueva terminología “*Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV Associated Lesions*”³¹, en adelante terminología LAST. Esta ha redefinido y fijado las categorías diagnósticas para todas las lesiones escamosas relacionadas con la infección por el VPH en el área anogenital. El objetivo de este consenso terminológico es mejorar la conducta clínica en estas pacientes y la comunicación entre patólogos y clínicos.

La terminología LAST establece una clasificación dicotómica para las lesiones escamosas del tracto genital inferior atendiendo a la biología del VPH. Las infecciones activas y transitorias se relacionan con lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LSIL) y las infecciones persistentes y con capacidad de progresión neoplásica se relacionan con las lesiones escamosas intraepiteliales de alto grado (HSIL) consideradas verdaderas lesiones premalignas. La terminología LAST recomienda usar LSIL y HSIL especificando entre paréntesis el término VaIN para referirse a las lesiones intraepiteliales de vagina. Esta terminología recientemente se ha aceptado como clasificación oficial de la IARC/WHO³² para los tumores del aparato genital femenino. En esta clasificación se abandona la categoría de displasia moderada – (IN 2) que engloba lesiones de alto y bajo grado de difícil caracterización morfológica en base al estudio de hematoxilina y eosina. Dada la baja reproducibilidad del diagnóstico histológico

de esta categoría y la gran variabilidad interobservador^{33,34} la terminología LAST mejora significativamente la concordancia diagnóstica³⁵

Las características histopatológicas de las LSIL son:

1. Alteraciones nucleares: incremento del tamaño nuclear, irregularidad de la membrana nuclear, incremento de la relación núcleo-citoplasma
2. Ausencia de maduración citoplasmática en el tercio inferior del epitelio escamoso.
3. Mitosis limitadas al tercio inferior
4. Presencia de células multinucleadas con tamaño nuclear aumentado y pleomorfismo, acompañado de halos perinucleares (coilocitos) y en ausencia de características de las lesiones de alto grado.
5. Condiloma acuminado o lesión papilar con características citopáticas por VPH.

Las características histopatológicas de las HSIL son:

1. Alteraciones nucleares: incremento del tamaño nuclear, irregularidad de la membrana nuclear, incremento de la relación núcleo-citoplasma
2. Ausencia de maduración citoplasmática que alcanza los dos tercios más superficiales.
3. Mitosis que se presentan en los dos tercios superiores.
4. Situaciones especiales:
 - a. Mitosis anómalas y atipia nuclear importante, referida a lesiones aparentemente de bajo grado que presentan una atipia nuclear muy marcada en el tercio inferior del epitelio con mitosis en cualquier altura del epitelio. Estas lesiones se consideran HSIL.
 - b. Lesión intraepitelial “delgada”: Hace referencia a lesiones intraepiteliales de menos de 10 células de espesor que presentan una proliferación basal inmadura importante o mitosis por encima de este estrato basal.
 - c. Lesión intraepitelial queratinizante. Lesiones con proliferación atípica importante, eosinofilia citoplasmática marcada y queratinización superficial anómala. Estas lesiones son más comunes en vulva y región perianal pero ocasionalmente se observan en la vagina.



4.1 UTILIZACIÓN DE BIOMARCADORES EN EL DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO

La terminología LAST reconoce que únicamente la detección inmunohistoquímica de la sobreexpresión de p16 presenta suficiente evidencia científica para utilizarse selectivamente en el diagnóstico histológico de las lesiones intraepiteliales³⁶.

Se considera que una muestra es p16 positiva si existe una tinción fuerte y continua, tanto citoplasmática como nuclear, en la capa basal del epitelio que puede extenderse hasta los estratos más superficiales y teñirlo en su totalidad.

La tinción de p16 está indicada en las siguientes situaciones:

1. En el diagnóstico diferencial entre HSIL y lesiones no neoplásicas como la atrofia, cambios reparativos o defectos de orientación de la muestra (cortes tangenciales).

2. En la categorización dicotómica de las lesiones anteriormente consideradas como displasia moderada (VaIN 2). En estos casos, una tinción intensa o difusa se considera HSIL (VaIN) mientras que una tinción negativa se considera LSIL (VaIN).

3. En las discrepancias diagnósticas de HSIL (VaIN), la p16 aumenta la precisión³⁷ y la sensibilidad diagnóstica³⁸ con una ligera disminución de la especificidad, debido a que un porcentaje de LSIL son positivas para p16.

Por el contrario se desaconseja su utilización en las siguientes situaciones:

1. En el diagnóstico diferencial entre LSIL y epitelio normal, ya que un porcentaje de LSIL es negativo para p16.

2. Para condicionar la conducta clínica de las LSIL atendiendo a la expresión de p16. Aunque algunos estudios en el cérvix muestran que las LSIL (CIN1) p16 positivas presentan un riesgo aumentado de progresión hacia HSIL y las negativas una menor tasa de progresión a HSIL^{39,40}, estos hallazgos no se confirman en otras series⁴¹

5. Historia natural

La historia natural de la VaIN es en gran parte desconocida y son muy pocos los estudios en la literatura que abordan este tema. Esta circunstancia se explica en parte por el hecho de ser una entidad poco frecuente, asintomática y que habitualmente se diagnostica de forma sincrónica o metacrónica con lesiones intraepiteliales de cérvix y/o vulva.

Existen varias formas de presentación de la VaIN: 1) de novo, y sin asociarse a otras lesiones del tracto genital 2) asociada a CIN o cáncer de cérvix, 3) asociada a neoplasias intraepiteliales vulvares (VIN) o cáncer de vulva, o 4) asociada a CIN y VIN o sus respectivos homólogos invasivos¹⁶.

Una de las series más largas publicadas incluye 127 casos de VaIN seguidos una media de 34 meses (rango de 12 a 169 meses), y describe la regresión lesional del 89% sin casos de progresión a cáncer y sin influencia del grado o tipo de tratamiento sobre su evolución²⁰. En este estudio el 11% de las lesiones presentaron recurrencias. Otro estudio con 163 casos y seguimiento medio de 18 meses (rango 1 a 194 meses) halló que las LSIL (VaIN1) presentaron una evolución similar independientemente de si recibieron o no tratamiento⁴². En este mismo estudio se describe un mayor porcentaje de recurrencia en las HSIL (VaIN) que en las LSIL (VaIN) y la aparición de 6 casos de cáncer de vagina diagnosticados en mujeres con HSIL (VaIN2-3).

Los trabajos que evalúan el riesgo de recurrencia tras tratamiento en la VaIN son heterogéneos y están limitados por: 1) el reducido número de pacientes incluidos, 2) la diferencia respecto al criterio de tratamiento de la VaIN según el grado histológico, 3) las características de las lesiones incluidas en las series publicadas, 4) el tipo de tratamiento empleado, 5) la disparidad en el tiempo de seguimiento.

En general, después del tratamiento de la VaIN, se estima que el porcentaje de recurrencia es de aproximadamente un 30%^{17,21}. El principal factor de riesgo de recurrencia es la persistencia de la infección por VPH⁴³. Sin embargo, existe discrepancia en la literatura sobre otros factores de

riesgo de recurrencia. Algunos trabajos hallan un mayor porcentaje de recurrencias en HSIL (VaIN)⁴², lesiones multicéntricas del tracto genital inferior (CIN, VIN, AIN...) ²¹ y lesiones extensas o multifocales⁴⁴. Otros autores concluyen que el tipo de tratamiento es el principal factor que modifica el riesgo de recurrencia⁴⁵, aunque no todos los estudios hallan diferencias significativas en este aspecto⁴⁶.

El riesgo de progresión de LSIL (VaIN) a HSIL (VaIN) se estima en 5-30%^{1,7,17,21,47}. El riesgo de progresión a cáncer de la VaIN en general se estima alrededor del 3%⁴⁸, o del 5-6% si nos referimos exclusivamente a HSIL (VaIN)⁴², con un tiempo de progresión entre 8 meses y 20 años según las series consultadas⁷ Probablemente, aquellos casos en los que la progresión se documenta en un tiempo inferior a los 12 meses sean en realidad, lesiones de vagina invasoras no diagnosticadas inicialmente.

La historia natural de la VaIN es muy diferente en el subgrupo de pacientes con histerectomía previa por CIN o cáncer de cuello de útero. Se ha documentado una mayor frecuencia de VaIN en este subgrupo de pacientes. Se estima que hasta el 20% de las mujeres tratadas por cáncer de cuello de útero desarrollarán una displasia vaginal, especialmente si la paciente ha realizado tratamiento con radioterapia⁴⁹.

En estos casos la VaIN presenta un mayor riesgo de progresión e invasión oculta y una mayor tendencia a la recidiva tras tratamiento lo que debe ser tenido en cuenta en el momento de valorar el abordaje terapéutico de las mismas^{24, 50}. Las mujeres tras histerectomía por CIN o con antecedente de cáncer de cuello de útero precisan controles ginecológicos a largo plazo (hasta 20 años), ya que el intervalo entre la cirugía y la aparición de VaIN oscila entre 4 y 13 años^{42,51,52}.

6. Clínica y diagnóstico

6.1 CLÍNICA

Las pacientes con VaIN, suelen estar asintomáticas, aunque ocasionalmente pueden referir prurito, dispareunia o leucorrea⁵³. La aparición de sangrado o leucorrea sanguinolenta es un signo de sospecha de invasión.

La VaIN puede presentarse como una lesión única, pero en la mayoría de los casos aparece asociada a una lesión cervical o bien puede aparecer, en la cúpula vaginal, tras una histerectomía en pacientes con una lesión cervical previa. Así, una citología anormal en una mujer diagnosticada de CIN que ha sido histerectomizada, es con frecuencia la primera indicación de una posible lesión vaginal.

En pacientes no histerectomizadas con citología anormal si la colposcopia no revela lesión exocervical ni endocervical, es conveniente realizar una vaginoscopia con tal de excluir la presencia de VaIN. Esta situación es infrecuente en la práctica clínica.

6.2 DIAGNÓSTICO

6.2.1 Exploración clínica y vaginoscopia

El diagnóstico de la VaIN requiere de una exploración cuidadosa de la vagina bajo visión colposcópica (vagoscopia). Aunque idealmente la vaginoscopia debería realizarse sistemáticamente en todos los casos en los que se realiza una colposcopia, la baja prevalencia de VaIN, la dificultad y laboriosidad de la vaginoscopia explican que en la práctica muchas veces no se realice. Sin embargo existen situaciones clínicas específicas que obligan a una exploración minuciosa de la vagina (Tabla 1).

La vaginoscopia debe realizarse de forma muy exhaustiva y seguir un orden riguroso para que ninguna lesión pase desapercibida. La gran superficie de esta cavidad anatómica, sus pliegues, la presencia del cérvix que dificulta el acceso a los fondos de saco vaginales, las propias valvas del espéculo que ocultan una parte importante de la vagina, y la visión tangencial de la mucosa hacen que

Tabla1: Indicaciones de vaginoscopia

Citología anormal tras una histerectomía
Citología anormal tras resección completa de CIN
Citología anormal no explicada tras colposcopia y estudio endocervical
Presencia de lesión vaginal palpable o visible a simple vista
CIN en mujer inmunodeprimida
Antecedente de exposición Dietilestilbestrol (DES)
Leucorrea o sangrado vaginal de causa inexplicable
Previa a una histerectomía por persistencia de CIN
CIN: neoplasia cervical intraepitelial

la exploración en general sea dificultosa. Por todo ello, es importante seguir una sistemática rigurosa que puede resumirse en estos 5 pasos:

1. Antes de la introducción del espéculo realizar una inspección directa del meato uretral, himen, introito y mucosa proximal de la vagina, en busca de lesiones que requieran mayor atención.
2. Introducción cuidadosa del espéculo
3. Valoración del flujo vaginal (toma de muestra para cultivos si está indicado), la mucosa y su vascularización antes de la aplicación del acético. La colpitis provoca congestión, eritema y cambios vasculares difusos a diferencia de la VaIN.
4. Aplicación de acético y examen colposcópico para identificar lesiones a nivel del cuello del útero. Posteriormente exploración de los fondos de saco de vagina mediante la movilización lateral del cérvix con torunda o espátula. En la paciente con histerectomía previa, examinar cuidadosamente los ángulos de la cúpula vaginal puesto que es el área más frecuente de recidiva. Puede ser útil utilizar un gancho o erina, un espéculo endocervical o una pinza de pólipo para acceder a dichos ángulos.
5. Exploración de los tercios medio y externo de la vagina

y posteriormente, tras la rotación cuidadosa del espéculo, de las paredes anterior y posterior. Antes de retornar el espéculo a su posición inicial se debe aplicar la solución de lugol y repetir la exploración del cuello uterino y la vagina. La tinción con lugol durante la vaginoscopia es especialmente importante ya que permite detectar pequeñas lesiones que pasan desapercibidas con el ácido acético. La presencia de áreas lugol débil o negativas de bordes definidos es muy sugestiva de la presencia de VaIN. El color amarillo mostaza homogéneo es característico de las HSIL (VaIN) y su clara diferenciación del color caoba de la mucosa sana circundante, permite realizar una biopsia dirigida y localizar la lesión para el tratamiento.

En la menopausia y en pacientes que realizan anticoncepción con gestágenos, el déficit de estrógenos disminuye el glucógeno de las células escamosas, y con ello, reduce la captación de lugol. En estos casos la administración de estrógenos locales durante las 3 semanas mejora el trofismo y facilita la visualización de las áreas anormales. Las imágenes colposcópicas obtenidas mediante vaginoscopia deben describirse de acuerdo con la Clasificación la Federación Internacional de Patología Cervical y Colposcopia (IFCCP) de 2011⁵⁴. Las imágenes anormales en la vagina, igual que ocurre en el cuello del útero, son epitelio acetoblanco, mosaico y punteado que a su vez se clasifican en grado 1 y 2. Sin embargo, el patrón de mosaico es más infrecuente en la vagina que en el cérvix y su presencia suele relacionarse con metaplasia de una zona de transformación congénita, adenosis vaginal o con la extensión vaginal de una lesión cervical.

Igual que ocurre en el cuello uterino, existe cierta correlación entre las características de las lesiones observadas con vaginoscopia y el grado de lesión histológica, sin embargo, el objetivo de esta exploración es dirigir la toma de biopsia al área lesional más alterada.

Los patrones colposcópicos que sugiere la existencia de una LSIL (VaIN) son el epitelio acetoblanco plano o levemente sobreelevado con superficie lisa o micropapilar de bordes netos o indefinidos y de tamaño variable, desde unos milímetros a varios centímetros. El escaso blanqueamiento con acético dificulta su distinción respecto al de la mucosa vaginal normal. El patrón vascular es infrecuente y suele tratarse de un punteado fino, uniforme y con distancia intercapilar pequeña. La ausencia o débil captación de

yodo permite su fácil detección con este procedimiento. El patrón de tinción con lugol heterogéneo es típico de las LSIL (VaIN) mientras el color amarillo mostaza homogéneo se asocia tanto a lesiones de bajo como de alto grado. Las lesiones de LSIL (VaIN) son generalmente multifocales y pueden ser difusas por toda la vagina.

Las características colposcópicas de la HSIL (VaIN) son similares a las observadas en las HSIL cervicales, excepto que raramente se hallan áreas de mosaico en la vagina. Las áreas de HSIL (VaIN) suelen ser sobrelevadas con una superficie plana o rugosa, o con hiperqueratosis o áreas erosivas. Sus bordes tienden a ser netos. La característica más destacada de la HSIL (VaIN) es su coloración acetoblanca, que se hace más opaca y densa cuanto más grave es la lesión. Esta característica impide la visualización de la vascularización subyacente. A mayor magnificación y cuando se desvanece el efecto del acético a veces es posible ver un punteado más o menos grueso localizado en la zona de la lesión que sugiere la existencia de cambios vasculares. Estos aparecen tarde en el proceso de la carcinogénesis y si son muy aparentes son sospechosos de invasión. A diferencia de las lesiones de bajo grado que suelen ser multifocales, la HSIL (VaIN) suele ser unifocal.

Características colposcópicas de sospecha de invasión: la presencia de vasos atípicos son el signo principal de sospecha de invasión. La ulceración, la existencia de áreas de necrosis, o muy exofíticas, la presencia de nódulos y la friabilidad son otros signos que sugieren la presencia de una lesión invasiva. Cualquiera de estos signos obliga a realizar una biopsia o una exéresis completa de la lesión con tal de excluir la invasión y contraindica cualquier tratamiento destructivo.

6.2.2 Indicación y técnica de biopsia

La biopsia vaginal dirigida mediante vaginoscopia es el único método que nos permite la confirmación diagnóstica de la VaIN.

La biopsia se realiza mediante una pinza sacabocados incidiendo sobre la mucosa de la forma más perpendicular posible. La mayoría de las veces este procedimiento se puede realizar sin anestesia especialmente en los dos tercios superiores de la vagina donde hay menor sensibilidad. La profundidad de 1,5 – 3 mm es suficiente puesto que en la

vagina no hay tejido glandular. El sangrado es muy escaso y se soluciona fácilmente con solución de Monsel, nitrato de plata o percloruro de hierro. En algunos casos de atrofia vaginal importante, puede ser necesaria la exploración y biopsia bajo anestesia.

6.2.3 Diagnóstico diferencial

Existen una serie de entidades que pueden confundirse a la exploración con la VaIN (tabla 2).

1. Papilomatosis vaginal, caracterizada por la presencia de papilas fisiológicas que pueden confundirse con una infección por VPH. Su color es similar al resto de la mucosa, falta el eje vascular y presentan captación de lugol ya que el epitelio que las recubre es normal. No siempre existe el antecedente de exposición a DES. No requieren la toma de biopsia.

2. Zona de transformación congénita, normalmente situada en el cuello uterino, puede extenderse a los fondos de saco anterior y posterior de la vagina conformando una imagen romboidal. Presenta un color acetoblanco tenue y un mosaico y punteado finos. La captación de lugol es débil o heterogénea. El diagnóstico diferencial con una lesión cervical extensa que se extiende a la vagina o con una lesión que se asienta en una zona de transformación congénita puede ser muy difícil. La biopsia en este caso permite descartar la presencia de lesión intraepitelial

3. Adenosis vaginal. Es la presencia de células glandulares en la vagina. A simple vista aparece como un área roja que tras aplicar acético, da imágenes semejantes a la VaIN (área acetoblanca tenue, mosaico y punteado fino). Puede asociarse con cambios del epitelio glandular a nivel cervical como ectopia o epitelio cilíndrico cervical hipertrófico o polipoide. Se observa en un pequeño porcentaje de mujeres de forma espontánea o asociada a la exposición in útero de Dietilestilbestrol. También se ha descrito tras tratamientos vaginales con láser CO2 o 5-fluoruracilo.

4. Candidiasis vaginal. El eritema difuso puede reproducir, con el test de Schiller un punteado lugol débil semejante a la vaginitis condilomatosa, o dar lugar a la aparición de áreas lugol débiles.

5. Infección por trichomonas. Produce una inflamación intensa que impide una exploración correcta. Los cambios pueden ser difusos o aparecer en forma de máculas rojas de unos milímetros de diámetro, lugol negativas, denominadas “colpitis en fresa”. La vaginoscopia debe ser

considerada no adecuada por la inflamación y la paciente debe ser reevaluada después del tratamiento.

6. Liquen plano vaginal. Se observan lesiones eritematosas más o menos difusas, con adelgazamiento de la mucosa vaginal y erosiones que le dan una tinción irregular con el lugol. Es frecuente la presencia de secreción abundante amarillo-grisácea.

7. Cambios por radioterapia. La vagina tiene un aspecto fibroso, pálido, con un epitelio liso muy delgado y abundantes vasos de características atípicas (vasos que presentan cambios de dirección y que aparecen o desaparecen bruscamente), y que a menudo sangran al roce. No deben confundirse con los vasos atípicos propios de las lesiones intraepiteliales o malignas (posibles recidivas tras radioterapia).

8. Atrofia vaginal. Asociada al déficit estrogénico puede dificultar la identificación de la VaIN en pacientes menopáusicas. La vagina suele ser estenótica, con escasos pliegues, color pálido y ausencia de reacción acetoblanca o de tinción con lugol. La fragilidad de la mucosa provoca erosiones y sangrado con la manipulación. Por todo ello, la vaginoscopia y la toma de biopsias en caso de sospecha de VaIN resulta difícil.

Tabla 2: Diagnóstico diferencial de la VaIN. Situaciones que pueden similar u ocultar una VaIN

Inflamación por candidiasis, trichomonas, liquen plano vaginal, atrofia vaginal.
Papilomatosis vaginal
Zona de transformación congénita (ZTC)
Adenosis vaginal
Cambios por radioterapia

7. Tratamiento

7.1 PRINCIPIOS GENERALES

El objetivo del tratamiento de la VaIN es evitar la progresión a un cáncer invasor de vagina. En la actualidad, se dispone de diversas opciones terapéuticas sin que exista un acuerdo unánime sobre cuál es el mejor tratamiento.

Para la elección de un determinado tratamiento se tiene que tener en cuenta: 1) las características de la lesión (tamaño, número, localización, multifocalidad y multicentricidad, antecedente de tratamiento por CIN o cáncer de cuello de útero) y 2) las características de la paciente (edad, comorbilidad, posibilidad de seguimiento). Los conocimientos técnicos, la experiencia personal, y el equipamiento disponible también son importantes a la hora de elegir la mejor opción terapéutica.

La mayor parte de la información disponible en la literatura sobre la eficacia de los tratamientos en pacientes con VaIN corresponde a estudios retrospectivos, incluye un número reducido de casos y su análisis presenta limitaciones puesto que con frecuencia se valoran conjuntamente los casos de LSIL o HSIL (VaIN), o diferentes modalidades terapéuticas de forma aislada o combinada. Por ello, las conclusiones de dichos estudios tienen una calidad de la evidencia relativamente bajo.

7.2 OBSERVACIÓN SIN TRATAMIENTO

La pauta recomendada en las pacientes con LSIL (VaIN) es el seguimiento sin tratamiento. **Calidad de la evidencia:** baja; **Grado de recomendación:** fuerte a favor.

Pauta

Control anual con citología, prueba de VPH y vaginoscopia. Si presenta cambios en el número de lesiones o incremento de tamaño valorar biopsia.

Justificación

La mayoría de estas lesiones regresan espontáneamente⁷. De hecho, no se ha establecido que presenten riesgo de progresión a cáncer de vagina. Sin embargo, con cierta frecuencia estas lesiones presentan un curso recurrente⁴⁷. Una excepción corresponde a las pacientes inmunodeprimidas, en las que de forma general se recomienda el tratamiento sistemático.

El seguimiento sin tratamiento en pacientes con HSIL (VaIN) se puede plantear en casos seleccionados. Los criterios de inclusión para esta opción son: 1) no historia previa de cáncer del tracto genital inferior, 2) no inmunosupresión, 3) lesiones vaginales únicas y menores de dos centímetros, y 4) vaginoscopia y biopsia que descarten invasión. **Calidad de la evidencia:** baja; **Grado de recomendación:** débil a favor

Pauta

Control cada 6 meses con vaginoscopia y citología. Si se observa algún cambio como aumento de tamaño, incremento del número de lesiones, se recomienda realizar tratamiento.

Justificación

Este subgrupo seleccionado de lesiones se ha descrito que evolucionan más lentamente, y presentan un menor riesgo de progresión⁴⁸. De hecho, aplicando estos criterios se ha descrito una tasa de regresión espontánea de HSIL (VaIN) de 70-80%^{43,48}.

7.3 TRATAMIENTOS TÓPICOS

Los tratamientos tópicos tienen como ventaja principal la posibilidad de aplicarse a toda la mucosa vaginal. Por ello son de especial utilidad en las lesiones multifocales, en las que constituyen una buena alternativa a los tratamientos destructivos o escisionales o bien pueden combinarse con estos.

7.3.1 5-Fluorouracilo (5-FU)

Mecanismo de acción

El 5-FU es un agente citotóxico antagonista de la pirimidina que bloquea la reacción de metilación del ácido desoxiuridílico impidiendo su conversión a ácido timidílico. Su eficacia radica en que se une de forma irreversible a la enzima timidilato sintasa, esencial para la síntesis de nucleótidos de timina. La carencia de timina bloquea la replicación del ADN, impidiendo la división celular. El 5-FU fue uno de los primeros citostáticos y se ha utilizado frecuentemente por vía endovenosa en diferentes neoplasias.

Posología

Crema al 5% aplicada por el ginecólogo 1 vez por semana durante 6-10 semanas. Se recomienda colocar un tampón vaginal después de la aplicación de 5-FU que se retirará a las 24 horas o proteger la vulva con vaselina para evitar la vulvitis por contacto con la crema.

Indicación

Lesiones multifocales, muy extensas sin sospecha de invasión. **Calidad de la evidencia: moderada; Grado de recomendación: débil a favor**

Efectos secundarios y contraindicaciones

Con relativa frecuencia puede producirse irritación vaginal, dispareunia, flujo anormal y úlceras. Una aplicación prolongada de 5-FU (más de 10 semanas) puede comportar la cronificación de las úlceras vaginales secundarias al tratamiento en alrededor del 10% de las pacientes. En casos muy severos la resolución de estas úlceras puede requerir su escisión y cierre quirúrgico⁵⁵. Se ha descrito la aparición de metaplasia columnar o adenosis vaginal, similar a la que produce la exposición al Dietilestilbestrol, sin que se conozca exactamente su repercusión clínica^{56,57}. También se han descrito reacciones de fotosensibilización con rash maculopapular y prurito por lo que se aconseja utilizar fotoprotección adecuada y evitar la exposición al sol durante el tratamiento. El 5-FU está contraindicado durante el embarazo, clasificándose en la categoría X. Se han descrito abortos y defectos septales tras su aplicación en mucosas durante la gestación.

Justificación

El 5-FU fue durante varios años una alternativa a la vaginectomía parcial o total para el tratamiento de las lesiones de HSIL (VaIN). A partir de los años 80, la instauración del láser de CO₂, y el desarrollo de de tratamientos locales destructivos con escasos efectos secundarios, han ido relegando el uso de este fármaco. Existen pocas publicaciones sobre el 5-FU tras la década de los 90. Los datos publicados son series cortas, heterogéneas y con eficacias dispares, al igual que la tasa de recurrencia que va desde 11% a un 38%⁵⁸.

7.3.2 Ácido tricloroacético (TCA)

Mecanismo de acción

Ácido orgánico obtenido sintéticamente que al contactar con la piel y/o mucosas genera una reacción cáustica directa dando lugar a precipitados proteicos (proteínatos ácidos insolubles)

Posología

Preparación según fórmula magistral (solución de ácido tricloroacético al 80% en alcohol de 70°). Se aplica en la consulta médica mediante repetidos toques con un hisopo o torunda pequeña impregnando la zona a tratar durante unos minutos. Se realiza una sesión semanal durante cuatro semanas consecutivas. Es conveniente cambiar la solución de TCA cada dos semanas dado que la solución es muy volátil y pierde efectividad incluso estando cerrado el recipiente que la contiene.

Indicación

Pacientes con VaIN localizado y accesible a la aplicación directa (no indicado en áreas próximas a uretra o fondos de saco vaginales post-histerectomía). **Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: débil a favor**

Efectos secundarios y contraindicaciones

No tiene efectos secundarios sistémicos, y sólo se han descrito daños locales, por este motivo su uso no está contraindicado en el embarazo. Se debe tener especial cuidado en las lesiones próximas al meato uretral dada

la posibilidad de retracción cicatricial. En lugares con mal acceso (fondos de saco, invaginaciones de cúpula vaginal tras histerectomía etc...) su aplicación puede lesionar zonas adyacentes de vagina, por lo que su uso debe ser muy limitado.

Justificación

Se ha descrito una tasa de éxito menor que con el 5-FU, y una mayor tasa de recurrencia.⁵⁹

7.3.3 Imiquimod

Mecanismo de acción

El imiquimod es una molécula perteneciente al grupo de las imidazoquinolinas que actúa como un potente modificador de la respuesta inmune e induce la activación de células NK, células de Langerhans, macrófagos y linfocitos B, estimula la producción de inmunoforon alfa, beta y gamma, el factor de necrosis tumoral y las interleucinas^{1, 6, 8 10 y 12}.

Posología

Crema de Imiquimod al 5% aplicada por el ginecólogo o autoaplicada con los dedos. Las pautas publicadas son: 6.25 mgr 3 veces por semana durante 16 semanas⁶⁰ o 50 mgrs dos veces por semana mínimo 5 dosis⁶¹ o 250 mgrs semanales durante 12 sesiones⁶². Después de su aplicación puede recomendarse la utilización de un tampón intravaginal. Su utilización vaginal como tratamiento de la VaIN no está aceptado en la ficha técnica. Sin embargo diferentes estudios han demostrado su eficacia.

Indicación

HSIL (VaIN) extenso multifocal o lesiones únicas vaginales sin sospecha de invasión. **Calidad de la evidencia:** bajo; **Grado de recomendación:** débil a favor.

Efectos secundarios y contraindicaciones

En general es un fármaco bien tolerado y con escasos efectos secundarios a nivel vaginal^{61,62,63}. Los efectos adversos más comunes son la irritación local (quemazón y dolor), pero en general no son suficientemente severos como para suspender el tratamiento⁶⁴. En un porcentaje

menor de casos se han descritos efectos sistémicos (cuadro pseudogripal, mal estar general, fiebre, cefalea) que pueden dificultar seguir con el tratamiento.

El imiquimod está clasificado dentro de la categoría B del embarazo. No se han demostrado efectos teratogénicos en animales de laboratorio, pero faltan estudios controlados en humanos.

Justificación

Diversos estudios muestran la eficacia del imiquimod vaginal en pacientes con VaIN. La tasa de respuesta en la HSIL (VaIN) se aproxima al 70% en la autoaplicación de 250 mg de Imiquimod al 5% al menos 2 veces por semana durante 12 semanas⁶⁴.

En 2008 una revisión sobre Imiquimod en pacientes con VaIN y VIN, halló tasas de regresión completa en torno al 70% (rango 26-100%), regresión parcial entre 0-60% y recurrencia entre 0-37%⁶⁴. Sin embargo en esta revisión, solamente dos estudios incluían exclusivamente pacientes con VaIN^{60,65}. Otra revisión más reciente sobre Imiquimod en VIN, CIN y VaIN, describe resultados de eficacia para VaIN que oscilan entre el 57 y el 86%. La conclusión es que, a pesar de que los datos disponibles son limitados, los resultados de eficacia y seguridad del imiquimod intravaginal son prometedores⁶⁷.

7.3.4 Ácido poligammaglutámico (γ-PGA)

Mecanismo de acción

El γ-PGA es un polímero natural sintetizado por determinadas especies de bacilos que ha mostrado cierta actividad antitumoral.

Indicación

Su utilización se limita al campo de la investigación. **Calidad de la evidencia:** muy baja; **Grado de recomendación:** fuerte en contra.

Justificación

Recientemente se ha publicado un único trabajo sobre el uso del γ-PGA para el tratamiento de la VaIN en el que se analizan 17 pacientes y describe una tasa de respuesta completa del del 66,7%⁶⁸.

7.4 TRATAMIENTO ESCISIONAL

El tratamiento quirúrgico mediante escisión lesional es el tratamiento de elección de la HSIL (VaIN) especialmente en pacientes con elevado riesgo de invasión oculta o progresión. **Calidad de la evidencia: moderada; Grado de recomendación: fuerte a favor.**

Las pacientes con HSIL (VaIN) tras histerectomía por lesiones intraepiteliales, localizada en el fondo vaginal y en los recesos cicatriciales, constituyen la principal indicación. La probabilidad de invasión oculta en estas pacientes se estima alrededor del 12%⁵⁰. En estos casos el tratamiento escisional permite el estudio histológico de la pieza, confirmar la escisión completa de la lesión y descartar la invasión oculta.

7.4.1 Tratamiento escisional con asa de diatermia o láser CO2

Procedimiento

Escisión lesión mediante láser de CO2 ó electrocirugía. La mayor dificultad de estos métodos es la de calcular la profundidad del tejido extirpado y entraña un importante riesgo de lesionar estructuras anatómicas subyacentes (vejiga, recto). Este riesgo puede reducirse si se instila una solución anestésica submucosa (creando un habón) por debajo de la lesión a extirpar.

Indicación

Lesiones de VaIN (HSIL) unifocales o multifocales poco extensas, especialmente en pacientes inmunodeprimidas en los que el tratamiento debe ser lo más conservador posible debido al elevado riesgo de recidiva y necesidad de re-tratamiento. No se recomienda en lesiones extensas y multifocales. **Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: débil a favor.**

Efectos secundarios y contraindicaciones

El principal riesgo es la lesión intraoperatoria de vejiga, recto o asas intestinales.

Justificación

El tratamiento con escisión local simple permite confirmar el diagnóstico de VaIN, excluir la existencia de invasión y valorar el estado de los márgenes de la lesión tratada. Tras la escisión local un estudio reporta recurrencias en el 13% de los casos durante el primer año y 25% a los dos años⁶⁹.

7.4.2 Colpectomía parcial o total

Procedimiento

Escisión quirúrgica total o parcial de la mucosa vaginal. Indicación: tratamiento de elección de la HSIL (VaIN) post-histerectomía, especialmente en lesiones únicas del fondo vaginal, sobre la cicatriz de la colpotomía o los ángulos de sutura vaginal. **Calidad de la evidencia: moderada; Grado de recomendación: fuerte a favor.**

El tratamiento escisional mediante colpectomía en estos casos se considera el de elección, por el mayor riesgo de carcinoma invasor oculto⁷⁰ y por la alta tasa de recidivas de difícil detección durante el seguimiento¹⁸.

Efectos secundarios y contraindicaciones

Este procedimiento se asocia a diversas complicaciones postquirúrgicas (estenosis vaginal, fístulas, hemorragias, acortamiento vaginal, lesión a nivel de recto o vejiga) lo que limita la utilización de este procedimiento a los casos con indicación estricta.

Justificación

La colpectomía presenta tasas de curación hasta en un 80%⁴⁴. Su éxito dependerá del estado de los bordes. Ante una escisión completa la tasa de recurrencia descrita está alrededor del 10% frente al 30-35% en caso de colpectomía con márgenes afectados⁷¹. La localización de las lesiones en los recesos vaginales, conlleva dificultad en el seguimiento porque en muchas ocasiones no son totalmente visibles y pueden ocultar un carcinoma invasor^{47, 72, 73}.

7.5 TRATAMIENTO DESTRUCTIVO

Consiste en la destrucción de la totalidad de la lesión mediante cauterización o vaporización. La principal ventaja de estos métodos es la menor radicalidad y la mejor conservación anatómica y funcional de la vagina. Sin embargo, no permiten obtener material para estudio histológico. Por ello, es estrictamente necesario realizar biopsias múltiples que permitan descartar la existencia de invasión oculta.

En los casos con sospecha o elevado riesgo de invasión oculta no debe utilizarse el tratamiento destructivo. Por ello, cuando se decide utilizar un tratamiento destructivo, es importante garantizar la visión completa de las lesiones.

7.5.1 Láser de CO2

Procedimiento

Destrucción del tejido mediante vaporización con láser de CO2. El láser (Light Amplification by Stimulated Emission or Radiation) es una luz amplificada por emisión estimulada de radiación que todos los fotones poseen la misma cantidad de energía, presentan una escasa dispersión y generan un haz de luz que concentra toda la energía fotónica.

Esta propiedad permite vaporizar tejidos con una potencia considerable eliminando así las lesiones tisulares. Entre los distintos tipos de láser el más utilizado en ginecología es el de CO2. Este emite a una longitud de onda de 10600 nm (espectro invisible) y requiere un haz de helio (rojo) como rayo guía. Es un láser de estado gaseoso cuyo conductor es el CO2. El haz de luz se transmite por el aire y es absorbido por el agua y los tejidos. Tiene propiedades de corte, ablación y vaporización. Idealmente el procedimiento debe realizarse bajo visión colposcópica dirigiendo el haz del láser bajo visión magnificada lo que permite una ablación muy precisa tanto en profundidad como en extensión.

Indicación

Tratamiento de elección para lesiones de HSIL (VaIN) totalmente visibles, uni o multifocales y sin riesgo de invasión oculta. **Calidad de la evidencia: moderada; Grado de recomendación: fuerte a favor.**

Efectos secundarios y contraindicaciones

En general es un tratamiento bien tolerado con una baja morbilidad intra y postoperatoria. No está indicado en pacientes histerectomizadas, con lesiones vaginales localizadas en los ángulos de la colpotomía, donde los bordes quedan ocultos y el tratamiento puede resultar incompleto. No se recomienda tampoco su aplicación sobre cicatrices groseras o distorsiones de la cúpula vaginal.

Justificación

Se ha descrito un amplio rango de efectividad para este procedimiento (42-90%)^{18,44,74,75, 76}. Yalcin et al, en una serie con seguimiento medio de 26 meses describieron una tasa de resolución completa del 71% en un primer tratamiento, y del 79,2% tras múltiples ablaciones⁷⁷. En mujeres histerectomizadas con lesiones vaginales intraepiteliales localizadas en el ángulo de la vagina tratadas mediante láser CO2, se ha descrito una mayor tasa de recurrencia¹⁸, justificada por la dificultad en tratar las áreas enterradas en la cicatriz.

7.5.2 Aspirador Quirúrgico Ultrasónico Cavitacional (CUSA)

Procedimiento

Se basa en la emisión de un rayo capaz de eliminar el tejido lesional de forma muy selectiva preservando el tejido circundante y con poca repercusión sobre estructuras vecinas. El equipo consta de un tubo de succión conectado a un generador de ultrasonidos y a una fuente de suero, que permite destruir y emulsionar el tejido y seguidamente aspirar los fragmentos. Su radio de acción es de 2 mm y al tiempo que produce la destrucción tisular, realiza hemostasia sobre los pequeños vasos del área lesional. Los parámetros de potencia de ultrasonidos, irrigación y aspiración son variables y se adaptan a las características del tejido a eliminar.

Indicación:

Actualmente su utilización se limita al ámbito de la investigación. **Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: fuerte en contra.**

Justificación

Un estudio retrospectivo de 92 mujeres tratadas de VaIN con CUSA describe resolución completa en el 80% de las pacientes, con una tasa de recurrencia del 19,6% a los 4,5 años de seguimiento medio. La tasa de recurrencia en los casos de HSIL (VaIN) fue de 32,3% y en la LSIL (VaIN) del 13,1%. No hubo casos de progresión a cáncer ni complicaciones quirúrgicas⁷⁸. Un ensayo controlado y aleatorizado que compara el tratamiento con CUSA y la vaporización con láser de CO₂ en lesiones de VaIN y VIN no halló diferencias entre ambos procedimientos (tasa de recurrencia de 25% con una media de seguimiento de 12 meses)⁷⁵.

7.5.3 Terapia Fotodinámica

Procedimiento

Aplicación de un haz de láser con una longitud de onda de 635 nanómetros y una potencia de 80 a 125 Julios/cm² tras la administración intravenosa de un fotosensibilizador (el ácido 5-aminolevulánico), que se deposita selectivamente en las células displásicas.

Indicación

Actualmente su utilización se limita al ámbito de la investigación. **Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: fuerte en contra.**

Justificación

La terapia fotodinámica se emplea fundamentalmente en dermatología como tratamiento de procesos benignos, y neoplasias cutáneas. En el año 2000 se utilizó por primera vez en el tratamiento de la VaIN⁷⁹. Los estudios posteriores, realizados con pequeñas series de pacientes, muestran una eficacia similar al láser de CO₂⁸⁰. Un trabajo reciente realizado con 15 pacientes describe una tasa de respuesta completa del 71,4% tras un año del tratamiento, con buena tolerancia. Los efectos adversos más relevantes son la fotosensibilización con edema y urticaria facial en dos casos y dolor perineal en un caso⁸¹:

7.6 BRAQUITERAPIA

Procedimiento

Radiaciones ionizantes aplicadas mediante un sustrato radioactivo directamente en contacto o en el interior del tumor. Las radiaciones más utilizadas son los fotones (rayos X y Y) y los electrones acelerados.

Indicación

Utilización en casos excepcionales (mujeres mayores con lesiones de alto grado extensas, o localizadas en el fondo vaginal de pacientes hysterectomizadas por CIN o lesiones recurrentes sin otra opción terapéutica o un riesgo quirúrgico elevado) en las que no es posible realizar otros tratamientos. **Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: débil en contra.**

Efectos secundarios y contraindicaciones

Existe un alto riesgo de efectos adversos como vaginitis, dispareunia, estenosis vaginal, proctitis con mucositis y/o rectorragia y cistitis rídica^{82,83,84}. Según la dosis administrada, Agnieszka et al,⁸⁴ encuentran un tasa de efectos adversos leves-moderados del 16,7% (95%IC 0%-47%) con dosis entre 47,3-63 Gy y del 71,4% (IC 95% 48%-95%) cuando se emplean dosis superiores a 70 Gy.

Justificación

La radioterapia presenta una eficacia en cuanto a resolución completa de la lesión que oscila entre el 80% y 100%^{85,86}, sin embargo las dosis terapéuticas no están establecidas. Los trabajos publicados presentan buenos resultados terapéuticos tanto empleando bajas dosis⁸² como con altas dosis⁸³ de braquiterapia. A pesar de la agresividad del tratamiento, las recurrencias ocurren en el 5-14% de los casos tratados^{83,84}.

7.7 TRATAMIENTOS COMBINADOS

Procedimiento

Consiste en la combinación de más de un tratamiento primario.

Con frecuencia se combina el tratamiento tópico inicial con el tratamiento destructivo o escisional. En estos casos se puede plantear: 1) bien un tratamiento inicial tópico de la lesión vaginal con la finalidad de reducir el número y tamaño de las lesiones y realizar en las lesiones residuales otros tratamientos destructivos o escisionales, o bien 2) un primer tratamiento destructivo o escisional añadiendo posteriormente aplicaciones tópicas en las lesiones residuales o recidivadas.

Otra opción es el tratamiento escisional, seguido por la vaporización de pequeñas lesiones residuales. La combinación de distintas modalidades terapéuticas permite reducir la morbilidad y las recurrencias de los tratamientos, factor especialmente relevante en las pacientes más jóvenes.

Indicación

VaIN multifocal y extensa, especialmente si está en áreas anatómicas de difícil abordaje. **Calidad de la evidencia: bajo; Grado de recomendación: débil a favor.**

Justificación

Sillman et al⁸⁷, demostraron que la utilización de 5-FU como parte de un tratamiento combinado con otras modalidades terapéuticas presenta una eficacia de un 75%, frente al 29% cuando se utilizaba como tratamiento único. La aplicación de 5-FU tras colpectomía parcial con asa de diatermia, no presentó recurrencias y consiguió reducir significativamente los efectos secundarios al tratamiento tópico⁷². Los tratamientos combinados permiten también reducir el riesgo de recidiva de la VaIN. Gunderson et al⁴², presentaron un riesgo de recurrencia/persistencia de VaIN del 25% cuando se utiliza exclusivamente un tratamiento escisional, del 61%, con un tratamiento destructivo y del 17% con la combinación de ambos.

7.8 TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES

7.8.1 Población inmunodeprimida

Indicación

Pacientes con lesiones únicas, bien delimitadas, se puede emplear tanto un tratamiento tópico (aplicación tópica de Imiquimod), como un tratamiento destructivo con láser CO2 ó plantear la exéresis de la lesión. Cuando las lesiones son múltiples y no extensas, la aplicación de láser CO2 es la opción más recomendable, mientras que en las lesiones múltiples extensas o multicéntricas, se recomiendan terapias combinadas (Imiquimod y láser CO2, ó exéresis de las lesiones mayores con tratamiento destructivo posterior).

Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: débil a favor.

Justificación

Las mujeres con infección por VIH van a presentar mayor riesgo de infección y persistencia del VPH por lo que son más susceptibles que la población general al desarrollo de lesiones intraepiteliales secundarias a la infección viral⁸⁸, así como a la persistencia, y recurrencia lesional^{88,89}.

La severidad y el comportamiento de estas lesiones se correlaciona con el estado de inmunosupresión⁹⁰. Massad et al⁹¹, en un estudio prospectivo, describen un incremento en la prevalencia de HSIL (VaIN) y del cáncer de vagina en mujeres VIH positiva frente a las VIH negativas. El consumo de tabaco, un bajo recuento de CD4, una elevada carga viral, y el no cumplimiento del tratamiento antiretroviral, se asociaron a un mayor riesgo de VaIN.

7.8.2 Gestantes

En pacientes gestantes, al igual que las HSIL (CIN), si no se aprecian hallazgos sugestivos de invasión en la vaginoscopia no se recomienda biopsia ni tratamiento, que puede retrasarse a las 6 semanas postparto.

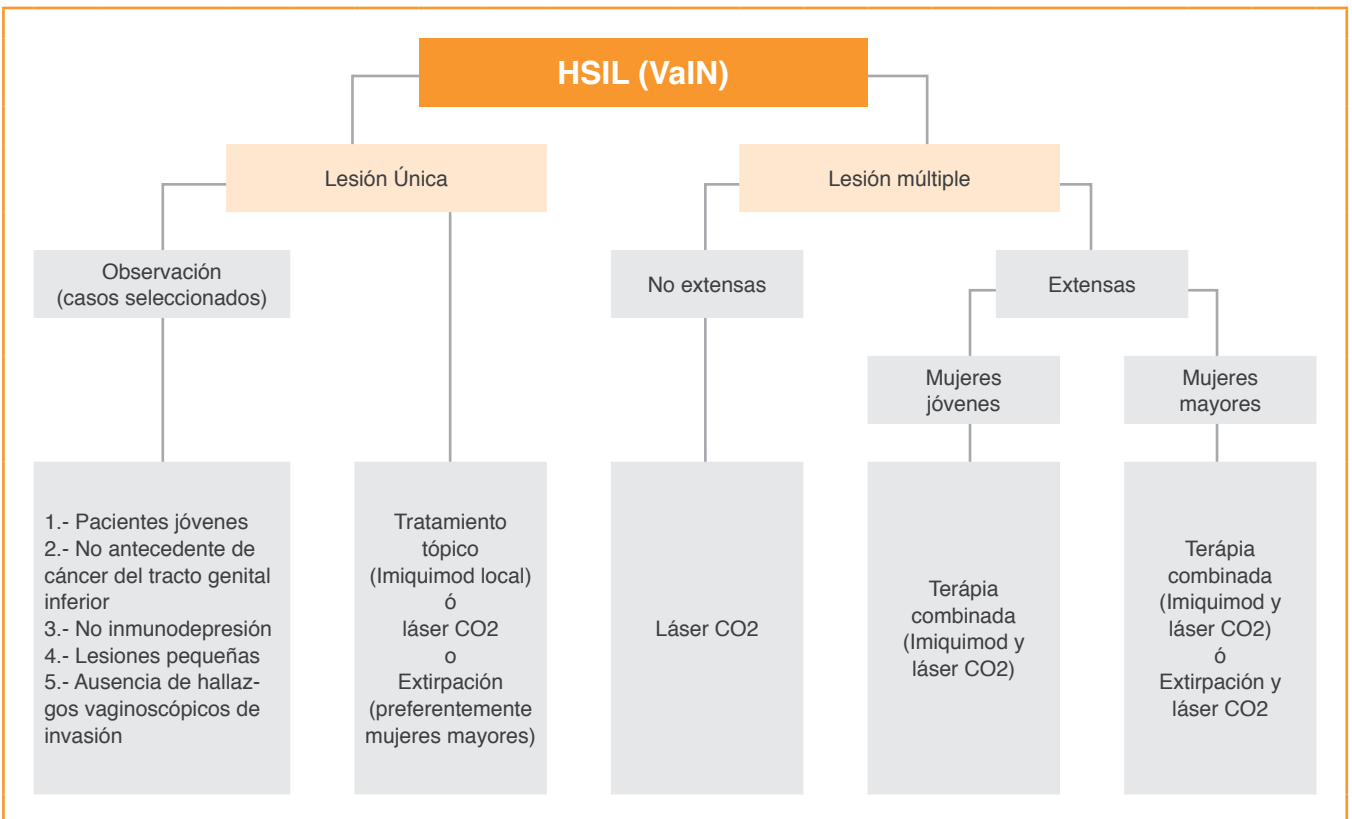
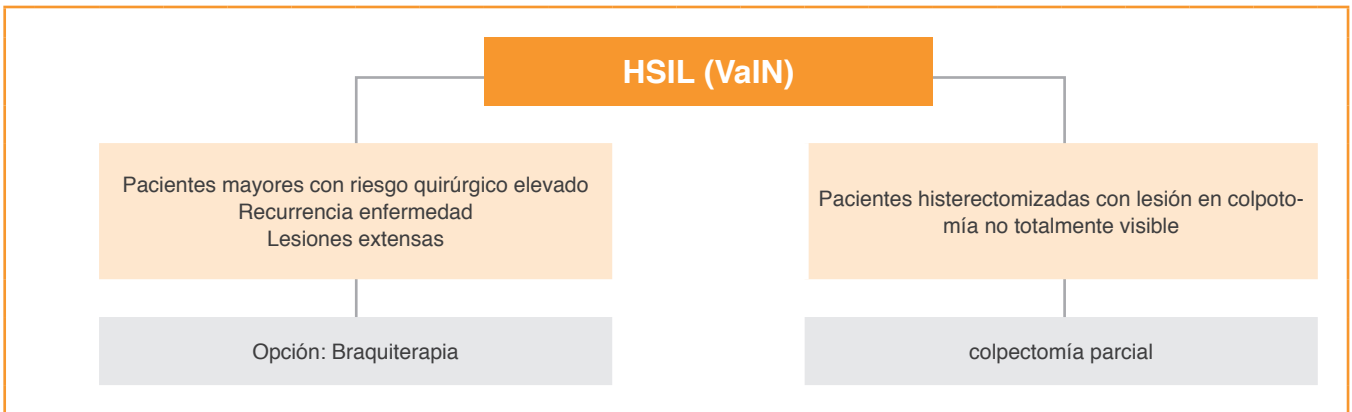
7.9 ALGORITMO TERAPÉUTICO

Las pautas establecidas en los siguientes algoritmos obedecen a resultados de estudios retrospectivos, y recomendaciones de expertos.

A pesar de la presentación de algoritmos que puedan ayudar en la toma general de decisiones en la práctica clínica, es importante, la hora de tomar una decisión terapéutica,

considerar cada caso de forma individual, teniendo en cuenta aspectos propios de la paciente, de la lesión y la experiencia y medios con los que se cuenta.

Ante una lesión sugestiva de VaIN, se debe explorar todo el tracto genital inferior y biopsiar las lesiones que sugieran mayor gravedad. Siempre que se indique una histerectomía por CIN, es importante realizar un estudio exhaustivo del tercio superior de vagina.



7.10 ACTITUD TERAPÉUTICA ANTE UNA PERSISTENCIA TRAS EL TRATAMIENTO

Se entiende como persistencia tras el tratamiento la evidencia del mismo grado de lesión vaginal después de realizar tratamiento o seguimiento mediante observación. Esta situación es bastante infrecuente, excepto en pacientes inmunodeprimidas que suelen presentar enfermedad extensa, multifocal y multicéntrica.

Indicación

Antes de un nuevo tratamiento se debe valorar el balance entre la importancia de eliminar la lesión vaginal y la necesidad de preservar la función vaginal y minimizar la morbilidad que representa la suma de tratamientos⁷⁴. Tras un periodo de recuperación de la paciente (unos 3 meses), se recomienda plantear de nuevo tratamiento. En función de las características de la lesión y de la paciente pueden contemplarse varias estrategias.

- **Vaporización con láser CO2:** este tratamiento puede aplicarse repetidamente ante recurrencia/persistencia lesional con resultados aceptables. La remisión de VaIN se observa en aproximadamente el 45% de los casos tras un tratamiento y hasta en el 80% en casos que requieren repetir 2 tratamientos⁹². Otros autores confirman estos resultados, obteniendo hasta un 100% de remisión tras múltiples aplicaciones^{93, 94}. **Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: débil a favor**
- **Imiquimod:** debe valorarse en caso de fallo terapéutico después de un primer tratamiento destructivo o escisional, o en caso de persistencia/recurrencia de lesiones en zonas de difícil acceso. **Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: débil a favor**
- **Tratamientos escisionales:** en casos muy seleccionados de persistencia-progresión la escisión puede ser necesaria para excluir la posible invasión oculta. **Calidad de la evidencia: baja; Grado de recomendación: débil a favor**

8. Seguimiento

El principal objetivo de las pautas de seguimiento post-tratamiento de la VaIN es la detección precoz de recidiva y la prevención de la progresión a cáncer invasor. No hay evidencia ni consenso sobre cuál debe ser la pauta de seguimiento en mujeres que han sido diagnosticadas o tratadas de VaIN. Las diferentes sociedades científicas no definen en sus guías como debe hacerse el seguimiento post-tratamiento de la VaIN.

Pauta

Realizar el primer control a los 6 meses con citología y prueba VPH, para no tener elementos de confusión con los fenómenos reparativos.

- Si el control es negativo, nuevo control en un año.
Tras dos controles anuales consecutivos con citología y prueba de VPH negativos, pasar a cribado rutinario.

- Prueba VPH positiva y/o citología anormal, realizar vaginoscopia.

Vaginoscopia normal: control anual con citología, prueba VPH y vaginoscopia.

Vaginoscopia anormal: biopsia

Justificación

No existe evidencia de cuál es la conducta adecuada en el seguimiento de las lesiones tratadas en vagina. En general, se han sugerido pautas de seguimiento en las pacientes con VaIN similares a las de las pacientes con CIN. Sin embargo, el menor riesgo de progresión de la VaIN justifica un seguimiento con intervalos más amplios que en la CIN⁹⁵. La VaIN pueden recurrir al cabo de varios años, por lo que es recomendable realizar controles a largo plazo⁴³.

9. Prevención primaria de la VaIN. Vacunas profilácticas frente al VPH

La vacunación profiláctica frente al VPH constituye el pilar fundamental en la prevención primaria de estas lesiones. Las vacunas actualmente disponibles en la Unión Europea son: Gardasil/Silgard, Gardasil 9, y Cervarix. Gardasil fue autorizada en Septiembre de 2006, para hombres y mujeres, Cervarix en Septiembre de 2007 y Gardasil 9, en Junio de 2015.

Actualmente, 58 países (30%) han introducido estas vacunas en sus calendarios nacionales de vacunación. Los estudios realizados, a pesar de que han sido diseñados para valorar su eficacia en las lesiones de CIN, presentan datos que avalan su utilidad en la prevención de enfermedades relacionadas con la infección por VPH en todo el tracto genital inferior (cérvix, vagina vulva y ano).

La máxima eficacia de estas vacunas se observa en sujetos no expuestos a la infección por VPH. Pero se considera recomendable la vacunación hasta los 26 años y de los 26 hasta los 45 años de forma individualizada. Estudios de seguridad y eficacia en mujeres adultas (hasta los 45 años con vacuna cuadrivalente y hasta los 55 años con la vacuna bivalente), permiten recomendar su utilización más allá de los 26 años⁹⁶. La vacunación después de los 16 años se asocia con una reducción de HSIL (VaIN)⁹⁷.

La OMS en un documento publicado en agosto de 2014 avala la seguridad de estas vacunas y recomienda la vacunación frente al VPH⁹⁸. Los Morbidity and Mortality Weekly Report de 2014 y 2015 respaldan estas recomendaciones^{99,100}. Las tres vacunas disponibles tienen demostrada su inmunogenicidad y seguridad en mujeres con infección por VIH^{101,102}.

9.1 VACUNA QUADRIVALENTE: GARDASIL

En la población naïve, la eficacia de Gardasil frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cáncer de cuello de útero relacionados con los genotipos virales incluidos en la vacuna fue del 84,7% (IC 95%: 67,5; 93,7)¹⁰³.

La eficacia frente HSIL (VaIN) relacionada con los virus vacunales fue del 85,7% (IC 95%: 37,6%- 98,4%)¹⁰³

En la población con intención de tratar, es decir, la población que incluye a mujeres independientemente de su estado basal respecto la infección por VPH, que recibieron al menos una dosis de la vacuna en el momento del reclutamiento, la eficacia de la vacuna cuadrivalente frente a la incidencia combinada de infección persistente, verrugas genitales, lesiones vulvares y vaginales, CIN de cualquier grado, AIS y cánceres cervicales relacionados con VPH 6, 11, 16 o 18 fue del 47,2% (IC 95%: 33,5%-58,2%).

En la población de mujeres entre 16 y 26 años con evidencia de infección previa resuelta por alguno de los genotipos de VPH incluidos en la vacuna (mujeres seropositivas pero con PCR negativa para el virus) la eficacia de Gardasil para prevenir la recurrencia de lesión de alto grado por el mismo genotipo viral fue del 100% (IC 95%: 62,8%-100,0%) tanto frente a lesiones cervicales como vulvares o vaginales así como verrugas genitales.

9.2 VACUNA BIVALENTE: CERVARIX

La eficacia de la vacuna bivalente frente a VIN y VaIN valorada de forma conjunta asociadas a los genotipos virales incluidos en la vacuna (VPH 16 y 18) fue del 7,1% (IC 95% 36,3%–90,1%) en la cohorte total de vacunación y de 75,1% (IC 95% 7,9%–95,5%) en la cohorte naïve¹⁰⁵.

9.3 VACUNA NONAVALENTE: GARDASIL 9

Contiene los serotipos 6,11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 y 58.

La eficacia en población naïve frente HSIL (VIN o VaIN) reportada en los estudios fue del 100% (IC 95%: <0, 100;).

En población con intención de tratar, la eficacia frente HSIL (CIN, VIN o VaIN) relacionada con VPH 31, 33, 45, 52, ó 58, fue del 96,7% (IC 95% 80,9% - 99,8%), y frente a HSIL relacionada con HPV 6, 11, 16, ó 18, fue del 66,6% (IC 95% 53.% a 98,7)¹⁰⁴

10. Resumen

La VaIN, es una entidad preneoplásica poco frecuente, a pesar de que se desconoce su prevalencia real. Se estima un incidencia aproximada de 0,2 casos por 100.000 mujeres/año y supone el 0,4% de las neoplasias intraepiteliales del tracto genital inferior. Su historia natural es poco conocida, pero por embriogénesis, etiología, factores de riesgo y coexistencia con la CIN, es probable que presente múltiples similitudes con la historia natural de las lesiones cervicales. La VaIN se presenta de forma asintomática y se diagnostica mayoritariamente al realizar una colposcopia por una citología anómala.

No existe una Guía que defina de forma consensuada el manejo adecuado del VaIN. En el momento de valorar la mejor conducta o tratamiento frente la lesión deben

valorarse múltiples aspectos de la lesión, la paciente, medios disponibles y experiencia.

Con la aparición de nuevas modalidades terapéuticas, los tratamientos escisionales amplios, mutilantes como la vaginectomía parcial van siendo sustituidos cada vez más por tratamientos destructivos ó combinaciones de estos con aplicaciones tópicas vaginales.

La implementación de la vacuna frente al virus del papiloma humano, contribuirá a la prevención de la VaIN y por ende, al cáncer de vagina.

11. Recomendaciones

Las recomendaciones por el carácter de los trabajos publicados, presentan baja calidad de la evidencia. A continuación se detallan los puntos más consensuados ante los hallazgos de lesiones sospechosas de VaIN.

1. **Debe realizarse una exploración de la vagina, al realizar una colposcopia, como parte del estudio del tracto genital inferior. La mayoría de las lesiones vaginales se localizan en el tercio superior.**
2. **Se recomienda biopsia de aquellas lesiones sospechosas de alto grado y de mayor tamaño. No es necesario tener estudio histológico de todas las lesiones.**
3. **A la hora de valorar la aplicación de un tratamiento, individualizar el caso, valorando los siguientes aspectos: tamaño, localización, número y aspecto de la/s lesión/es, edad de la paciente, deseo reproductivo, patología concomitante, estado inmunológico, capacidad de seguimiento, lesiones a otro nivel del tracto genital inferior y medios con los que se cuenta y experiencia.**
4. **Se planteará manejo observacional en las lesiones de bajo grado, salvo lesiones extensas y en mujeres inmunodeprimidas.**
5. **En caso del HSIL (VaIN) en mujeres jóvenes con lesiones localizadas y sin factores de riesgo, se puede plantear la observación sin tratamiento.**
6. **Pacientes con lesiones localizadas y visibles, puede valorarse tanto tratamiento destructivo como tratamiento tópico.**
7. **El tratamiento quirúrgico mediante escisión lesional o colpectomía parcial es de elección en pacientes con HSIL (VaIN) y antecedente de histerectomía por CIN. En estos casos existe un elevado riesgo de invasión oculta en la cicatriz de colpotomía o de progresión a cáncer de vagina.**
8. **En general, se recomienda iniciar tratamiento con una modalidad terapéutica para aquellos casos con lesiones únicas ó escasas y localizadas, reservando la combinación de tratamientos para las lesiones múltiples, no visibles en su totalidad o de difícil acceso.**

12. Referencias bibliográficas

- 1.- Wee WW, *Diagnosis and treatment of vaginal intraepithelial neoplasia*. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117:15-7
- 2.- Massad LS. *Outcome after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia* *J Low Genit Tract Dis* 2008; 12:16-9
- 3.-Beller U, Maisonneuve P, Benedet JL et al. *Carcinoma of the vagina*. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2003; 83(Suppl. 1); 27–39.
- 4.- Hellman K, Alaiya AA, Schedvins K, Steinberg W, Hellstrom AC, Auer G. *Protein expression patterns in primary carcinoma of the vagina*. *Br. J. Cancer* 2004; 91; 319–326;
- 5.- Hellman K, Lundell M, Silfversward C, Nilsson B, Hellstrom AC, Frankendal B. *Clinical and histopathologic factors related to prognosis in primary squamous cell carcinoma of the vagina*. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2006; 16; 1201–1211)
- 6.-Fuste V, del Pino M, Perez A, Garcia A, Torne A, Pahisa J, Ordi J. *Primary squamous cell carcinoma of the vagina: human papillomavirus detection, p16INK4A overexpression and clinicopathological correlations*. *Histopathology* 2010, 57, 907–916.
- 7.- Aho, M. Vesterinen, E. Meyer, B. et al. *Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia.*, *Cancer*, 1991; 68: 195-7
- 8.- (Leminen A, Forss M, Lehtovirta P. *Therapeutic and prognostic considerations in primary carcinoma of the vagina*. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995;74:379–83).
- 9.- Nygård M, Hansen BT, Dillner J, Munk C, Oddsson K, Tryggvadottir L, et al. *Targeting human papillomavirus to reduce the burden of cervical, vulvar and vaginal cancer and pre-invasive neoplasia: establishing the baseline for surveillance*. *PloS One*. 2014;9(2):e88323.
- 10.- Alemany L, Saunier M, Tinoco L, Quirós B, Alvarado-Cabrero I, Alejo M, et al. *Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples*. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990. 2014 Nov;50(16):2846–54.
- 11.- Cortés J, Castellsagué X, Torné A, Gil Á, San-Martín M. *Patología del tracto genital inferior asociada al virus del papiloma humano en mujeres españolas*. *Prog Obstet Ginecol*. 2011 Jul; 54(7):351–7.
- 12.- Gil-Prieto R, Cortés J, Manuel Ramón Y Cajal J, Ester PV, Gil de Miguel A. *Hospitalization in Spain associated with malignant neoplasias of the vulva and vagina (1997-2008)*. *Hum Vaccin*. 2011 Aug 1;7(8):856–63.
- 13.- Chao A, Chen TC, Hsueh C, Huang CC, Yang JE, Hsueh S, et al. *Human papillomavirus in vaginal intraepithelial neoplasia*. *Int J Cancer* 2012;131:E259-E268
- 14.- De Martel C et al. *Global burden of cancers attributable to infections in 2008. A review and syntectic analysis*. *Lancet Oncology*; 13 (6): 607-15
- 15.- De Vuyst H et al. *Prevalence and type of distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial of th vagina vulva and ano* . *Int J Cancer*2009; 124:1626-36
- 16.- Shafi M and Nazeer S: *Vaginal abnormalities. Inc: Colposcopy A practical Guide*. Cambridge University Press, 2012 pp. 57-60
- 17.-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.
- 18.-Piovano E Macchi C. Attamante L et all. *CO2 láser vapORIZATION for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia: effectiveness and predictive factors for recurrence*. *Eur J Gynaecol Oncol* 2015;36(4) 383-8
- 19.- Piscitelli JT., Bastina LA., Wilkes A ., and Simel DL: *Cytologic screening after hysterectomy for benign disesase*. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 424-432.
- 20.- Kristen P Zeligs, kevin B, Chistopher M., et all. *A Clinicopatologic Study of Vaginal Intraepithelal Neoplasia*. *Am J Obstet Gynecol* 2013, 122(6); 1223-30

- 21.- Sillman FH, *Vaginal intraepithelial neoplasia: Risk factor for persistence, recurrence and invasión and its management*, *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:93-9
- 22.- Sugase M. *Distinct Manifestations of human papillomavirus in the vagina*. *Int J cáncer* 2007; 72:412-5
- 23.- Sherman JF, Mount SL, Evans MF, Skelly J, Simmons-Arnold L, Eltabbakh GH. *Smoking increases the risk of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia in women with oncogenic human papillomavirus*. *Gynecol Oncol* 2008;110:396–401.
- 24.-Liao JB, Jean S, Wilkinson-Ryan I, Ford AE, Tanyi JL, Hagemann AR, et al. *Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN) after radiation therapy for gynecologic malignancies: a clinically recalcitrant entity*. *Gynecol Oncol* 2011;120:108-112
- 25.-Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A. *Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus*. *Obstet Gynecol* 2006;107:1023–1028.
- 26.- Woodruff JD. *Carcinoma in situ of the vagina*. *Clin Obstet Gynecol* 1981;24:485–501
- 27.-Reagan JW, Hicks DJ. *A study of in situ and squamous-cell cancer of the uterine cervix*. *Cancer* 1953;6:1200–1214.
- 28.-Reagan JW, Seidemann IL, Saracusa Y. *The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix*. *Cancer* 1953;6:224–234.
- 29.-Koss LG, Durfee GR. *Unusual patterns of squamous epithelium of the uterine cervix: cytologic and pathologic study of koilocytotic atypia*. *Ann N Y Acad Sci* 1956;63:1245–1261.
- 30.- Richart RM, Barron BA. *A follow-up study of patients with cervical dysplasia*. *Am J Obstet Gynecol* 1969;105:386–393.
- 31.- Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al; Members of LAST Project Work Groups. *The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology*. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1266-1297
- 32.- Ferenczy AS, Colgan TJ, Herrington CS, Hirschowitz L, Loening T, Park KJ et al. *Epithelial tumours*. En: Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editores. *WHO classification of tumours of female reproductive organs*. 4ª edición. Lyon: IARC; 2014. Pág. 210-217
- 33.- Sherman ME, Paul G. *Vaginal intraepithelial neoplasia. Reproducibility of pathologic diagnosis and correlation of smears and biopsies*. *Acta Cytol*. 1993;37:699-704.
- 34.- Stoler MH, Schiffman M. *Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL triage study*. *JAMA* 2001;285:1500–5.
- 35.-Mccluggage WG, Walsh MY, Thornton CM, Hamilton PW, Date A, Caughley LM, et al. *Inter- and intra-observer variation in the histopathological reporting of cervical squamous intraepithelial lesions using a modified Bethesda grading system*. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:206–210.
- 36.-Tsoumpou I, Arbyn M, Kyrgiou M, Wentzensen N, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, et al. *p16(INK4a) immunostaining in cytological and histological specimens from the uterine cervix: a systematic review and meta-analysis*. *Cancer Treat Rev* 2009;35:210-220.
- 37.- Bergeron C, Ordi J, Schmidt D, Trunk MJ, Keller T, Ridder R. *Conjunctive p16INK4a testing significantly increases accuracy in diagnosing high-grade cervical intraepithelial neoplasia*. *Am J Clin Pathol* 2010;133:395–406
- 38.- Galgano MT, Castle PE, Atkins KA, Brix WK, Nassau SR, Stoler MH. *Using biomarkers as objective standards in the diagnosis of cervical biopsies*. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1077–1087.
- 39.- Negri G, Vittadello F, Romano F, Kasal A, Rivasi F, Girlando S, et al. *p16INK4a expression and progression risk of low-grade intraepithelial neoplasia of the cervix uteri*. *Virchows Arch* 2004;445:616–620.
- 40 Del Pino M, Garcia S, Fuste V, Alonso I, Fuste P, Torne A, et al. *Value of p16(INK4a) as a marker of progression/regression in cervical intraepithelial neoplasia grade 1*. *Am J Obstet Gynecol* 2009;201:488.e1–e7.



- 41.- Mills AM, Paquette C, Castle PE, Stoler MH. Risk stratification by p16 immunostaining of CIN1 biopsies: a retrospective study of patients from the quadrivalent HPV vaccine trials. *Am J Surg Pathol* 2015;39:611-617.
- 42.-Gunderson CC Nugent EK, Elfrink SH et al. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2013, 208:410 e1- 6.
- 43.-Jentschke M, Hoffmeister V, Soergel P, Hillemanns P. Clinical presentation, treatment and outcome of vaginal intraepithelial neoplasia. *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Aug
- 44.- Diakomanolis E, Rodolakis A., Boulgaris Z. et al. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser ablation and upper vaginectomía. *Gynecol Obstet Invest* 2002;54: 17-20
- 45 Lenehan PM, Meffe F, Lickrish GM. Vaginal intraepithelial neoplasia: biologic aspects and management. *Obstet Gynecol.* 1986 Sep;68(3):333-7.
- 46.- Zeligs KP, Byrd K, Tarney CM, Howard RS, Sims BD, Hamilton CA, Stany MP A clinicopathologic study of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2013 Dec;122(6):1223-30
- 47.- Hoffman, MS. De Cesare, SL. Roberts, WS. et al.- Upper vaginectomy for in situ and occult , superficially invasive carcinoma of the vagina., *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1992; 166: 30-3
- 48.- Ratnavelu N, Patel A, Fisher AD, Galaal K, Cross P, Naik R. High-grade vaginal intraepithelialneoplasia: can we be selective about who we treat? *BJOG Int J Obstet Gynaecol.* 2013 Jun;120 ((7):887–93.
- 49.-Choo YC, Anderson DG. Neoplasms of the vagina following cervical carcinoma. *Gynecol Oncol* 1982;14(1):125–32.).
- 50.- Indermaur MD., Martino MA., Fiorica JV., et al. Upper vaginectomy for the treatmen of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 577-80
- 51.- 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. Epub 2006 Oct 30.
- 52.- 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.
- 53.-Mayeux EJ Jr, Cox TJ. *Colposcopia. Texto y atlas. 3a ed. Español.* Philadelphia.: Lippincot Williams & Wilkins; 2013. 399-431 p.
- 54.- Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):166–
- 55.- Krebs HB, Helmkamp BF. Chronic ulcerations following topical therapy with 5-fluorouracil for vaginal human papillomavirus-associated lesions. *Obstet Gynecol* 1991;78: 205-8.
- 56.- Georgiev D, Karagozov I, Velev M, Makaveeva V. Three cases of vaginal adenosis after topical 5-fluorouracil therapy for vaginal HPV-associated lesions [in Bulgarian]. *Akush Ginekol (Sofiiia)* 2006;45:59-61.
- 57.-Paczos TA, Ackers S, Odunsi K, Lele S, Mhawech-Fauceglia P. Primary vaginal adenocarcinoma arising in vaginal adenosis after CO2 laser vaporization and 5-fluorouracil therapy. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29:193-6.
- 58.- Holschneider CH, Berek JS. *Vaginal Intraepithelial neoplasia. UpToDate.* 2014
- 59.- Lin H, Huang E-Y, Chang H-Y et al. Therapeutic effect of topical applications of trichloroacetic acid for vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Jpn J Clin Oncol.* 2005 Nov;35(11):651-4
- 60 C. Grimm, S. Polterauer, C. Natter, J. Rahhal, L. Hefler, C.B. Tempfer, et al., Treatment of cervical intraepithelial neoplasia with topical imiquimod: a randomized controlled trial, *Obstet. Gynecol.* 120 (1) (Jul 2012) 152–159.
- 61.- Pachman DR, Barton DL, Clayton AC, et al. Randomized clinical trial of imiquimod: an adjunct to treating cervical dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:42.e1-7
- 62.-Lin C-T et al. Topical imiquimod treatment for human papillomavirus infection in patients with and without cervical/vaginal intraepithelial neoplasia. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 51 (2012) 533-538

- 63.- Chneg PF. Efficacy of imiquimod 5% cream for persistent human papillomavirus in genital intraepithelial neoplasia. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 52 (2013) 475-478
- 64.- Lavazo C, Pitsouni E, Athanasiou S, Falagas ME. Imiquimod for treatment of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2008; 101: 3-10
- 65.-Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A, Voulgaris Z, Vlachos G, Antsaklis 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.
- 66.-Buck HW, Guth KJ. Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *J Low Genit Tract Dis* 2003;7:290–3
- 67.- De Witte CJ, Van der Sande AJM, Van Beekhuizen HJ, Koeneman MM, Kruse AJ, Gerestein CG. Imiquimod in cervical, vaginal and vulvar intraepithelial neoplasia: A review. *Gynecol Oncol.* 2015; 15: 110-114.
- 68.-Koo YJ, Min KJ, Hong JH, Lee JK. Efficacy of Poly-Gamma-Glutamic Acid in Women with High-Risk Human Papillomavirus-Positive Vaginal Intraepithelial Neoplasia: an Observational Pilot Study. *J Microbiol Biotechnol.* 2015 Jul;25(7):1163-9.
- 69.- Terzakis E., Androutsopoulos G., Zygouris D et al. Loop Electrosurgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31(4):392-394
- 70.- Woodman CB, Jordan JA, Wade-Evans T. The management of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1984;91:707-11
- 71.- Benedeth JL. Carcinoma insitu of the vagina. *Am Obstet Gynecol* 1984; 148:695-700
- 72.- Fanning J, Manahan KJ. Loop electrosurgical excision procedure for partial upper vaginectomy. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181:1383-1385
- 73.- Cheng D, Ng TY, Ngan HY, Wong LC. Wide local excision (WLE) for vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN). *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1999 Aug;78(7):648-52.
- 74.-Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, et al. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Therapeutic Dilemma. *Anticancer Reserch* 2013;33:29-38.
- 75.-Von Gruenigen VE, Gibbons HE, Gibbins K, Jenison EL, Hopkins MP. Surgical treatments for vulvar and vaginal dysplasia: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007; 109:942-7
- 76.- Perrotta M, Marchitelli CE, Velazco AF, Tauscher P, Lopez G, Peremateu MS. Use of CO2 laser vaporization for the treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Jan;17(1):23-7.
- 77.-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;106:64–8.
- 78.- Matsuo K, Chi DS, Walker LD, Rosenshein NB, Im DD. Ultrasonic surgical aspiration for vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Obstet* 2009; 105:71-3
- 79.-Hopper C. Photodynamic therapy: A clinical reality in the treatment of cancer. *Lancet Oncol* 2000;1:212–219.
- 80.- Fehr MK, Hornung R, Degen A, et al: Photodynamic therapy of vulvar and vaginal condyloma and intraepithelial neoplasia using topically applied 5- aminolevulinic acid. *Laser Surg Med* 30: 273-279, 2002.
- 81.-Chul MC, Mi Su K, Gee Hoon L et al. Photodynamic Therapy for Premalignant Lesions of the Vulva and Vagina: A long term follow-up study. *Laser in Surgery and Medicine.* 2015; Jul 14; 1-5
- 82.-Pierre B., Laurie M., Isabelle D., et al. Low-Dose-Rate definitive Brachytherapy for High Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *The Oncologist* 2011; 16: 182-88
- 83.- Jin HS, Joo HL, Jong HL, et al. High-Dose-Brachytherapy for the Treatment of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Cancer Res Treat.* 2014;46(1):74-80
- 84.- Agnieszka ZS., Ewelina G., Joanna JG., et al. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia *European J of Obstet & Gynecol and Reprod Biol* 194 (2015); 73-77



- 85.-Chyle V, Zangars GK, Wheeler JA et al. Definitive radiotherapy for carcinoma of the vagina. Outcome and prognostic factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 ;35: 891-905
- 86.-Prempree T , Amornmarn R. Patterns of failures after definitive therapy. *Acta Radiol Oncol.* 1985; 24: 51-56s
- 87.- Sillman FH, Sedlis A, Boyce JG. A review of lower genital intraepithelial neoplasia and the use of topical 5-fluorouracil. *Obstet Gynecol Surv.* 1985 Apr;40(4):190-220. Review
- 88.-Maiman M Fruchter RG Clark et al. Cervical cancer as an AIDS-defining illness. *Obstet Gynecol* 1997; 89-76
- 89.- Dedes KJ, Beneder C, Samartzis N et al. Outcome of treated anogenital intraepithelial neoplasia among human immunodeficiency virus-infected women *J Reprod Med* 2008; 53:807
- 90.- Spitzer M. Lower genital tract intraepithelial neoplasia in HIV- infected women guidelines for evaluation and management. *Obstet Gynecol Surv* 1999;54: 131
- 91.- Massad L S., Xianhong X., Greemblatt RM et al. Effect of Human Immunodeficiency Virus Infection on the Prevalence and Incidence of Vaginal Intraepithelial. 2012;112(3):582-589
- 92.-Wang Y, Kong WM, Wu YM, Wang JD, Zhang WY. Therapeutic effect of laser vaporization for vaginal intraepithelial neoplasia following hysterectomy due to premalignant and malignant lesions. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014 Jun;40(6):1740-7
- 93.- Petrilli ES, Townsend DE, Morrow CP, Nakao CY. Vaginal intraepithelial neoplasia: Biologic aspects and treatment with topical 5-fluorouracil and the carbon dioxide laser. *Am J Obstet Gynecol.* 1980 Oct 1;138(3):321-8.
- 94.-Hoffman MS, Roberts WS, LaPolla JP, Fiorica JV, Cavanagh. Laser vaporization of grade 3 vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Nov;165(5 Pt 1):1342-4.
- 95.- Practice Bulletin No. 140: management of abnormal cervical cancer screening test results and cervical cancer precursors. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol.* 2013 Dec;122(6):1338-67
- 96.- Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM. *Lancet.* 2014 Dec 20;384(9961):2213-27.
- 97.- Couto E., Sæterdall I., Juvet LK., Klemp M. HPV catch-up vaccination of young women: a systematic review and meta-analysis *BMC Public Health.* 2014; 14: 867. Published online 2014 Aug 23.
- 98.-Weekly epidemiological record, No. 43, 24 OCTOBER 2014, 89th year No. 43, 2014, 89, 465–492 <http://www.who.int/wer> OMS
- 99.-MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137. Sexually transmitted diseases treatment guidelines,2015. Workowski KA, Bolan GA.
- 100.-MMWR Recomm Rep. 2014 Aug 29;63(RR-05):1-30. Human papillomavirus vaccination: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Chesson HW, Curtis CR, Gee J, Bocchini JA Jr, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
- 101.-Denny L, Hendricks B, Gordon C, Thomas F, Hezareh M, Dobbelaere K, Durand C, Herve C, Descamps D. Safety and immunogenicity of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine in HIV-positive women in South Africa: a partially-blind randomised placebo-controlled study. *Vaccine.* 2013 Nov 19;31(48):5745-53. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.032. Epub 2013 Oct 1.
- 102.- Kahn JA, Xu J, Kapogiannis BG, Rudy B, Gonin R, Liu N, Wilson CM, Worrell C, Squires KE. Immunogenicity and safety of the human papillomavirus 6, 11, 16, 18 vaccine in HIV-infected young women. *Clin Infect Dis.* 2013 Sep;57(5):735-44
- 103.-Castellsagué X,, Muñoz N. , P Pituitthum P., et al End-of-study safety, immunogenicity, and efficacy of quadrivalent HPV (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine in adult women 24–45 years of age. *British Journal of Cancer* (2011) 105, 28 – 37
- 104.-Garland SM Efficacy of the HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine against vulvar/vaginal intraepithelial Neoplasia. *Journal of lower genital tract disease,* 2013, 17(6 SUPPL. 2), S110
- 105.-Joura E and Vuocolo S Efficacy of a novel 9-valent HPV vaccine against high-grade lesions and cancer in 16-to 26-year-old women.. *International journal of gynecological cancer,* 2014, 24(9 SUPPL. 4),

