

Hanna Wiśniewska¹, Aneta Cymbaluk-Płowska¹, Paula Gargulińska¹, Radosław Skibko¹,
Sebastian Kwiatkowski², Zbigniew Kojs³, Anita Chudecka-Głaz¹

Received: 04.11.2019

Accepted: 18.11.2019

Published: 29.11.2019

Wewnątrz nabłonkowa neoplazja pochwy – trudny problem diagnostyczno-terapeutyczny

Vaginal intraepithelial neoplasia – a difficult diagnostic and therapeutic problem

¹ Klinika Ginekologii Operacyjnej i Onkologii Ginekologicznej Dorosłych i Dziewcząt, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

² Klinika Położnictwa i Ginekologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie, Szczecin, Polska

³ Klinika Ginekologii Onkologicznej, Narodowy Instytut Onkologii im. Marii Skłodowskiej-Curie – Państwowy Instytut Badawczy, Oddział w Krakowie, Kraków, Polska

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Anita Chudecka-Głaz, Prof. PUM, al. Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, tel./faks: +48 91 466 13 32/13 34, e-mail: anitagl@poczta.onet.pl

¹ Department of Gynecologic Surgery and Gynecologic Oncology of Adults and Adolescents, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland

² Department of Obstetrics and Gynecology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland

³ Department of Gynecologic Oncology, Maria Skłodowska-Curie National Research Institute of Oncology, National Research Institute, Branch in Krakow, Krakow, Poland

Correspondence: Associate Professor Anita Chudecka-Głaz, MD, PhD, Powstańców Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, Poland, tel./fax: +48 91 466 13 32/13 34, e-mail: anitagl@poczta.onet.pl

Streszczenie

Wewnątrz nabłonkowa neoplazja pochwy jest rzadkim, zwykle bezobjawowym stanem, wywołanym głównie infekcją wirusami brodawczaka ludzkiego. Charakteryzuje się obecnością zmian dysplastycznych w obrębie nabłonka, z których może się rozwinąć rak inwazyjny pochwy. Wewnątrz nabłonkowa neoplazja pochwy występuje najczęściej u kobiet po 50. roku życia, w szczycie pochwy i jest wielomiejscowa. Zwykle jest rozpoznawana u pacjentek, które w przeszłości zostały poddane histerektomii, zwłaszcza z powodu wewnątrz nabłonkowych zmian w obrębie szyjki macicy. Obecnie nie ma jednolitych wytycznych, w jaki sposób należy prowadzić chore z wewnątrz nabłonkową neoplazją pochwy. Istnieją różne sposoby terapii, których skuteczność zależy od wielu czynników. Podjęte leczenie powinno być dostosowane indywidualnie do każdej pacjentki, zaakceptowane przez nią i przeprowadzone w doświadczonym ośrodku. Celem niniejszej publikacji był przegląd piśmiennictwa na temat diagnostyki, leczenia, częstości występowania oraz ryzyka progresji wewnątrz nabłonkowej neoplazji pochwy do raka inwazyjnego. Klinicysta powinien mieć świadomość, jaką skutecznością cechują się różne opcje leczenia, aby móc wybrać najbardziej odpowiednią metodę i zastosować ją w odpowiednim momencie. Autorzy przeszukali bazę danych PubMed do stycznia 2020 roku, używając następujących słów kluczowych: śródnabłonkowa neoplazja pochwy/VaIN, dysplazja pochwy, testy DNA HPV, cytologia, kolposkopia, histerektomia, leczenie, wirus brodawczaka ludzkiego; dodatkowo przeszukali też odnośniki do pobranych artykułów.

Słowa kluczowe: wewnątrz nabłonkowa neoplazja pochwy, wirus brodawczaka ludzkiego, częstość występowania, leczenie

Abstract

Vaginal intraepithelial neoplasia is a rare, usually asymptomatic condition mainly caused by human papillomavirus infection. It is characterized by the presence of epithelial dysplasia, which may give rise to invasive vaginal cancer. Vaginal intraepithelial neoplasia most often develops in women over 50 years of age, it usually occurs at the vaginal vault and is multifocal. The condition is usually diagnosed in patients with a history of hysterectomy, especially due to intraepithelial cervical lesions. There are currently no uniform guidelines to specify the management in patients with vaginal intraepithelial neoplasia. There are various treatment options, the efficacy of which depends on multiple factors. Treatment should be adjusted individually for each patient, accepted by the patient and implemented in an experienced center. The aim of this paper was to review the literature on the diagnosis, treatment, incidence and the risk of progression of vaginal intraepithelial neoplasia into invasive cancer. Clinicians should know the efficacy of different treatment options in order to be able to choose the best treatment strategy and implement it at the right time. We searched through the PubMed database for papers published up to January 2020 using the following keywords: vaginal intraepithelial neoplasia/VaIN, vaginal dysplasia, HPV DNA tests, cytology, colposcopy, hysterectomy, treatment, human papillomavirus. We additionally searched through links to the downloaded articles.

Keywords: vaginal intraepithelial neoplasia, human papillomavirus, incidence, treatment

WPROWADZENIE

Wewnętrznabłonkowa neoplazja to zespół zmian morfologicznych m.in. nabłonka wielowarstwowego płaskiego, z których może się rozwinąć inwazyjny rak płaskonabłonkowy. Może występować na szyjce macicy (wewnętrznabłonkowa neoplazja szyjki macicy – *cervical intraepithelial neoplasia*, CIN), w pochwie (wewnętrznabłonkowa neoplazja pochwy – *vaginal intraepithelial neoplasia*, VaIN), w obrębie sromu (wewnętrznabłonkowa neoplazja sromu – *vulvar intraepithelial neoplasia*, VIN), a także w innych lokalizacjach, takich jak okolica odbytu (wewnętrznabłonkowa neoplazja odbytu – *anal intraepithelial neoplasia*, AIN), penisa (wewnętrznabłonkowa neoplazja penisa – *penile intraepithelial neoplasia*, PIN) czy jamy ustnej⁽¹⁾. Wewnętrznabłonkowa neoplazja pochwy jest zwykle bezobjawowym, rzadkim stanem przednowotworowym, wywołanym infekcją niektórymi typami wirusa brodawczaka ludzkiego (*human papillomavirus*, HPV). Zlokalizowana jest najczęściej w szczycie pochwy, ma charakter wieloogniskowy i stwierdza się ją u kobiet w różnym wieku, zwykle po 50. roku życia⁽²⁻⁶⁾. Częstość występowania VaIN jest mniejsza od częstości podobnych zmian wewnętrznabłonkowych występujących na szyjce macicy oraz od zmian w obrębie sromu^(2,3,7). Częstość VaIN jest w rzeczywistości nieznana; szacuje się, że zapadalność na VaIN wynosi 0,2–2/100 000 kobiet/rok⁽⁸⁾. Wewnętrznabłonkowa neoplazja pochwy często wiąże się z obecnością innych typów neoplazji wewnętrznabłonkowych oraz zmian złośliwych dotyczących układu rozrodczego kobiet – może ona występować równolegle z nimi bądź rozwinąć się po wcześniejszym leczeniu tych zmian⁽³⁻⁸⁾. W badaniu, które przeprowadzili Dodge i wsp., u 65% pacjentek z VaIN występował CIN, a u 10% VIN⁽³⁾. W ostatnich latach dzięki powszechnym, częściej wykonywanym badaniom przesiewowym (cytologii i kolposkopii) VaIN stała się stanem lepiej rozpoznawalnym⁽⁹⁾. VaIN najczęściej pojawia się u kobiet, które w przeszłości zostały poddane histerektomii – zwłaszcza z powodu wewnętrznabłonkowych zmian w obrębie szyjki macicy^(2,3,5). Średni czas rozwoju VaIN u kobiet, które miały w przeszłości wykonaną histerektomię, wynosi 13 lat⁽⁶⁾.

ETIOPATOGENEZA

Do rozwoju śródnabłonkowej neoplazji pochwy oraz inwazyjnego raka pochwy często prowadzi przetrwała infekcja HPV, wywołana wirusem brodawczaka ludzkiego wysokiego ryzyka (*high-risk human papillomavirus*, HR-HPV)⁽¹⁰⁾, czyli między innymi genotypami HPV 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 i 68⁽¹⁾. Przetrwała infekcja HR-HPV prowadzi do rozwoju stanów przednowotworowych oraz nowotworów szyjki macicy, odbytu, penisa, pochwy i sromu, a także okolicy ustno-gardłowej, w tym języka oraz migdałków⁽¹⁾.

Oprócz przetrwałej infekcji wirusowej genotypami HPV o wysokim ryzyku udowodniono również wpływ innych

INTRODUCTION

Vaginal intraepithelial neoplasia is a set of morphological lesions (e.g. in the stratified squamous epithelium), which may give rise to invasive squamous cell carcinoma. It may involve the cervix (cervical intraepithelial neoplasia, CIN), vagina (vaginal intraepithelial neoplasia, VaIN), vulva (vulvar intraepithelial neoplasia, VIN) as well as other sites, such as the anal region (anal intraepithelial neoplasia, AIN), the penis (penile intraepithelial neoplasia, PIN), or the oral cavity⁽¹⁾. Vaginal intraepithelial neoplasia is a rare, usually asymptomatic precancerous condition caused by infection with some types of human papillomavirus (HPV). It typically develops at the vaginal vault, is multifocal and found in women of all ages, usually over 50 years of age⁽²⁻⁶⁾. The incidence of VaIN is lower compared to other similar intraepithelial cervical or vulvar lesions^(2,3,7). Although the actual incidence of VaIN is unknown, its estimated incidence is 0.2–2/100,000 women/year⁽⁸⁾. Vaginal intraepithelial neoplasia is often associated with the presence of other types of gynecologic intraepithelial neoplasia and malignancies – it may develop simultaneously or following treatment of these lesions⁽³⁻⁸⁾. Dodge et al. showed that 65% and 10% of VaIN patients had CIN and VIN, respectively⁽³⁾. The common and more frequently performed screening (cytology and colposcopy) increased the diagnostic rates of VaIN in recent years⁽⁹⁾. VaIN usually develops in women with a history of hysterectomy, especially due to intraepithelial cervical lesions^(2,3,5). The mean time elapsed between hysterectomy and VaIN is 13 years⁽⁶⁾.

ETIOPATHOGENESIS

Persistent HPV infection caused by high-risk human papillomavirus (HR-HPV)⁽¹⁰⁾, i.e. HPV types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 and 68, often leads to VaIN⁽¹⁾. Persistent HR-HPV infection leads to precancerous conditions as well as cervical, anal, penile, vaginal, vulvar, oropharyngeal and tonsillar cancer⁽¹⁾.

In addition to persistent HR-HPV infection, other factors, such as smoking tobacco, advanced age, low socioeconomic status, high number of sexual partners, early age of sexual initiation, exposure to diethylstilbestrol (DES), immunosuppression, positive HIV (human immunodeficiency virus) status, history of pelvic radiation therapy or hysterectomy, have also been shown to contribute to VaIN^(3,5,10-14).

A history of intraepithelial cervical lesions or HPV-associated invasive cervical cancer is an important risk factor for VaIN^(3,7,11). Hysterectomy, especially for CIN, is an important risk factor for secondary VaIN⁽¹⁰⁾. The incidence of VaIN in women after hysterectomy due to CIN is 0.9–6.8%⁽¹⁴⁾. VaIN developed in 15% of patients after hysterectomy due to invasive cervical cancer or high-grade CIN, with most lesions located at the vaginal vault⁽⁵⁾.

czynników na rozwój VaIN, takich jak: palenie tytoniu, starszy wiek, niski status socjoekonomiczny, duża liczba partnerów seksualnych, wczesny wiek inicjacji seksualnej, ekspozycja na dietylostilbestrol (DES), immunosupresja, nosicielstwo wirusa HIV (*human immunodeficiency virus* – ludzki wirus niedoboru odporności), stan po radioterapii miednicy mniejszej, stan po histerektomii^(3,5,10-14).

Ważnym czynnikiem ryzyka rozwoju VaIN jest występowanie w historii choroby pacjentki zmian wewnątrznałonkowych szyjki macicy czy też inwazyjnego raka szyjki macicy, spowodowanego przez infekcję HPV^(3,7,11). Histerektomia, zwłaszcza wykonana z powodu CIN, stanowi znaczący czynnik ryzyka rozwoju wtórnego VaIN⁽¹⁰⁾. Częstość VaIN u kobiet, które przebyły histerektomię z powodu CIN, wynosi 0,9–6,8%⁽¹⁴⁾, a w przypadku pacjentek po histerektomii z powodu inwazyjnego raka szyjki macicy bądź CIN dużego stopnia do rozwoju VaIN doszło u 15% pacjentek, a zmiany były zlokalizowane głównie w szczycie pochwy⁽⁵⁾.

DIAGNOSTYKA

Cytologia

Badanie cytologiczne niewątpliwie jest jednym z najcenniejszych badań diagnostycznych w ginekologii. Kiedy w 1917 roku Jeorjos Papanicolaou opublikował w „American Journal of Anatomy” wyniki trzyletnich badań rozmazów pochodzących ze ścian pochwy zwierząt, nie zdawał sobie sprawy, że dokonał odkrycia, które w przyszłości uratuje życie wielu kobietom. W 1925 roku zaczął prowadzić badania na materiale pobranym od pacjentek, niestety brak zainteresowania wynikami jego trzyletnich badań skłonił go do rezygnacji z kontynuacji projektu na kilka lat. Dopiero w 1941 roku badanie cytologiczne zostało przyjęte i uznane za metodę diagnostyczną⁽¹⁵⁾. Cytologia stała się standardowym testem przesiewowym stosowanym do wykrywania raka szyjki macicy i zmian przednowotworowych. W celu usystematyzowania nazewnictwa w 1988 roku do oceny rozmazów wprowadzono klasyfikację obrazów cytologicznych – system Bethesda⁽¹⁶⁾.

W VaIN – podobnie jak w przypadku innych nowotworów dolnych dróg płciowych – stosuje się podział na trzy stopnie: VaIN1 reprezentuje przejściową infekcję wirusem HPV, a VaIN2/3 stanowią realne zmiany przedrakowe. W celu zmniejszenia rozbieżności między różnymi opracowaniami w 2012 roku wprowadzono nową terminologię dla nowotworów okolicy odbytniczo-genitalnej (*lower anogenital squamous terminology*, LAST). Przejściowe zmiany wirusowe w pochwie (VaIN1; *low-grade* VaIN, LG-VaIN) zostały określone jako wewnątrznałonkowe zmiany o niskim stopniu złośliwości (*low-grade squamous intraepithelial lesion*, LSIL – wewnątrznałonkowa neoplazja małego stopnia), zmiany przedrakowe (VaIN2/3; *high-grade* VaIN, HG-VaIN) zostały zaś nazwane wewnątrznałonkowymi zmianami pochwy o wysokim stopniu złośliwości (*high-grade squamous*

DIAGNOSIS

Cytology

Undoubtedly, cytology is one of the most valuable diagnostic tools in gynecology. When Georgios Papanicolaou published the results of his 3-year animal study investigating vaginal wall smears in the “American Journal of Anatomy” in 1917, he did not realize that he made a discovery that would save the lives of many women. He continued his research using samples from women in 1925; however, he abandoned the project for several years due to the lack of interest in his previous 3-year research. It was not until 1941 that cytology was accepted and considered as a diagnostic method⁽¹⁵⁾. Cytology has become a standard screening test for detecting cervical cancer and precancerous lesions. In 1988, Bethesda classification system for cytological smear diagnosis was introduced to systematize the nomenclature⁽¹⁶⁾.

As in the case of other gynecologic malignancies, three categories have been distinguished for VaIN: VaIN1 represents a transient HPV infection, while VaIN2/3 correspond to true precancerous lesions. The lower anogenital squamous terminology (LAST) was introduced in 2012 to unify the nomenclature for neoplastic lesions of the anogenital region. Transient viral vaginal lesions (VaIN1; low-grade VaIN, LG-VaIN) are defined as low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), precancerous lesions (VaIN2/3; high-grade VaIN, HG-VaIN) are referred to as high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL)⁽¹⁷⁾.

Most cases of VaIN3/HSIL are preceded by abnormal cytology findings, with ASC-H (atypical squamous cells – cannot exclude HSIL) being three times more common in this case than ASC-US (atypical squamous cells of undetermined significance). ASC-US/LSIL does not exclude HG-VaIN, VaIN2 (HSIL) in particular. Although ASC-H/HSIL was more common in women after hysterectomy, no significant difference was found between ASC-H/HSIL and ASC-US/LSIL in the subgroup of patients who underwent hysterectomy due to mild conditions or HPV-unrelated cancer (ovarian, endometrial cancer)⁽¹⁸⁾. ASC-US in vaginal cytology is a non-specific and inconclusive finding. LSIL indicates mild HPV infection. ASC-US and LSIL require more precise monitoring, strict follow-up and colposcopy. Colposcopy-guided biopsy should be performed after a year if cytology is still abnormal or immediately if the patients are HR-HPV-positive (HPV 16 or 18 in particular). After obtaining two normal results, the patients may be re-included in the general population screening group. In the case of HSIL, histopathological diagnosis should be performed immediately. In the case of normal colposcopy, but HSIL in cytology, both cytology and colposcopy should be repeated within 6–12 months. Although there are no guidelines on screening in patients after hysterectomy

intraepithelial lesion, HSIL – wewnątrz nabłonkowa neoplazja dużego stopnia)⁽¹⁷⁾.

Większość wyników VaIN3/HSIL jest poprzedzona nieprawidłowościami w cytologii, wynik cytologii ASC-H (*atypical squamous cells – cannot exclude HSIL* – nieprawidłowe komórki nabłonka wielowarstwowego płaskiego, nie można wykluczyć zmian dużego stopnia) występuje w tym wypadku trzy razy częściej od wyniku cytologii ASC-US (*atypical squamous cells of undetermined significance* – nieprawidłowe komórki nabłonka płaskiego o nieokreślonym znaczeniu). Wynik cytologii ASC-US/LSIL nie wyklucza HG-VaIN – szczególnie VaIN2 (HSIL). W grupie kobiet, które w przeszłości były poddane histerektomii, wyniki ASC-H/HSIL były częstsze, jednak w podgrupie kobiet, u których wykonano histerektomię z powodu łagodnych schorzeń lub nowotworów niezwiązanych z HPV (rak jajnika, rak endometrium), różnica między ASC-H/HSIL a ASC-US/LSIL nie była tak wyraźna⁽¹⁸⁾. Wynik ASC-US w cytologii pochwy jest wynikiem nieswoistym i niejednoznacznym. Wynik LSIL wskazuje na łagodne zakażenie HPV. ASC-US i LSIL wymagają dokładniejszego monitorowania, ścisłej kontroli, wykonania kolposkopii. Biopsję pod kontrolą kolposkopii należy wykonać po roku, jeśli wynik cytologii jest nadal nieprawidłowy, lub od razu, gdy pacjentki są HR-HPV-dodatnie (szczególnie HPV 16 lub 18). Po uzyskaniu dwóch prawidłowych wyników pacjentki mogą ponownie zostać włączone do grupy objętej populacyjnymi badaniami przesiewowymi. W przypadku HSIL należy od razu wykonać diagnostykę histopatologiczną. Jeśli kolposkopia jest prawidłowa, a w cytologii uzyskano wynik HSIL, należy powtórzyć cytologię i kolposkopię w ciągu 6–12 miesięcy. Nie ma wytycznych dotyczących badań przesiewowych pacjentek po histerektomii z wynikami AGC (*atypical glandular cells* – nieprawidłowe komórki nabłonka gruczołowego) i ASC-H, wydaje się jednak, że należy je prowadzić jak pacjentki z wynikiem HSIL⁽¹⁹⁾. U pacjentek po histerektomii z powodu CIN rozpoznanie VaIN należy podejrzewać po nieprawidłowym wyniku cytologii. Badanie cytologiczne u pacjentek po histerektomii należy wykonywać co roku przez co najmniej 4–10 lat⁽¹⁰⁾. U pacjentek z VaIN1/LSIL zaleca się wykonywanie cytologii co 6 miesięcy przez 2 lata. Po dwuletniej negatywnej kontroli cytologię można wykonywać co 3 lata, natomiast jeśli podczas obserwacji zmiany się utrzymują, należy wdrożyć leczenie. U pacjentek leczonych z powodu HSIL (VaIN2/3) zaleca się wykonywanie cytologii co 6 miesięcy przez co najmniej 2 lata, a następnie co roku przez 5 lub 10 lat⁽¹⁰⁾. W przypadku pacjentek po całkowitej histerektomii z powodu łagodnych schorzeń układu rozrodczego uznaje się, że badania kontrolne są zbędne⁽¹⁹⁾. Kontrolne badania cytologiczne powinny być wykonywane przez co najmniej 20 lat po leczeniu zmian wewnątrz nabłonkowych w obrębie układu rozrodczego, takich jak CIN2, CIN3, AIS (*adenocarcinoma in situ* – gruczolakorak *in situ*)⁽²⁰⁾.

with AGC (atypical glandular cells) and ASC-H diagnosis, it seems that they should be treated the same way as HSIL patients⁽¹⁹⁾. Patients after hysterectomy due to CIN should be suspected of VaIN after abnormal cytology. Patients after hysterectomy should undergo cytology every year for at least 4–10 years⁽¹⁰⁾. In the case of patients with VaIN1/LSIL, cytology should be performed every 6 months for 2 years. After two years of negative follow-up screening, cytology may be performed every 3 years, but if the lesions persist during the follow-up period, treatment should be implemented. Patients treated for HSIL (VaIN2/3) should undergo cytology every 6 months for at least 2 years, and then every year for 5 to 10 years⁽¹⁰⁾. No follow-up is needed in patients after total hysterectomy due to benign conditions of the reproductive tract⁽¹⁹⁾. Follow-up cytology should be performed for at least 20 years after the treatment of intraepithelial gynecologic lesions, such as CIN2, CIN3, and AIS (adenocarcinoma *in situ*)⁽²⁰⁾.

Vaginoscopy and histopathology

Cytology is complemented by diagnostic colposcopy, which is used for the assessment of vaginal cervix, vagina and vulva. Vaginal colposcopy (vaginoscopy) is more difficult to perform compared to cervical colposcopy due to vaginal unevenness, larger surface area and more difficult access⁽¹⁰⁾. In the case of abnormal cytology, the diagnosis should be extended to include precise colposcopic assessment of vaginal walls with the biopsy of suspicious lesions⁽²¹⁾. Khan et al. suggested that colposcopy with histological assessment should be performed in all women with HSIL, ASC-H or AGC vaginal cytology as well as women with HR-HPV infection persisting for ≥ 1 year or with ASC-US/LSIL persisting for ≥ 1 year⁽¹⁹⁾.

According to some researchers, vaginal lesions do not develop after hysterectomy, but are already present before surgical treatment; therefore, it is recommended that colposcopy and biopsy of the vaginal vault should be performed in all patients with a history of CIN (presently or port-treatment), high-grade lesions (CIN3) in particular, as well as patients aged ≥ 50 years to exclude VaIN⁽¹⁸⁾. Studies assessing the role of colposcopy in the diagnosis of VaIN are sparse in the literature and they show no clear correlation between colposcopic and histopathological findings for VaIN. In the case of large or multifocal lesions, different grades of VaIN may be diagnosed; therefore, it is important to carefully examine the entire vagina and collect biopsy specimens from sites with suspicious colposcopic appearance, especially within the first 4 years after hysterectomy⁽¹⁴⁾.

Tests to detect HR-HPV

The role of HPV tests in the diagnosis and monitoring of VaIN is not fully established. Currently, there

Waginoskopia i badania histopatologiczne

Metodą uzupełniającą badanie cytologiczne jest diagnostyka kolposkopowa, służąca do oceny pochwowej części szyjki macicy, pochwy i sromu. Kolposkopia pochwy (waginoskopia) jest trudniejsza do przeprowadzenia w porównaniu z kolposkopią szyjki macicy, ze względu na nierówności pochwy, większą powierzchnię oraz trudniejszy dostęp⁽¹⁰⁾. Jeśli wynik cytologii jest nieprawidłowy, należy poszerzyć diagnostykę o dokładną ocenę kolposkopową ścian pochwy z biopsją podejrzanych zmian⁽²¹⁾. Khan i wsp. proponują, aby u wszystkich kobiet z cytologią pochwową HSIL, ASC-H lub AGC oraz u kobiet z zakażeniem HR-HPV przetrwałym przez ≥ 1 rok lub z ASC-US/LSIL przetrwałym ≥ 1 rok wykonać kolposkopię z weryfikacją histopatologiczną⁽¹⁹⁾.

Niektórzy badacze twierdzą, że zmiany w obrębie pochwy nie rozwijają się po histerektomii, lecz były obecne już przed zastosowaniem leczenia chirurgicznego, dlatego zaleca się, aby u wszystkich pacjentek ze zmianami CIN w wywiadzie (aktualnymi lub po leczeniu) – zwłaszcza jeśli są to zmiany wysokiego stopnia (CIN3) – oraz u pacjentek, które są w wieku ≥ 50 lat, wykonywać kolposkopię oraz biopsję szczytu pochwy w celu wykluczenia VaIN⁽¹⁸⁾. W literaturze dostępnych jest niewiele badań oceniających znaczenie kolposkopii w diagnostyce zmian typu VaIN i nie wykazują one wyraźnej korelacji między wynikiem kolposkopii a wynikiem histopatologicznym VaIN. W przypadku obecności dużych lub wielogniskowych zmian mogą występować różne stopnie VaIN, dlatego ważne jest dokładne badanie całej pochwy z pobraniem biopsji z miejsc o podejrzanym wzorze kolposkopowym, szczególnie w ciągu pierwszych 4 lat po histerektomii⁽¹⁴⁾.

Testy wykrywające HR-HPV

Rola testów HPV w diagnostyce oraz monitorowaniu VaIN nie jest do końca ustalona. Nie ma obecnie zatwierdzonego przez Food and Drug Administration (FDA) testu HR-HPV do zastosowania w badaniach przesiewowych w kierunku raka pochwy lub jego prekursorów. Dodatni wynik dla HR-HPV stwierdzono w 99–100% LSIL/VaIN1, w 90–96% HSIL/VaIN2/3, oraz w 64–75% inwazyjnych raków pochwy⁽¹⁸⁾. Testy wykrywające HR-HPV są wykorzystywane do monitorowania pacjentek z HG-VaIN/HSIL z nieprawidłowymi wynikami cytologii typu ASC-US, jednak pacjentki te wymagają jeszcze dokładniejszego monitorowania. Jeśli VaIN jest HR-HPV-dodatni, istnieje duże prawdopodobieństwo nawrotu oraz progresji. Testy HPV mają silną ujemną wartość predykcyjną: jeżeli pacjenci kontrolowani przez 6 miesięcy uzyskują ujemny wynik, ryzyko wystąpienia oraz nawrotu zmian wewnątrz nabłonkowych jest niewielkie⁽²²⁾.

Neoplazja wewnątrz nabłonkowa pochwy jest stanem rzadkim; aktualnie nie ma wytycznych dotyczących badań przesiewowych populacji ogólnej. Badacze rekomendują badania przesiewowe w kierunku zmian

is no Food and Drug Administration (FDA)-approved HR-HPV test for vaginal cancer or its precursors. Positive HR-HPV status was found in 99–100% of LSIL/VaIN1, 90–96% of HSIL/VaIN2/3, and 64–75% of invasive vaginal cancers⁽¹⁸⁾. HR-HPV tests are used to monitor HG-VaIN/HSIL patients with abnormal cytology (ASC-US); however, more careful monitoring is needed in this group. HR-HPV-positive VaIN indicates high risk of recurrence and progression. HPV tests have a strong negative predictive value: negative 6-month follow-up indicates a low risk of development or recurrence of intraepithelial lesions⁽²²⁾.

Vaginal intraepithelial neoplasia is rare, and there are currently no screening guidelines for the general population. Researchers recommend screening for intraepithelial vaginal lesions in women after hysterectomy due to cervical cancer or other gynecologic malignancies^(20,23).

INCIDENCE

The number of detected VaIN cases has increased significantly over the past decade due to wide availability of screening⁽¹³⁾. Tab. 1 shows the incidence of VaIN in the vaginal vault in patients after hysterectomy for various indications. Tab. 2 shows the incidence of abnormal vaginal vault cytology findings in VaIN patients after hysterectomy for various indications.

THE RISK OF PROGRESSION TO VAGINAL CANCER

The available studies indicate different rates of progression of vaginal intraepithelial dysplasia to invasive vaginal cancer, which range between 0% and up to 12% in the case of high-grade VIN. The rates of progression of VaIN to invasive vaginal cancer are lower compared to cervical lesions^(3,4,6,8,12). Although VaIN is characterized by a high risk of post-treatment recurrence, the risk of progression to invasive cancer is still low⁽¹¹⁾ (Tab. 3).

TREATMENT

The treatment of VaIN often poses a difficult clinical problem. There are currently no uniform guidelines on the management in patients with vaginal intraepithelial neoplasia. There are two different types of treatment of VaIN, which may be classified into four main groups: conservative treatment, pharmacotherapy, destructive techniques and surgery^(11,19). The efficacy of the methods used is varied and depends on multiple factors, such as age, menopausal status, the presence of HR-HPV, post-hysterectomy status, intraepithelial dysplasia or cervical/vulvar cancer, VaIN location, and multiplicity of lesions^(9,11). Radical surgery involving partial or total vaginectomy would be the most beneficial treatment option; however, the surgery is difficult as well as involves

Badanie <i>Study</i>	Zmiany łagodne <i>Mild lesions</i>	CIN	Rak szyjki macicy <i>Cervical cancer</i>	Inne przyczyny <i>Other</i>
Piscitelli et al. (1995) ⁽²⁴⁾	1,3%	–	–	–
Kalogirou et al. (1997) ⁽²⁵⁾	–	–	5–10%	–
Lin et al. (2005) ⁽²⁶⁾	14%	47% (CIN3)	39%	–
Schockaert et al. (2008) ⁽¹⁴⁾	–	0,9–6,8%	–	–
Kim et al. (2009) ⁽²⁷⁾	<i>Leiomyoma</i> – 7,4% Polip endometrialny – 4,4% <i>Leiomyoma</i> – 7.4% <i>Endometrial polyp</i> – 4.4%	CIS (<i>carcinoma in situ</i> – rak przedinwazyjny) – 26,5% CIN1 – 5,8% CIN2 – 13,2% CIN3 – 17,7% CIS (<i>carcinoma in situ</i> – preinvasive cancer) – 26.5% CIN1 – 5.8% CIN2 – 13.2% CIN3 – 17.7%	25%	–
Zeligs et al. (2013) ⁽¹³⁾	–	39%	–	–
Gunderson et al. (2013) ⁽⁶⁾	Krwotok miesięczkowy – 27% Endometrioza – 14% Ból w miednicy – 12% <i>Menstrual hemorrhage</i> – 27% <i>Endometriosis</i> – 14% <i>Pelvic pain</i> – 12%	28%	18%	–
He et al. (2015) ⁽⁵⁾	–	15%	–	–
Sopracordevole et al. (2015) ⁽¹⁸⁾	15,9%	70,5%	–	Rak trzonu macicy – 11,3% Rak jajnika – 2,3% <i>Endometrial cancer</i> – 11.3% <i>Ovarian cancer</i> – 2.3%
Hodeib et al. (2016) ⁽²⁸⁾	10%	43% (CIN1, 2, 3, CIS)	–	5% – rak trzonu macicy 29% – inne 5% – <i>endometrial cancer</i> 29% – <i>other</i>
Kim et al. (2018) ⁽¹¹⁾	48,4%	20,1%	20,5%	Rak trzonu macicy – 7,4% <i>Endometrial cancer</i> – 7.4%
Cong et al. (2018) ⁽²⁹⁾	–	56,6%	30,1%	2,4% – rak trzonu macicy 1,2% – rak jajowodu 1,2% – rak jajnika 8,4% – mięśniak 2.4% – <i>endometrial cancer</i> 1.2% – <i>fallopian tube cancer</i> 1.2% – <i>ovarian cancer</i> 8.4% – <i>myoma</i>

Tab. 1. Częstość występowania zmian typu VaIN w zależności od wskazania do histerektomii
Tab. 1. The incidence of VaIN by hysterectomy indication

Badanie <i>Study</i>	Nieprawidłowy wynik cytologii <i>Abnormal cytology</i>
Kalogirou et al. (1997) ⁽²⁵⁾	42% (ASC-US)
Bansal et al. (2011) ⁽²³⁾	45,6% (85% ASC-US, 11,2% LSIL, 3% ASC-H, 1% HSIL)
Frega et al. (2013) ⁽¹⁰⁾	83,3%
Cong et al. (2018) ⁽²⁹⁾	69,7% (20,3% ASC-US, 30,4% LSIL, 5,1% ASC-H, 13,9% HSIL)

Tab. 2. Częstość nieprawidłowych wyników cytologii u kobiet z rozpoznaniem VaIN po histerektomii wykonanej z różnych przyczyn
Tab. 2. The incidence of abnormal cytology in women diagnosed with VaIN after hysterectomy for various indications

wewnątrz nabłonkowych pochwy u kobiet, które przeszły histerektomię z powodu raka szyjki macicy lub innych raków układu rozrodczego^(20,23).

CZĘSTOŚĆ

W ciągu ostatniej dekady z powodu dużego rozpowszechnienia badań przesiewowych znacząco wzrosła liczba wykrywanych przypadków VaIN⁽¹³⁾. W tab. 1 przedstawiono częstość występowania VaIN w sklepieniu pochwy u pacjentek po usunięciu macicy z różnych wskazań. W tab. 2 przedstawiono częstość nieprawidłowych wyników cytologii ze sklepień pochwy u kobiet z VaIN po histerektomii wykonanej z różnych wskazań.

RYZYKO PROGRESJI DO RAKA POCHWY

Dostępne badania wykazują różny stopień progresji wewnątrz nabłonkowej dysplazji pochwy do inwazyjnego raka pochwy, który w różnych pracach waha się od 0% do nawet 12% w przypadku neoplazji wewnątrz nabłonkowej pochwy dużego stopnia. Współczynnik przekształcenia VaIN w raka inwazyjnego pochwy jest niższy niż w przypadku zmian dotyczących szyjki macicy^(3,4,6,8,12). VaIN cechuje się dużym prawdopodobieństwem nawrotu po leczeniu, jednak ryzyko progresji do raka inwazyjnego jest wciąż raczej niskie⁽¹¹⁾ (tab. 3).

LECZENIE

Leczenie VaIN niejednokrotnie stanowi bardzo trudny problem kliniczny. Obecnie brak jest jednolitych wytycznych, w jaki sposób należy prowadzić pacjentki z wewnątrz nabłonkową neoplazją pochwy. Dostępne są różne sposoby leczenia VaIN, które można sklasyfikować w cztery główne grupy: leczenie zachowawcze, leczenie farmakologiczne, metody destrukcyjne oraz leczenie operacyjne^(11,19). Skuteczność używanych metod jest zróżnicowana i zależy od wielu czynników, takich jak: wiek, status menopauzalny, obecność HR-HPV, stan po histerektomii, wewnątrz nabłonkowa dysplazja lub rak szyjki macicy albo sromu, lokalizacja VaIN, mnogość zmian^(9,11). Najkorzystniejszą opcją byłoby zastosowanie radykalnego leczenia operacyjnego, polegającego na częściowym lub całkowitym wycięciu pochwy, jest to jednak zabieg trudny i obciążony dużym ryzykiem powikłań oraz wiążący się ze znacznym pogorszeniem jakości życia pacjentek⁽¹⁰⁾. U chorych po operacji usunięcia macicy leczenie wewnątrz nabłonkowych zmian w obrębie pochwy stanowi niezwykle trudne wyzwanie ze względu na anatomiczną bliskość pęcherza moczowego, jelit oraz wcześniejsze interwencje chirurgiczne w obrębie dróg rodnych. Zastosowane leczenie powinno być dostosowane indywidualnie do chorej, zaakceptowane przez nią oraz przeprowadzone w referencyjnym, doświadczonym ośrodku⁽¹⁹⁾.

Badanie <i>Study</i>	Progresja VaIN do raka inwazyjnego pochwy <i>Progression of VaIN to invasive vaginal cancer</i>
Aho et al. (1991) ⁽⁴⁾	9%
Sillman et al. (1997) ⁽⁷⁾	5%
Dodge et al. (2001) ⁽³⁾	2%
Massad (2008) ⁽³⁰⁾	0%
So et al. (2009) ⁽¹²⁾	0%
Terzakis et al. (2010) ⁽³¹⁾	0%
Zeligs et al. (2013) ⁽¹³⁾	0%
Gunderson et al. (2013) ⁽⁶⁾	4%
He et al. (2015) ⁽⁵⁾	2%
Hodeib et al. (2016) ⁽²⁸⁾	12%
Kim et al. (2018) ⁽¹¹⁾	3,2%
Bogani et al. (2018) ⁽³²⁾	3,4%
Field et al. (2020) ⁽³³⁾	1,3%

Tab. 3. Częstość progresji VaIN do raka pochwy

Tab. 3. The incidence of progression of VaIN to vaginal cancer

a high risk of complications and significant reduction in the quality of life⁽¹⁰⁾. The treatment of intraepithelial vaginal lesions poses a particular challenge in post-hysterectomy patients due to the short anatomical distance to the urinary bladder, bowels and previous gynecological surgical interventions. The treatment should be adjusted individually for each patient, accepted by the patient and implemented in an experienced center⁽¹⁹⁾.

Conservative management (follow-up)

It is not generally recommended to treat LSIL/VaIN1 lesions since these are benign lesions indicating HPV infection and they have high spontaneous regression rates. Older studies reported resolution of vaginal intraepithelial lesions in 90% of screened women⁽³⁰⁾. More recent studies are less optimistic: Zhang et al. showed that intraepithelial lesions resolved spontaneously in 62% of women⁽²¹⁾, while Kim et al. reported regression in only 48.8% of women⁽¹¹⁾. In their most recent study, Field et al. found that the efficacy of conservative LSIL treatment was 97%, but 50% of conservatively-treated HSIL cases required active therapy⁽³³⁾. Follow-up may be a good solution, especially in younger patients; however, only under the condition of close monitoring and good cooperation with the patient. The management in HSIL/VaIN2/3 patients remains a dilemma⁽¹⁰⁾. The p16 immunostaining proves helpful in deciding which VaIN patients should be treated – negative staining allows for conservative management, while positive results indicate the need for active treatment⁽¹⁹⁾. Bertoli et al. estimated that p16 overexpression and the presence of HPV were found in 85.2% of intraepithelial vaginal lesions and in 66.7% of vaginal squamous cell carcinomas. The authors also reported higher p16 overexpression in HPV-positive vaginal squamous cell carcinomas compared to HPV-negative ones (89.9% vs. 38.9%)⁽³⁴⁾. All patients with HSIL/VaIN2/VaIN3 lesions require treatment⁽¹⁹⁾.

Postępowanie zachowawcze (obserwacja)

Zwykle nie zaleca się leczenia zmian LSIL/VaIN1, gdyż są to zmiany łagodne, informują o infekcji HPV i cechują się wysokim wskaźnikiem spontanicznej regresji. W starszych badaniach donoszono, że zmiany wewnątrz nabłonkowe w pochwie ustępowały u 90% badanych kobiet⁽³⁰⁾. Nowsze badania nie zawierają tak optymistycznych danych: Zhang i wsp. wskazują, że zmiany wewnątrz nabłonkowe wycofały się u 62% badanych kobiet⁽²¹⁾, natomiast Kim i wsp. informują, że do regresji zmian doszło jedynie u 48,8% kobiet⁽¹¹⁾. W najnowszym badaniu Field i wsp. stwierdzają, że zachowawcze prowadzenie pacjentek z LSIL cechuje się 97-procentową skutecznością, natomiast 50% przypadków HSIL leczonych zachowawczo wymagało wdrożenia aktywnej terapii⁽³³⁾. Obserwacja może być dobrym wyborem – szczególnie w przypadku młodszych pacjentek, jednak pod warunkiem ścisłego monitorowania oraz dobrej współpracy z pacjentką. Prowadzenie pacjentek z HSIL/VaIN2/3 pozostaje dylematem⁽¹⁰⁾. W rozstrzygnięciu, w których pacjentek należy leczyć VaIN, pomocne okazuje się barwienie immunologiczne p16 – jego negatywny wynik pozwala na zachowawcze prowadzenie pacjentki, natomiast wynik pozytywny informuje, że powinno się wdrożyć leczenie⁽¹⁹⁾. Bertoli i wsp. szacują, że nadekspresja p16 i obecność HPV występowały w 85,2% wewnątrz nabłonkowych zmian w pochwie i w 66,7% przypadków raka płaskonabłonkowego pochwy. Stwierdzają również, że nadekspresja p16 jest wyższa w rakach płaskonabłonkowych pochwy HPV-dodatnich w porównaniu z rakami płaskonabłonkowymi pochwy HPV-ujemnymi (89,9% vs 38,9%)⁽³⁴⁾. Pacjentki ze zmianami typu HSIL/VaIN2/VaIN3 należy leczyć w każdym przypadku⁽¹⁹⁾.

Leczenie farmakologiczne

Jedną z metod stosowanych w leczeniu VaIN jest stosowanie leków takich jak imikwimod⁽³⁴⁾, 5-fluorouracyl (5-FU), kwas trichlorooctowy (*trichloroacetic acid*, TCA) czy estrogeny dopochwowe^(9,35). Imikwimod jest lekiem używanym w leczeniu kłykcin oraz nowotworów układu rozrodczego związanych z infekcją HPV⁽³⁶⁾. Dotychczasowe badania na temat leczenia imikwimodem zmian wewnątrz nabłonkowych w obrębie szyjki macicy, pochwy i sromu wskazują na dobre efekty terapii^(34,36,37). Haidopoulos i wsp. uzyskali regresję zmian u 57% pacjentek z HG-VaIN/VaIN2/3/HSIL leczonych 5-procentowym imikwimodem podawanym dopochwowo podczas kolposkopii⁽³⁸⁾. Lin i wsp. stosowali 250 mg 5-procentowego imikwimodu dopochwowo (na okolicę sklepienia pochwy) co 2 dni lub co najmniej 2 razy tygodniowo w warunkach ambulatoryjnych – minimum 12 dawek. Pacjentki obserwowano przez co najmniej 6 miesięcy. W grupie pacjentek z VaIN1, VaIN2, VaIN3 (LSIL oraz HSIL) regresję zmian uzyskano u 46,1%. Grupę tę podzielono na dwie podgrupy: VaIN1/LSIL oraz VaIN2/3/HSIL. W grupie pacjentek z wyższym stopniem neoplazji wewnątrz nabłonkowej w porównaniu z grupą pacjentek z niższym

Pharmacotherapy

Therapy with imiquimod⁽³⁴⁾, 5-fluorouracil (5-FU), trichloroacetic acid (TCA), and intravaginal estrogens is one of the methods used in the treatment of VaIN^(9,35). Imiquimod is a drug used for the treatment of genital condylomas associated with HPV infection⁽³⁶⁾. Research to date on the treatment of cervical, vaginal and vulvar intraepithelial lesions with imiquimod indicates good treatment outcomes^(34,36,37). Haidopoulos et al. achieved remission in 57% of HG-VaIN/VaIN2/3/HSIL patients treated with 5% imiquimod administered intravaginally during colposcopy⁽³⁸⁾. Lin et al. used 5% intravaginal imiquimod at a dose of 250 mg (in the region of vaginal vault) at 2-day intervals or at least twice a week in an outpatient setting (at least 12 doses). The patients were under follow-up for at least 6 months. Regression of lesions was achieved in 46.1% of patients with VaIN1, VaIN2, VaIN3 (LSIL and HSIL). The group was divided into two subgroups: VaIN1/LSIL and VaIN2/3/HSIL. Higher rates of lesion regression were observed in the group of patients with a higher grade of intraepithelial neoplasia compared to patients with lower-grade intraepithelial neoplasia, i.e. 66.6% and 35%, respectively⁽³⁹⁾. Buck et al. used 5% imiquimod intravaginal cream at a dose of 250 mg at weekly intervals for 3 weeks in VaIN patients (LSIL, HSIL) (the first 4 patients enrolled in the study received imiquimod twice weekly). Regression of lesions was achieved in 86% of women⁽³⁷⁾. Histological regression of lesions occurred in 80% of imiquimod-treated patients described by Tainio et al. Women received 14 doses of imiquimod in the form of vaginal suppositories for 8 weeks: 12.5 mg of imiquimod per week for the first 2 weeks of therapy, followed by 12.5 mg twice a week at 3–4 day intervals for the following 6 weeks⁽³⁵⁾. Imiquimod seems a promising and safe treatment option for patients with HG-VaIN/HSIL, is likely to cause less adverse effects than other methods, and shows similar efficacy to that of vaporization⁽³⁵⁾. Although the use of 5-FU in the treatment of multifocal lesions and recurrent VaIN is considered a good method, the compound acts superficially, with frequent recurrences after treatment⁽³⁾. Kim et al. mainly used 5-FU cream in their study; regression of lesions occurred in 46.2% of VaIN1/LSIL patients, 50% of VaIN2/HSIL patients and none of VaIN3/HSIL patients⁽¹¹⁾. Trichloroacetic acid (TCA) is a keratolytic agent with proven efficacy in the treatment of HPV-induced lesions⁽⁴⁰⁾. There are study reports on VaIN resolution in 71.4% of patients treated with intravaginal 50% TCA applied once a week for 1–4 weeks. Follow-up at 3-month intervals was continued for a year post-treatment in all patients⁽²⁶⁾. Rhodes et al. used various treatment procedures: estrogens, 5-FU, CO₂ laser vaporization, wide lesion excision, loop electrosurgical excision procedure (LEEP) or vaginectomy. The use of intravaginal estrogens alone showed high efficacy in HG-VaIN/

stopniem neoplazji wewnątrznałobkowej zaobserwowano wyższy odsetek regresji zmian – odpowiednio 66,6% i 35%⁽³⁹⁾. Buck i wsp. aplikowali pacjentkom z VaIN (LSIL, HSIL) przez 3 tygodnie co tydzień dopochwowo 250 mg 5-procentowego kremu z imikwimodem (4 pierwszym włączonym do badania pacjentkom imikwimod aplikowano 2 razy tygodniowo). U 86% kobiet uzyskano regresję zmian po leczeniu⁽³⁷⁾. W grupie pacjentek leczonych imikwimodem, które opisali Tainio i wsp., u 80% doszło do histologicznej regresji zmian. Kobiety otrzymały 14 dawek imikwimodu w postaci czopków dopochwowych przez okres 8 tygodni: 12,5 mg imikwimodu na tydzień w ciągu pierwszych 2 tygodni terapii, a następnie 12,5 mg 2 razy w tygodniu w odstępie 3–4 dni przez kolejne 6 tygodni⁽³⁵⁾. Imikwimod wydaje się obiecującym i bezpiecznym sposobem leczenia HG-VaIN/HSIL i prawdopodobnie powoduje mniej działań niepożądanych w porównaniu z innymi metodami, a jego skuteczność jest podobna do skuteczności waporyzacji⁽³⁵⁾. Stosowanie 5-FU w leczeniu zmian wielogniskowych oraz nawrotów VaIN jest uważane za dobrą metodę, związek ten jednak działa powierzchownie i po leczeniu często występują nawroty⁽³⁾. Kim i wsp. w swoim badaniu wykorzystywali głównie krem z 5-FU – do regresji zmian doszło u 46,2% kobiet z VaIN1/LSIL, u 50% kobiet z VaIN2/HSIL, nie nastąpiła ona zaś u żadnej pacjentki z VaIN3/HSIL⁽¹¹⁾. Kwas trichlorooctowy (TCA) jest środkiem keratolitycznym, o wykazanym działaniu w leczeniu zmian wywołanych przez HPV⁽⁴⁰⁾. Istnieją wyniki badań informujące o ustąpieniu VaIN u 71,4% kobiet leczonych 50-procentowym TCA aplikowanym dopochwowo co tydzień przez okres 1–4 tygodni. Wszystkie pacjentki były kontrolowane co 3 miesiące przez rok po zakończeniu leczenia⁽²⁶⁾. Rhodes i wsp. stosowali różne procedury leczenia: estrogeny, 5-FU, laserową waporyzację CO₂, szerokie wycięcie zmiany, procedurę pętli elektrochirurgicznej (*loop electrosurgical excision procedure*, LEEP) lub wycięcie pochwy. U pacjentek z HG-VaIN/HSIL zastosowanie samych estrogenów podawanych wewnątrzpochwowo cechowało się dużą skutecznością w porównaniu z leczeniem skojarzonym (estrogen + inna metoda) i w porównaniu z zastosowaniem innych metod leczniczych – do cofnięcia zmian bądź wyleczenia doszło odpowiednio u 90% (estrogeny), 81,3% (metoda skojarzona – estrogen + inna metoda) i 71,4% (inna metoda, leczenie bez estrogenów) pacjentek⁽³⁶⁾.

Metody destrukcyjne

Do leczenia zmian VaIN w szczytce pochwy można zastosować brachyterapię wewnątrzpochwową, jednak badania na temat wykorzystania tej metody w leczeniu VaIN są nieliczne. Nie istnieją zalecenia, wytyczne ani rekomendacje dotyczące terapii wewnątrznałobkowych zmian w obrębie pochwy przy użyciu tej metody, jednak nadaje się ona szczególnie do leczenia mnogich, rozproszonych ognisk. Często stosuje się schemat leczenia podobny do stosowanego w patologii szyjki

HSIL pacjentów porównano do kombinacji terapii (estrogen + inna metoda) lub innych metod terapeutycznych – regresja zmian lub wyleczenie zostało zgłoszone dla 90% (estrogeny), 81,3% (kombinacja: estrogeny + inna metoda), i 71,4% (inna metoda: bez estrogenów) pacjentów, odpowiednio⁽³⁶⁾.

Destructive methods

Although intravaginal brachytherapy may be used in the treatment of VaIN lesions in the vaginal vault, studies using this method in VaIN patients are sparse. There are no recommendations or guidelines for treating vaginal intraepithelial lesions using this method; however, it seems particularly useful in the treatment of multiple, disseminated lesions. A regimen similar to the one used in cervical pathologies is often used (irradiation dose of 70 Gy, 35 doses); however, efficacy was also reported for methods using Ir-192 high-dose-rate (HDR) brachytherapy in patients with VaIN^(41,42). Fraction doses are usually lower compared to those used in vaginal cancer: 40 Gy in 8 fractions twice a week (35–40 Gy given in fractions of 4.5–8.5 Gy). The dose is usually specified about 5 mm from the applicator surface^(41,42). The estimated efficacy of this treatment is over 80%⁽⁴⁰⁾. Most studies on vaginal brachytherapy in HG-VaIN/HSIL report recurrence rates of 0% to up to 14%⁽¹⁰⁾. In 2019, Barcellini et al. published a study in a group of 14 women (mean age 60.5 years, mean follow-up 33.7 months) with VaIN3/HSIL receiving Ir-192 HDR brachytherapy, including 6, 3, and 1 women after hysterectomy due to cervical cancer, cervical intraepithelial neoplasia and mild disease, respectively. The treatment was administered twice a week for 15 days, with a mean dose of 35 Gy. Adjuvant treatment with suppositories containing hyaluronic acid and/or vitamin E was used. Patients were monitored for 6 weeks post-treatment, then evaluated at 3-month intervals for the first year, and then twice a year. The treatment was well-tolerated, with rare cases of acute toxicity, which mainly involved urological symptoms. Late adverse effects (vaginal stricture) occurred in 4 patients⁽⁴³⁾. Despite high cure rates, it should be borne in mind that external radiotherapy and brachytherapy can be a risk factor of vaginal dysplasia⁽¹⁰⁾. CO₂ laser vaporization is a method of choice⁽³⁵⁾. Ablation and/or excision of lesions may be performed during CO₂ laser treatment^(8,10,31). CO₂ laser vaporization is a good treatment option for vaginal lesions located at sites other than the vaginal vault and is preferred for sexually active women^(10,44). Studies have shown high therapeutic efficacy – 46–86% after one cycle of laser vaporization^(10,22,45). The procedure should be performed at a depth of 1.5 mm to affect the full thickness of the epithelium⁽¹⁰⁾. Laser vaporization may be one of treatment options for VaIN in women after hysterectomy as it has many advantages such as precision, repeatability, few adverse effects, and minimal blood loss⁽¹⁰⁾. Kim et al.

macy – dawka promieniowania 70 Gy, 35 dawek, chociaż opisywane są też skuteczne metody leczenia VaIN za pomocą samodzielnej brachyterapii wysokodawkowej (*high-dose-rate*, HDR) Ir 192^(41,42). Najczęściej dawki frakcyjne są mniejsze niż w przypadku leczenia raka pochwy i wynoszą 40 Gy w 8 frakcjach 2 razy w tygodniu (35–40 Gy po 4,5–8,5 Gy na frakcję). Dawka jest zazwyczaj specyfikowana około 5 mm od powierzchni aplikatora^(41,42). Skuteczność takiego leczenia ocenia się na ponad 80%⁽⁴⁰⁾. Większość badań dotyczących brachyterapii pochwy w HG-VaIN/HSIL wskazuje, że odsetek nawrotów wynosi od 0% do maksymalnie 14%⁽¹⁰⁾. W 2019 roku Barcellini i wsp. opublikowali wyniki badania przeprowadzonego w grupie 14 kobiet (średni wiek 60,5 roku, średni czas obserwacji 33,7 miesiąca) z VaIN3/HSIL leczonych HDR Ir 192, z których 6 przeszło histerektomię z powodu raka szyjki macicy, 3 z powodu wewnątrz nabłonkowej neoplazji szyjki macicy, 1 z powodu łagodnego schorzenia. Leczenie prowadzono 2 razy w tygodniu przez 15 dni, średnia otrzymana dawka wynosiła 35 Gy. Wspomagająco stosowano dopochwowo czopki z kwasem hialuronowym i/lub witaminą E. Pacjentki obserwowano przez 6 tygodni po leczeniu, a następnie badano co 3 miesiące przez pierwszy rok, później zaś 2 razy w roku. Chore dobrze tolerowały leczenie – ostra toksyczność była rzadka i obejmowała głównie problemy urologiczne. Późne działanie niepożądane – zwężenie pochwy – pojawiło się u 4 pacjentek⁽⁴³⁾. Mimo dużego odsetka wyleczeń należy mieć na uwadze, że radioterapia zewnętrzna oraz brachyterapia bywają czynnikiem ryzyka rozwoju dysplazji pochwy⁽¹⁰⁾. Laserowa waporyzacja CO₂ stanowi metodę z wyboru⁽³⁵⁾. Podczas leczenia laserem CO₂ można wykonać ablację i/lub wycięcie zmian^(8,10,31). Laserowa waporyzacja CO₂ jest dobrym sposobem leczenia zmian pochwy w lokalizacjach innych niż szczyt pochwy i jest preferowana w przypadku kobiet aktywnych seksualnie^(10,44). Badania wskazują na dużą skuteczność leczenia – 46–86% po jednym cyklu laserowej waporyzacji^(10,22,45). Aby zadziałać na całą grubość zmienionego nabłonka, zabieg wykonuje się na głębokości 1,5 mm⁽¹⁰⁾. Laserowa waporyzacja może być jedną z metod leczenia VaIN u kobiet po histerektomii, która ma wiele zalet, takich jak precyzja wykonania, powtarzalność zabiegu, mniejsza liczba działań niepożądanych, minimalna utrata krwi⁽¹⁰⁾. Kim i wsp. przy użyciu laserowej waporyzacji z dobrym skutkiem leczyli VaIN u chorych po histerektomii wykonanej z powodu różnych schorzeń. Wykazali, że wiek poniżej 48. roku życia oraz VaIN w przedsionku pochwy były czynnikami ryzyka nawrotu choroby po zastosowaniu laserowej waporyzacji⁽²⁷⁾. Wang i wsp. oceniali efekt leczenia laserową waporyzacją u kobiet z VaIN średnio przez 22,8–27,8 miesiąca po zakończeniu terapii. Pacjentki zostały podzielone na dwie grupy: kobiety, które przeszły histerektomię z powodu CIN, oraz kobiety, które przeszły histerektomię z powodu raka szyjki macicy. Po zastosowanym leczeniu wśród kobiet po histerektomii z powodu CIN do remisji doszło u 85,7%, natomiast wśród pacjentek po histerektomii z powodu raka szyjki macicy – u 54,5%. Po leczeniu u 61,8% pacjentek utrzymywała się infekcja HR-HPV⁽⁴⁵⁾. Tainio i wsp. podają, że całkowita remisja po leczeniu laserem wystąpiła aż u 90% chorych

successfully treated VaIN in patients after hysterectomy due to various indications using laser vaporization. The authors showed that age <48 years and VaIN in the vaginal vestibule were risk factors for recurrence after laser vaporization⁽²⁷⁾. Wang et al. assessed treatment outcomes in women with VaIN treated with laser vaporization for an average of 22.8–27.8 months after the end of therapy. Patients were classified into two groups: women after hysterectomy due to CIN, and women after hysterectomy due to cervical cancer. The treatment resulted in remission in 85.7% of women after hysterectomy for CIN and 54.5% of women after hysterectomy for cervical cancer. HR-HPV infection persisted in 61.8% of patients after treatment⁽⁴⁵⁾. Tainio et al. reported total remission after laser treatment in up to 90% of patients⁽³⁵⁾. Bogani et al. used laser treatment in a group of 204 patients with VaIN. Ablation and laser resection were performed in 82.8% and 17.2% of patients, respectively. The mean follow-up period was 65 months, recurrence was observed in 17.1% of patients after resection and 18.6% of patients after laser ablation⁽³²⁾.

Surgical treatment

Surgical treatment of VaIN involves the use of LEEP or partial/total vaginectomy. Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) is a surgical technique used for partial upper colpectomy in the treatment of HG-VaIN/HSIL⁽³⁰⁾. During the procedure, vaginal mucosa and part of the submucosal tissue are excised with minimal tissue damage in the line of LEEP action. Compared to vaginectomy, LEEP is a shorter procedure and also enables sample collection for histopathology^(31,46). There are only few studies assessing LEEP in the treatment of VaIN. Fanning et al. successfully used LEEP in women with VaIN. The patients underwent follow-up cytology at 1 and 4 weeks post-surgery, and then every 3 months for about 1.8 years. None of the post-hysterectomy patients treated with LEEP had recurrence⁽⁴⁶⁾. Terzakis et al. used a LEEP unit with at least 80 W output in 23 patients with VaIN. Therapeutic efficacy was assessed at 12 and 24 months after treatment completion. At 12 months, response to treatment was observed in 86.96% of patients, whereas recurrence was observed in 13.04% of patients. At 24 months, recurrent VaIN was reported in 25% of patients⁽³¹⁾. Partial or total vaginectomy is one of treatment options for precancerous and cancerous lesions. Total vaginectomy is not recommended, especially in sexually active women and should be limited to elderly women or patients after treatment failure with other methods^(10,44). Upper vaginectomy is a treatment of choice in patients with VaIN3/HSIL and those with VaIN in the scar after hysterectomy due to cervical cancer^(10,44,47). Indermaur et al. observed no VaIN recurrence in 88% of patients included in a 25-month follow-up⁽⁴⁷⁾. Bahti et al. considered partial vaginectomy to be a safe

leczonych tą metodą⁽³⁵⁾. Bogani i wsp. zastosowali leczenie laserowe w grupie 204 pacjentek z VaIN. U 82,8% chorych włączonych do badania wykonano ablację, u pozostałych 17,2% wycięcie zmian laserem. Pacjentki obserwowano średnio przez 65 miesięcy, nawroty odnotowano u 17,1% pacjentek po wycięciu i u 18,6% pacjentek po laserowej ablacji⁽³²⁾.

Leczenie operacyjne/chirurgiczne

Leczenie chirurgiczne VaIN polega na zastosowaniu LEEP lub częściowym/całkowitym wycięciu pochwy. Procedura pętli elektrochirurgicznej (LEEP) jest metodą chirurgiczną stosowaną do częściowej górnej kolpektomii w leczeniu HG-VaIN/HSIL⁽³⁰⁾. Podczas zabiegu wycina się błonę śluzową pochwy oraz część tkanki podśluzówkowej, z minimalnym uszkodzeniem tkanek w linii działania LEEP. Zabieg LEEP w porównaniu z waginectomią trwa krócej i również zapewnia pozyskanie materiału histopatologicznego^(31,46). Istnieje niewielka liczba badań oceniających zastosowanie LEEP w leczeniu VaIN. Fanning i wsp. stosowali LEEP u kobiet z VaIN z dobrym skutkiem. Po zabiegu u pacjentek wykonywano kontrolną cytologię w 1. i 4. tygodniu po operacji, a następnie co 3 miesiące, średnio przez 1,8 roku. U żadnej pacjentki leczonej LEEP po wcześniejszej histerektomii nie doszło do nawrotu choroby⁽⁴⁶⁾. Terzakis i wsp. zastosowali u 23 pacjentek z VaIN leczenie pętlą elektrochirurgiczną o mocy minimum 80 W. Skuteczność terapii oceniano po 12 i 24 miesiącach od zakończenia leczenia. Po 12 miesiącach 86,96% pacjentek odpowiedziało na leczenie, u 13,04% doszło zaś do nawrotu choroby. Po 24 miesiącach nawrót VaIN zaobserwowano u 25% pacjentek⁽³¹⁾. Jedną z opcji leczenia zmian przednowotworowych i nowotworowych jest waginectomia – częściowa bądź całkowita. Całkowita waginectomia nie jest procedurą zalecaną, zwłaszcza u kobiet aktywnych seksualnie, i powinna być zarezerwowana dla grupy kobiet w starszym wieku lub leczonych bez powodzenia innymi metodami^(10,44). Waginectomia górnej części pochwy jest leczeniem z wyboru u kobiet z VaIN3/HSIL oraz ze zmianami VaIN w bliźnie po histerektomii wykonanej z powodu raka szyjki macicy^(10,44,47). Indermaur i wsp. nie zaobserwowali nawrotu VaIN u 88% pacjentek poddanych obserwacji przez 25 miesięcy⁽⁴⁷⁾. Bahti i wsp. uważają częściową waginectomię za bezpieczną i skuteczną metodę leczenia VaIN. W swoim badaniu przedstawili wynik obserwacji 20 pacjentek (13 po operacji z powodu raka szyjki macicy lub CIN, 7 po operacji z powodu łagodnych schorzeń), u których wykonano częściową waginectomię z powodu VaIN⁽⁴⁸⁾. U pacjentek po histerektomii, u których często dochodzi do nawrotu VaIN w szczycie pochwy, należy rozważyć wykonanie górnej częściowej waginectomii⁽⁴⁹⁾.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

and effective procedure for VaIN. They presented their follow-up results in 20 patients (13 patients after surgery due to cervical cancer or CIN, 7 patients after surgery due to mild conditions) after partial vaginectomy due to VaIN⁽⁴⁸⁾. Partial upper vaginectomy should be considered in post-hysterectomy patients with recurrent VaIN in the vaginal vault⁽⁴⁹⁾.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organizations, which might negatively affect the contents of this publication and/or claim authorship rights to this publication.

Piśmiennictwo / References

1. Ljubojevic S, Skerlev M: HPV-associated diseases. *Clin Dermatol* 2014; 32: 227–234.
2. Audet-Lapointe P, Body G, Vauclair R et al.: Vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990; 36: 232–239.
3. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL et al.: Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2001; 83: 363–369.
4. Aho M, Vesterinen E, Meyer B et al.: Natural history of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer* 1991; 68: 195–197.
5. He Y, Wu Y, Zhao Q et al.: [Clinical analysis of patients underwent hysterectomy for stage I cervical cancer or high grade cervical intraepithelial neoplasia with vaginal intraepithelial neoplasia]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2015; 50: 516–521.
6. 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.e1–410.e6.
7. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS et al.: Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 93–99.
8. Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N et al.; Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV): High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2016; 20: 818–824.
9. Gurumurthy M, Cruickshank ME: Management of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2012; 16: 306–312.
10. Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C et al.: Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutic dilemma. *Anticancer Res* 2013; 33: 29–38.
11. Kim MK, Lee IH, Lee KH: Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. *J Gynecol Oncol* 2018; 29: e6.
12. So KA, Hong JH, Hwang JH et al.: The utility of the human papillomavirus DNA load for the diagnosis and prediction of persistent vaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol* 2009; 20: 232–237.
13. Zeligs KP, Byrd K, Tarney CM et al.: A clinicopathologic study of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 1223–1230.
14. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M et al.: Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199: 113.e1–113.e5.
15. Thorwald J: *Ginekologdzy*. Marginesy, Warszawa 2016.
16. Nayar R, Wilbur DC. *The Pap Test and Bethesda* 2014. “The reports of my demise have been greatly exaggerated” (after quotation from Mark Twain). *Acta Cytol* 2015; 59: 121–132.

17. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT 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.
18. Sopracordevole F, Manciola F, Clemente N et al.: Abnormal Pap smear and diagnosis of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1827.
19. Khan MJ, Massad LS, Kinney W et al.: A common clinical dilemma: management of abnormal vaginal cytology and human papillomavirus test results. *J Low Genit Tract Dis* 2016; 20: 119–125.
20. Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al.; ACS-ASCCP-ASCP Cervical Cancer Guideline Committee: American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 147–172.
21. Zhang J, Chang X, Qi Y et al.: A retrospective study of 152 women with vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2016; 133: 80–83.
22. Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Human Papillomavirus-associated cancers – United States, 2004–2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61: 258–261.
23. Bansal M, Austin RM, Zhao C: Correlation of histopathologic follow-up findings with vaginal human papillomavirus and low-grade squamous intraepithelial lesion Papanicolaou test results. *Arch Pathol Lab Med* 2011; 135: 1545–1549.
24. Piscitelli JT, Bastian LA, Wilkes A et al.: Cytologic screening after hysterectomy for benign disease. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 424–430; discussion 430–432.
25. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P et al.: Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma in situ of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997; 18: 188–191.
26. Lin H, Huang EY, Chang HY et al.: Therapeutic effect of topical applications of trichloroacetic acid for vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy. *Jpn J Clin Oncol* 2005; 35: 651–654.
27. Kim HS, Park NH, Park IA et al.: Risk factors for recurrence of vaginal intraepithelial neoplasia in the vaginal vault after laser vaporization. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 196–202.
28. Hodeib M, Cohen JG, Mehta S et al.: Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade VAIN. *Gynecol Oncol* 2016; 141: 507–510.
29. Cong Q, Song Y, Wang Q et al.: A retrospective study of cytology, high-risk HPV, and colposcopy results of vaginal intraepithelial neoplasia patients. *Biomed Res Int* 2018; 2018: 5894801.
30. Massad LS: Outcomes after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2008; 12: 16–19.
31. Terzakis E, Androutopoulos G, Zygouris D et al.: Loop electro-surgical excision procedure in Greek patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31: 392–394.
32. Bogani G, Ditto A, Martinelli F et al.: LASER treatment for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a propensity-matched analysis on the efficacy of ablative versus excisional procedures. *Lasers Surg Med* 2018; 50: 933–939.
33. Field A, Bhagat N, Clark S et al.: Vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective study of treatment and outcomes among a cohort of UK women. *J Low Genit Tract Dis* 2020; 24: 43–47.
34. Bertoli HK, Rasmussen CL, Sand FL et al.: Human papillomavirus and p16 in squamous cell carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vagina. *Int J Cancer* 2019; 145: 78–86.
35. Tainio K, Jakobsson M, Louvanto L et al.: Randomised trial on treatment of vaginal intraepithelial neoplasia – imiquimod, laser vaporisation and expectant management. *Int J Cancer* 2016; 139: 2353–2358.
36. Rhodes HE, Chenevert L, Munsell M: Vaginal intraepithelial neoplasia (VaIN 2/3): comparing clinical outcomes of treatment with intravaginal estrogen. *J Low Genit Tract Dis* 2014; 18: 115–121.
37. Buck HW, Guth KJ: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia (primarily low grade) with imiquimod 5% cream. *J Low Genit Tract Dis* 2003; 7: 290–293.
38. Haidopoulos D, Diakomanolis E, Rodolakis A et al.: 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.
39. Lin CT, Qiu JT, Wang CJ et al.: Topical imiquimod treatment for human papillomavirus infection in patients with and without cervical/vaginal intraepithelial neoplasia. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2012; 51: 533–538.
40. Godley MJ, Bradbeer CS, Gellan M et al.: Cryotherapy compared with trichloroacetic acid in treating genital warts. *Genitourin Med* 1987; 63: 390–392.
41. Song JH, Lee JH, Lee JH et al.: High-dose-rate brachytherapy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Res Treat* 2014; 46: 74–80.
42. MacLeod C, Fowler A, Dalrymple C et al.: High-dose-rate brachytherapy in the management of high-grade intraepithelial neoplasia of the vagina. *Gynecol Oncol* 1997; 65: 74–77.
43. Barcellini A, Lecchi M, Tenconi C et al.: High-dose-rate brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a dosimetric analysis. *J Contemp Brachytherapy* 2019; 11: 146–151.
44. Atay V, Muhcu M: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Therap* 2007; 5: 19–28.
45. Wang Y, Kong WM, Wu YM et al.: Therapeutic effects of laser vaporization for vaginal intraepithelial neoplasia following hysterectomy due to premalignant and malignant lesions. *J Obstet Gynaecol Res* 2014; 40: 1740–1747.
46. Fanning J, Manahan KJ, McLean SA: Loop electro-surgical extension procedure for partial upper vaginectomy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1382–1385.
47. Indermaur MD, Martino MA, Fiorica JV et al.: Upper vaginectomy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193: 577–580.
48. Bhati P, Samynathan K, Sebastian A et al.: Proximal partial vaginectomy for vaginal intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol India* 2019; 69 Suppl 2: 160–164.
49. Diakomanolis E, Rodolakis A, Boulgaris Z et al.: Treatment of vaginal intraepithelial neoplasia with laser ablation and upper vaginectomy. *Gynecol Obstet Invest* 2002; 54: 17–20.