

RECURRENCIA DE NEOPLASIAS INTRAEPITELIALES VAGINALES CON UTILIZACIÓN DE LÁSER

Rodríguez Jacqueline¹; Suárez Oscar²

1 Médico cirujano. Especialistas en ginecología y obstetricia, Universidad Central de Venezuela. Médico estético, Fundación Centro de Estudio de Medicina Estética (FUCEM) Venezuela.

2 Médico cirujano, Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado. Master en medicina estética, Universidad de Barcelona España. Experto universitario en medicina estética facial, Universidad Cardenal Herrera España. Master en fotomedicina, Universidad Politécnica de Cataluña España.

RESUMEN

El objetivo de la presente investigación es identificar la tasa de recurrencia de Neoplasias Intraepiteliales Vaginales (NIVA) en pacientes que fueron tratadas con láser, quienes se incluyeron en estudios publicados de revistas especializadas. Para ello se realizó la presente investigación con la revisión sistemática, de 44 artículos publicados en diferentes bases de datos, de los cuales se seleccionaron 11. Las variables estudiadas fueron plataforma de láser, parametría del tratamiento láser incluyendo potencia y spot, poder de acción del láser, recurrencia, seguimiento y tipo de NIVA. La información contenida evidencia que 9 (81,8%) indican el período de realización del estudio, 9 (81,8%) indican el diagnóstico, 7 (63,6%) indican el tratamiento, todos (100%) indican el número de casos, el tipo de estudio, la recurrencia y resultados, y solo 4 (36,4%) indican el procedimiento; los resultados revelan que a 535 (90%) de los pacientes se les aplicó láser ablativo y la tasa de recurrencia es 23,3%, mientras que a 58 pacientes se les aplicó láser escisional y la tasa de recurrencia es 15,8%. Se puede observar que el rango de la tasa de recurrencia es menor cuando se aplica láser ablativo; con relación al diagnóstico, se tiene que 360 pacientes fueron diagnosticadas con NIVA en sus diferentes grados, así se tiene que 106 con NIVA I, 113 con NIVA II y 141 con NIVA III, los cuales representan 29,44%, 31,29% y 39,17%. Con relación a otras afecciones, se tiene que hay 162 pacientes con HPV, 18 con carcinoma, 25 con neoplasia intraepitelial y 9 con cáncer cervical Se puede concluir que el tratamiento con láser en pacientes con lesiones intraepiteliales vaginales, es pertinente, por cuanto los resultados indican que para el caso de la modalidad ablación, la tasa de recurrencia es baja, después de un período corto de tiempo.

Palabras claves: Lesiones vaginales, NIVA, Ablación con láser, Escisión con láser. Estudio Sistemático

RECURRENCE OF VAGINAL INTRAEPITHELIAL NEOPLASIA WITH LASER USE: SYSTEMATIC TREATMENT REVIEW

Summary

The objective of this research is to identify the recurrence rate of Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VAIN) in patients who were treated with laser, who were included in studies published in specialized journals. To this end, the present investigation was carried out with the systematic review of 44 articles published in different databases, of which 11 were selected. The variables studied were laser platform, laser treatment parametry, laser action power, recurrence, follow-up and type of VAIN. RESULTS: The information contained shows that 9 (81,8%) indicate the period of study, 9 (81,9%) indicate the diagnosis, 7 (63,6%) indicate the treatment, all (100%) indicate the number of cases, the type of study, the recurrence and results, and only 4 (36,4%) indicate the procedure. The results reveal that 535 (90%) of the patients underwent ablative laser and the recurrence rate is 23,3%, while 58 patients underwent excisional laser and the recurrence rate is 15,8%. It can be seen that the range of the recurrence rate is lower when ablative laser is applied. In relation to the diagnosis, 360 patients were diagnosed with VAIN in its different degrees, thus than 106 with VAIN I, 133 with VAIN II and 141 with VAIN III, which represent 29,44%, 31,29% and 39,17%. In relation to other conditions, there are 162 patients with HPV, 18 with carcinoma, 25 with intraepithelial neoplasia and 9 with cervical cancer. CONCLUSION: It can be concluded that laser treatment in patients with VAIN is pertinent, since the results indicate that in the case of the ablation modality, the recurrence rate is low, after a short period of time.

Keywords: Vaginal lesions, VAIN, laser ablation, laser excision, systematic study



Introducción

La infección por el virus de papiloma humano (VPH) es una de las infecciones del tracto genital femenino más comunes. Más de 14.000 nuevos casos se presentan anualmente en el mundo ⁽¹⁾. La Organización Mundial de la Salud informa que “el VPH causa cáncer del cuello del útero, y ocupa el cuarto lugar como causa de muerte” ⁽²⁾. En Venezuela es la primera causa de muerte oncológica en mujeres, en la primera década de este siglo. ⁽³⁾

Las lesiones producidas por el VPH en el tracto genital femenino, son lesiones intraepiteliales cervicales, vulvares y vaginales, siendo esta última neoplasia infrecuente.

La presencia de lesiones vulvo vaginales per se, son una causa de deformaciones genitales cosméticas, pudiendo producir síntomas locoregionales; causando síntomas como dolor vaginal, sensación de quemazón e hiperpigmentación y en muchos casos son asintomáticas, lo que incrementa su transmisibilidad, convirtiéndolo en un problema de salud pública ⁽⁴⁾.

De acuerdo al consenso “2012 revised Lower Anogenital Squamous Terminology” se clasifican en neoplasias vaginales de bajo grado (NIVA BG) y neoplasias vaginales de alto grado (NIVA AG) ⁽⁵⁾; las NIVA BG conocidos también como NIVA 1, tienen altas

tasas de remisión espontánea. Las NIVA AG (NIVA 2 – NIVA 3), podrían evolucionar a cáncer vaginal. De las mujeres diagnosticadas con NIVA AG, el riesgo de desarrollar cáncer vaginal es de 2 a 12 %⁽⁴⁾; el 4,6% presentan un cáncer vaginal oculto y un 10% en pacientes diagnosticadas con NIVA 3; algunos estudios reportan tasas mayores ⁽⁶⁾.

El tratamiento de las NIVA AG puede ser ablativo o escisional. El tratamiento ablativo incluye electrocirugía, fotovaporización con láser CO₂, terapia fotodinámica los cuales tienen menos tasas de complicaciones que el tratamiento escisional.

En contraposición los tratamientos escisionales con láser CO₂, electrocirugía, bisturí frío presentan un 10% más complicaciones, sin embargo, el estudio histopatológico es importante en estos casos, viendo que hay una tasa de lesiones cancerosas ocultas encontrados en un 4,6% a 28% de los casos. Es así como el tratamiento escisional es justificado solo cuando se necesita identificar y descartar lesiones invasoras en vagina ⁽⁴⁾.

La presente investigación se justifica por considerar que representa un aporte en el tratamiento de las infecciones producidas por el VPH, considerando que el tratamiento tópico no es suficiente en el caso de situaciones de bajo y alto grado detectadas en las consultas; situación ésta que contribuirá a

reducir sustancialmente el costo que representa en las políticas de salud pública, mejorando además la calidad de vida de las pacientes afectadas por esta situación.

Metodología

Se realizó una revisión sistemática con la finalidad de describir cual es la tasa de recurrencia de NIVA en pacientes tratadas con láser, así como determinar las diferentes plataformas de láser utilizadas para su tratamiento, identificar la parametría utilizada y diferenciar su tratamiento mediante vaporización vs escisión.

Se realizó una revisión sistemática a través de las opciones de búsqueda Pubmed, Medline, Google Académico, Semantic Scholar, Elsevier y Embase, mediante las palabras claves NIVA, VPH, tratamiento láser. El número de artículos encontrados fue de 3000, de los cuales se revisó el 10%, que corresponde a 300 artículos, se preseleccionaron 44 artículos publicados entre 2000 y 2020, y de ellos solo 11 cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- Revistas indexadas
- Idioma ingles y/o español
- Pacientes con diagnóstico NIVA
- Estudios retrospectivos

- Aplicación de la técnica de rayos láser en el tratamiento de lesiones intraepiteliales vaginales.
- Nivel de recomendación A y B
- Seguimiento de los pacientes al menos 12 meses
- Realización de colposcopia, citología y biopsia para diagnóstico
- Recurrencia o presencia de la enfermedad después de 12 meses de seguimiento con diagnóstico colposcópico, citológico y biopsia

Una vez seleccionados los 11 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión, se procedió a elaborar una base de datos, contentiva de cada uno de estos criterios, mediante la aplicación de la sistematización.

Se consideraron las siguientes variables:

Plataforma de láser: Tipo de láser utilizado.

Parametría: Potencia, densidad de potencia y spot.

Poder de acción del láser: Ablativo – escisional.

Recurrencia: Presencia de enfermedad en el seguimiento.

Seguimiento: Evaluación post tratamiento hasta 12 meses (mínimo) posteriores al tratamiento.

Tipos de NIVA: Son las modalidades de la lesión, y se identifican como I, II y III.

En cuanto al Análisis Estadístico, se determinaron medidas descriptivas para las variables que así lo ameritaron, como

promedio, y porcentajes; se describió textualmente las comparaciones entre los diferentes artículos incluidos.

Resultados

Se consideró el número de pacientes tratados con láser ablativo o escisional, así como la tasa de recurrencia, y los resultados revelan que, de 907 pacientes en total, 593 (65%) recibieron tratamiento láser, de los cuales 535 (90%) se les aplicó láser ablativo y la tasa de recurrencia fue de 23,32% en promedio, mientras que a 58 pacientes (10%) se les aplicó láser escisional y la tasa de recurrencia fue de 15,8% en promedio (Tabla 1) (Figura 1). Con relación a la potencia utilizada en la aplicación del láser, se tiene que oscilaron entre los 20 y 30 W de potencia, y los spots que se utilizaron en ablación oscilaron entre 1 y 1,5 mm para ablación y 0,2 y 0,5 mm para tratamiento escisional, un estudio reportó la densidad de potencia entre 750 y 1.000 J/m².

En la tabla 2, y figura 2, se presentan el número de pacientes tratadas con láser, según la modalidad del tratamiento, la tasa de recurrencia y el rango de duración del seguimiento. Se puede observar que el rango de la tasa de recurrencia, son menores cuando se aplica láser escisional.

Por otra parte, la información contenida en los artículos publicados y revisados, reportan un total de 593 pacientes tratados con láser, y

de ellos 138 son informados con recurrencia, representando un 23,27%. (Figura 3)

Todos los artículos revisados, corresponden a estudios retrospectivos; de los 11 trabajos revisados, 11 (100%) utilizaron plataforma de láser CO₂, pero no todos los trabajos reportaron la parametría utilizada.

Discusión

La mayoría de los estudios describen a la NIVA como una enfermedad rara ^(1, 7,10,12), es preciso tomarla en cuenta y diagnosticarla; su diagnóstico no es sencillo y su tratamiento dependerá de la localización, el grado de lesión, y la presencia o no de múltiples lesiones ⁽¹⁷⁾; esto coincide con Yazigi et al (2006), en el sentido de ser una entidad rara y difícil de detectar, y tiene una frecuencia de 0,2 a 0,3/100.000 mujeres ⁽¹⁸⁾.

La plataforma utilizada en todos los estudios revisados fue CO₂, sin embargo, el estudio de Rehab et al describen la utilización de láser de Diodo para el tratamiento de lesiones vulvares como una terapia efectiva, concluyendo que son necesarios más estudios para confirmar las ventajas del tratamiento láser diodo en verrugas genitales ⁽¹⁹⁾.

La tasa de recurrencia en pacientes tratadas con láser, en los estudios revisados es de 23,27%, la cual es parecida a la referida por Yalcin et al, en su guía de Neoplasia

Vaginal Intraepitelial (VaIN) ⁽²⁰⁾, las cuales reportan resolución completa del 71% en un primer tratamiento, y del 79,2% después de varias ablaciones. En otras series publicadas, el porcentaje de curación varía entre el 69 – 87,6%. ⁽²¹⁾

El tratamiento debe ser individualizado, dependiendo del grado de NIVA, edad, localización y tamaño de la lesión. La técnica de elección para mujeres jóvenes, que no desean cirugía, en lesiones multifocales es el láser ablativo. ⁽²¹⁾ La realización de ablación con láser es un procedimiento seguro, bien tolerado, presenta menores efectos colaterales que el tratamiento escisional, así como menos tasa de recurrencia. ⁽⁷⁾

El tipo de tratamiento bien sea ablativo vs escisional no influye en el riesgo de recurrencia. ⁽¹⁾

Se recomienda realizar tratamiento escisional si es necesario realizar biopsia para diagnóstico de lesión, con el fin de diagnosticar cáncer oculto en pacientes con NIVA ⁽²²⁾; no obstante, el seguimiento de estas pacientes debe ser trimestral durante un año y semestral posteriormente para diagnosticar a tiempo cualquier recidiva.

Conclusión

Vistos los resultados de la revisión sistemática, se puede concluir que el tratamiento con láser en pacientes con NIVA, es pertinente, por cuanto los resultados

indican que para el caso de la modalidad ablación, la tasa de recurrencia es baja, después de un período corto de tiempo con pocos efectos colaterales.

Los 11 artículos que se consideraron para la revisión sistemática, utilizaron plataforma de láser CO₂, concluyen que el tratamiento de pacientes con NIVA I, II y III, parece ser un tratamiento eficaz para la recurrencia. Algunos refieren que el láser tanto por ablación, como por escisión parecen ser equivalentes en términos de eficacia a largo plazo.

Las NIVA constituyen una enfermedad poco frecuente; sin embargo, representan un factor de riesgo alto, ya que aun cuando representa aproximadamente el 1% de las neoplasias malignas del aparato genital femenino ⁽²³⁾, la incidencia de esta enfermedad está aumentando a nivel mundial, y está asociada con el VPH, y su incidencia se observa más en mujeres jóvenes de edad promedio 38 años ⁽²⁴⁾.

Tablas y figuras

Tabla 1. Relación de pacientes tratados, según modalidad del láser, potencia utilizada, tamaño de la lesión y tasa de recurrencia

Autor - Año	N° pacientes	N° de pacientes tratadas		Recurrencia		Plataforma de láser utilizado	Potencia (W)	Spot (mm)	Recurrencia (%)	
		Ablación	Escisión	Ablación	Escisión				Ablación	Escisión
García Iglesias, A. 2016. ⁽⁷⁾	131	131		24		CO2	20		18,3	
Wei Wei. 2012 ⁽⁸⁾	21	12		1		CO2			8,3	
Luyten, A. 2014. ⁽⁹⁾	33		23		3	CO2	8 - 12	1		13
Bogani, Giorgio. 2018. ⁽¹⁾	204	169	35	35	6	CO2	30	2 / 0,2 – 0,5 *	17,1	18,6
Massat, Stewart. 2007. ⁽¹⁰⁾	36	10		4		CO2	750-1000/m ² **	2	40	
Melisa Hodeib. 2016. ⁽¹¹⁾	42	14		6		CO2			32	
Hee Seung King. 2009. ⁽¹²⁾	162	68		18		CO2	20-35	1 – 1,5	26,5	
Yan Wang. 2014. ⁽¹³⁾	39	39		9		CO2	20-35	1 – 1,5	22	
Perrota Miriam. 2012 ⁽¹⁴⁾	21	21		3		CO2	25,4	1,5	14	
Alexander Field. 2020. ⁽¹⁵⁾	86	45		11		CO2			24	
Rome RM. 2012. ⁽¹⁶⁾	132	26		18		CO2			31	
Total	907	535	58	129	9				23,32	15,8

Spot 2 mm láser ablativo y 0,2 a 0,5 láser escisional

** Densidad de potencia

Tabla 2. Tratamiento aplicado, número de pacientes, tasa de recurrencia y duración del seguimiento

Tratamiento	N° de pacientes	Tasa de recurrencia (%)	Duración del seguimiento (meses)
Ablativo	535	23,32	6 - 74
Escisional	58	15,8	10 - 115
Total	593		

Figura 1. Comparación entre tratamiento y recurrencia, pacientes tratadas con láser.

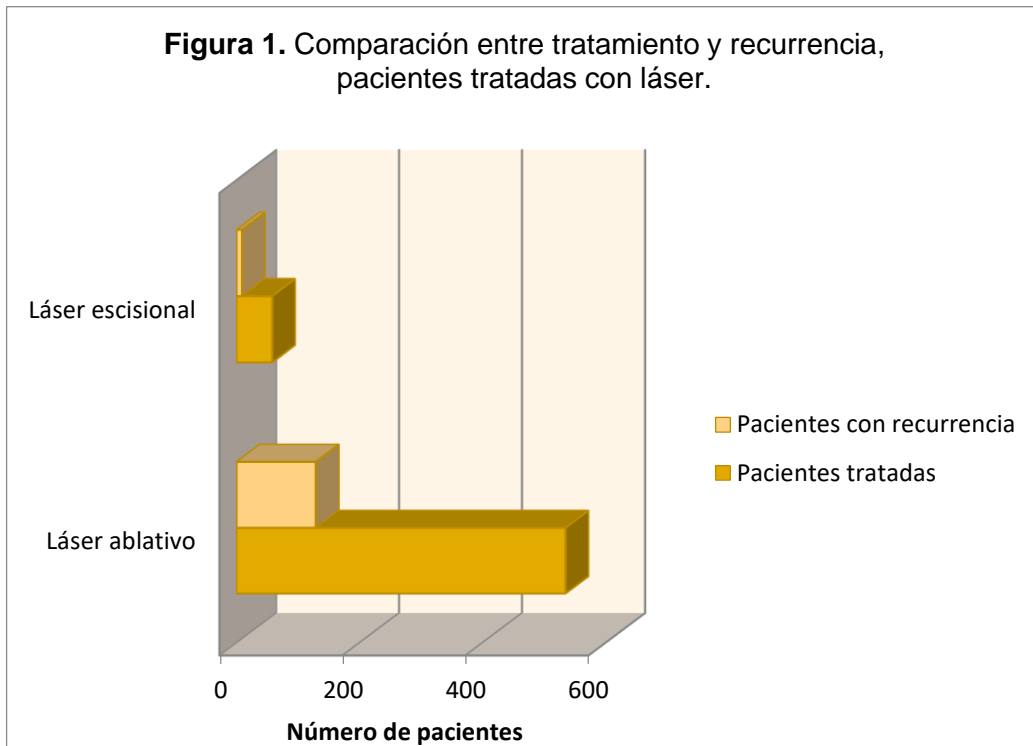


Figura 2. Tratamiento aplicado, número de pacientes, tasa de recurrencia

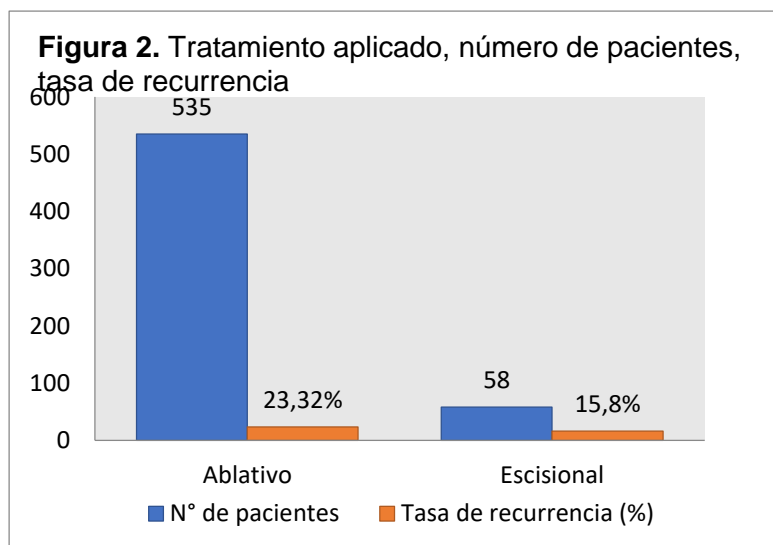
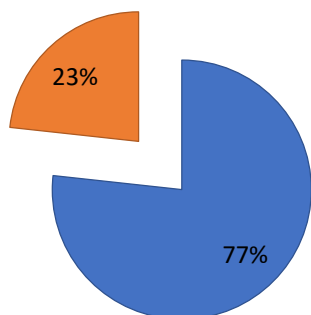


Figura 3. Remisión y recurrencia en pacientes tratados con láser

■ Remisión ■ Recurrencia



Referencias Bibliográficas

- Giorgio B, Antonino D, Martinelli Fabio, Mosca Lavinia, Chiappa Valentina, Rossetti Diego, 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(9):933-939.
- Organización Mundial de la Salud. Inmunización, vacunas y productos biológicos. Virus del papiloma humano (VPH).[Internet] 21 de Agosto 2017. [Citado 2020 Oct 10]. Disponible en: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/es/>
- Correnti M., Cavazza M. E., Alfonso, B. y Lozada C. Infectología. La infección por el vph: un problema de salud pública en Venezuela. *VITAE. Academia Biomédica Digital.*[Internet] N° 13. Octubre-Diciembre 2002. [Citado 2020 Oct 10] Disponible en: <https://vitae.ucv.ve/?module=articulo&rv=85&n=3575&m=2&e=3577>
- C J N Lacey, S C Woodhall, A Wikstrom, J Ross. 2012 European guideline for the management of anogenital warts. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2012; 27(3): 263–270.
- Giorgio Bogani Giorgio, Antonino Ditto, Stefano Ferla, Biagio Paolini, Claudia Lombardo, Domenica Lorusso, et al. Treatment modalities for recurrent high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Journal of Gynecologic Oncology.* 2019; 30(2).
- Teresa M Darragh, Terence J Colgan, J Thomas Cox, Debra S Heller, Michael R Henry, Ronald D Luff et al. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standarization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Int J Gynecol Pathol.* 2013; 32(1):76-115.
- García-Iglesias Á, García-Sánchez Á, Moslemi I, de la O Rodriguez Martín M, Beltrán-Vaquero D, María Paz Alonso-Reyero et al. Co2 Laser Treatment for Vaginal Intraepithelial Neoplasia, Assesment of Recurrence. *J Gynecol Res Obstet* 2016; 2(1): 017-020.
- Wei-Wei Wee, Yin N Chia, Philip K-L Yam. Diagnosis and Treatment of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet* 2012; 117(1):15
- Alexander Luyten, Hana Hastor, Teodora Vasileva, Martina Zander, Karl Ulrich Petry. Laser-skinning Colpectomy for Extended Vaginal Intraepithelial Neoplasia and Microinvasive Cancer. *Gynecol Oncol* 2014;135(2):217-22.
- L Stewart Massad. Outcomes After Diagnosis of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2008;12(1):16-9.
- Melissa Hodeib, Joshua G Cohen, Sukrant Mehta, B J Rimel, Christine S Walsh, Andrew J Li et al. Recurrence and Risk of Progression to Lower Genital Tract Malignancy in Women With High Grade VAIN. *Gynecol Oncol.* 2016;141(3):507-510.

13. Hee Seung Kim, Noh Hyun Park, In-Ae Park, Ju Hee Park, Hyun Hoon Chung, Jae Weon Kim et al. Risk Factors for Recurrence of Vaginal Intraepithelial Neoplasia in the Vaginal Vault After Laser Vaporization. *Lasers Surg Med.* 2009 Mar;41(3):196-202.
14. Yan Wang, Wei-Min Kong, Yu-Mei Wu, Jian-Dong Wang, Wei-Yuan Zhang. Therapeutic Effect of Laser Vaporization for Vaginal Intraepithelial Neoplasia Following Hysterectomy Due to Premalignant and Malignant Lesions. *J Obstet Gynaecol Res.* 2014;40(6):1740-7.
15. Myriam Perrotta, Claudia E Marchitelli, Andrea F Velazco, Patricia Tauscher, Graciela Lopez, Maria S Peremateu. Use of CO2 Laser Vaporization for the Treatment of High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2013;17(1):23-7.
16. Alexander Field, Nanak Bhagat, Sharon Clark, Tracey Speed, Khalil Razvi. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Study of Treatment and Outcomes Among a Cohort of UK Women. *J Low Genit Tract Dis.* 2020 Jan;24(1):43-47.
17. Rome RM. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: A series of 132 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2000; 10(5):382-390.
18. Mahalakshmi Gorumurthy, Margaret E. Cruickshank. Management of Vaginal Intraepithelial Neoplasia. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2012; 16 (3):306 - 312.
19. Yazigi I Roberto, Rodríguez A Tulio, Contreras M Luis. Láser en el tratamiento de la neoplasia intraepitelial de vagina. *Rev. chil. obstet. ginecol.* [Internet]. 2006 [citado 2020 Oct 16]; 71(6):398-401. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262006000600006>.
20. Rehab Alharbi, Benjamin Clanner, Johannes a., Nadja schinabeck-ku"hne, Luana niculescu, Lars e. French, Peter kaudewitz, Markus reinholz1. Diode lasers for the treatment of genital warts. *Eur J Dermatol* 2019; 29(4): 409-16.
21. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC). [Internet] Guías: Neoplasia Vaginal Intraepitelial (VAIN). [Citado 2020 Oct 16] Disponible en: http://www.aepcc.org/wp-content/uploads/2016/03/AEPCC_revista05-ISBN.pdf
22. Baquedano M Laura, Lamarca B Marta, José G Yasmina, Rubio C Patricia, Ruiz C Miguel Ángel. Neoplasia vaginal intraepitelial. *Rev. chil. obstet. ginecol.* 2013;78(2): 134 – 138. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262013000200011>.
23. M. Sideri, L. Spinaci, N. Spolti, F Schettino. Evaluation of CO2 Laser Excision or Vaporization for the Treatment of Vulvar Intraepithelial Neoplasia *Gynecologic Oncology* 75, 277–281 (1999). Disponible en <http://www.idealibrary.com>
24. Eusalud. Portal de la comunidad BM cáncer. [Internet] Patología del aparato genital femenino. [Citado 2020 Oct 16] Disponible en: [http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Patologia_del_aparato_genital_femenino_\(I\)](http://eusalud.uninet.edu/misapuntes/index.php/Patologia_del_aparato_genital_femenino_(I))
25. Cíntia Irene Parellada, Elsa Aida Gay de Pereyra, Adriana Bittencourt Campaner. Neoplasia Intraepitelial Vulvar. *Archivos Médicos de Actualización en Tracto Genital Inferior* [Internet]. 2011 Abr [Citado 2020 Oct 16]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/archivostgi/tgi-2011/tgi114d.pdf>
26. Sopracordevole Francesco, Moriconi Lorenzo, Di Giuseppe Jacopo, Alessandrini Lara, Del Piero Elvia, Giorda Giorgio et al. Laser Excisional Treatment for Vaginal Intraepithelial Neoplasia to Exclude Invasion. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2017; 21(4): 311–314.
27. Fernando Martins Baeder, Maria Teresa Botti R Santos, Jose Eduardo Pelizon Pelino, Danilo Antonio Duarte, Walter Joao Genovese. High-Power Diode Laser Versus Electrocautery Surgery on Human Papillomavirus Lesion

- Treatment. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2012; 23(3): 702–705.
28. Susanne Booth, David Poole, Keyvan Moghissi. Initial experience of the use of photodynamic therapy (PDT) in recurrent malignant and pre-malignant lesions of the vulva. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy*. 2006; 3(3): 156–161.
29. Hongxia Yao, Haiyan Zhang, Xiaowen Pu, Lei Shi, Yunfeng Zhang, Peiru Wang et al. Photodynamic therapy combined with carbon dioxide laser for low-grade vaginal intraepithelial neoplasia: a retrospective analysis. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. 2020; 11:101731.
30. E Piovano, C Macchi, L Attamante, L Fuso, G Maina, L Pasero, et al. CO2 laser vaporization for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia: effectiveness and predictive factors for recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015; 36(4):383-8.
31. Mi Kyung Kim, In Ho Lee, Ki Heon Lee. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2018; 29(1).
32. Calderaro Di Ruggiero Franco, Rezić S. Marko A, Priscila Palacios Mirabal Priscila, Medina Francisco. Neoplasia Intraepitelial Vaginal. Experiencia en el Hospital Oncológico Padre Machado 1988-1998. *Revista Venezolana de Cirugía*. [Internet]. 1989. [Citado 2020 oct 16]; 42(1):178-9. Disponible en <https://docplayer.es/15302468-Neoplasia-intraepitelial-vaginal-experiencia-en-el-h-o-p-m-1988-1998.html>
33. Suzanne M. Garland, Darron R. Brown, Xavier Castellsagué, Alex Ferenczy, Daron G. Ferris, Anna R. Giuliano, et al. Human Papillomavirus Genotypes From Vaginal and Vulvar Intraepithelial Neoplasia in Females 15–26 Years of Age. *Obstet Gynecol* 2018;132:261–70. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002736
34. Mi-Kyung Kim, In Ho Lee, Ki Heon Lee. Clinical outcomes and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia: a comprehensive analysis of 576 cases. *J Gynecol Oncol*. 2018 Jan; 29(1):e6. Disponible en: <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e6>