

ORIGINAL ARTICLE/ARAŞTIRMA MAKALESİ

VAIN 2-3 tedavisinde 5-florourasil kullanımı, tek merkez deneyimi

A single-center experience is presented on the use of 5-fluorouracil in the treatment of VAIN 2-3

 Yunus İlhan¹,  Tuğçe Sırma¹,  Nuri Yıldırım¹,  Levent Akman¹,  Cosan Terek¹,
 Firuze Beste Çelen¹,  Zeycan Hacıoğlu¹,  Gürdeniz Serin²,  Lena Türeyici¹,  Aydın Özşaran¹

¹ Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Ege Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Amaç: Vajinal intraepitelyal neoplazi (VAIN), ortalama 100 bin kadında 0,2-0,3 insidansa sahip olup servikal intraepitelyal neoplazi'ye (CIN) göre oldukça nadirdir. Çoğunlukla postmenopozal grupta izlenmektedir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Ekim 2014 – Aralık 2022 tarihleri arasında histopatolojik olarak VAIN 2-3 tanısı almış ve multidisipliner konsey kararı ile topikal 5-florourasil tedavisi başlanmış 46 hasta dahil edilmiştir. İnvaziv vajinal kanser ya da vajeni tutmuş servikal kanserli 5 hasta çalışma dışına çıkarılmıştır.

Bulgular: Ortalama takip periyodu 32 aydı. Hastaların 21'inde (%51,2) regresyon gelişirken 15'inde (%36,5) persistans, 5'inde (%12) nüks gelişti. Regresyon gösteren hasta yoktu.

Sonuç: Bu çalışma, yüksek dereceli vajinal intraepitelyal neoplazi tanısı olan kadınların intravajinal 5-florourasil ile tedavisinin, %51,2 lik başarısını göstermektedir. Minimal yan etkilere sahip, ucuz olup makul bir iyileşme oranı sunmasıyla VAIN 2-3 tedavisinde göz önünde bulundurulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: VAIN, 5-florourasil, HPV, CIN

ABSTARCT

Aim: Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) has an average incidence of 0.2-0.3 per 100,000 women, which is much rarer than cervical intraepithelial neoplasia (CIN). It is mostly observed in the postmenopausal group.

Material and Method: The study included 46 patients who were histopathologically diagnosed as VAIN 2-3 and initiated topical 5-fluorouracil treatment with the decision of the multidisciplinary council between October 2014 and December 2022, following the approval of the local ethics committee. Five patients with invasive vaginal cancer or cervical cancer involving the vagina were excluded.

Results: The mean follow-up period was 32 months. Regression developed in 21 patients (51.2%), persistence in 15 (36.5%) and recurrence in 5 (12%). There were no patients with pregression.

Conclusion: This study demonstrated the 51.2% success rate of intravaginal 5-fluorouracil treatment of women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. It is recommended for the treatment of VAIN 2-3 due to its minimal side effects, low cost, and reasonable cure rate.

Keywords: VAIN, 5-fluorourasil, HPV, CIN

MAKALE GEÇMİŞİ

Geliş 18.10.2023

Kabul 26.04.2024

Sorumlu Yazar: Yunus İlhan, DEge Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Cerrahi Tıp Bilimleri Bölümü, Kadın Hastalıkları Ve Doğum Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye. E-mail: dryunusilhan@yahoo.com.tr

Nasıl Atf Yapılır: İlhan Y, Sırma T, Yıldırım N, Akman L, Terek C, Çelen FB, Hacıoğlu Z, Serin G, Türeyici L, Özşaran A. VAIN 2-3 tedavisinde 5-florourasil kullanımı, tek merkez deneyimi. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2024;24(1):7-12.

Dergi Websitesi: <https://dergipark.org.tr/en/pub/trsgo> **Yayıncı:** Cetus Publishing

GİRİŞ

Vajinal intraepitelyal neoplazi (VAIN), alt genital sistemdeki premalign lezyonlarının sadece %0,4'ünü oluşturur. Ortalama 100 bin kadında 0,2-0,3 insidansa sahip olup servikal intraepitelyal neoplazi'ye (CIN) göre oldukça nadirdir (1). Etkilenen yaş grubu CIN vakalarından yaklaşık 10 yaş daha yaşlıdır ve çoğunlukla postmenopozal dönemdedir (2).

VAIN için en önemli risk faktörleri düşük sosyokültürel düzey, önceki smear testindeki değişiklikler, genital siğil öyküsü, erken yaşta histerektomi, eşlik eden veya önceki CIN, immünsüpresyon, radyoterapi öyküsü, dietilstilbestrole maruz kalma öyküsü, sigara içme, cinsel yolla bulaşabilen hastalık öyküsü veya insan papilloma virüsü enfeksiyonu (HPV) öyküsüdür (3). CIN ve vulvar intraepitelyal neoplazi (VIN) ile birliktelik olguların sırasıyla %65 ve %10'unda görülür (2,3).

VAIN için tedavi seçenekleri arasında izlem, hormon tedavisi, topikal intravajinal tedavi, cerrahi eksizyon, ablatif tedavi veya radyasyon sayılabilir (1,3). Düşük dereceli vajinal intraepitelyal neoplazi lezyonlarının çoğu kendiliğinden düzeldiğinden, tedavide izlem yaygındır (1,3–5) the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD). Yüksek dereceli vajinal intraepitelyal neoplazi için primer cerrahi tedaviden sonra %43'e varan nüks oranlarına ek olarak cerrahinin morbiditesi göz önüne alındığında, VAIN 2-3 için halen medikal tedavi önemli bir rol oynamaya devam etmektedir (4,6) EMBASE, ClinicalTrials.gov, and Cochrane Central Register of Controlled Trials. Topikal kemoterapötik ajanlar, özellikle de

5-florourasil (5-FU), bu bağlamda araştırılmış ve kullanılmıştır (4).

Biz bu çalışmamızda VAIN 2-3 tedavisinde 5-florourasil kullanılan hastaların klinikopatolojik verilerini ve tedavinin sonuçlarını göstermeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmaya yerel etik kurul onayı alındıktan sonra Ekim 2014 – Aralık 2022 tarihleri arasında histopatolojik olarak VAIN 2-3 tanısı almış ve yerel multidisipliner tümör konseyi kararı ile topikal 5-florourasil tedavisi kararı alınmış hastalar retrospektif analiz ile dahil edildi. Dışlanma kriterleri invaziv vajinal kanser ya da vajinayı tutan servikal kanser tanısı almış olmak kabul edildi.

Tıbbi kayıtlardan retrospektif olarak tanı yaşı, menopoz durumu, sigara öyküsü, ek hastalıkları, smear testi, yüksek riskli HPV pozitifliği, CIN veya serviks kanseri öyküsü, eşlik eden başka jinekolojik kanser varlığı ve adjuvan tedavi durumu, 5-florourasil tedavi dozu, süresi ve sonuçları içeren klinikopatolojik değişkenler alındı. Hastalara VAIN tanısı konmadan önce histerektomi yapılmışsa, histerektomi tarihi ve cerrahi endikasyonları da elde edildi. Sınıf, VAIN lokalizasyonu, lezyonların multifokalitesi ve eşzamanlı CIN varlığı gibi histolojik değişkenler gözden geçirildi.

Tedavi kararları yerel tümör konseyinde alınarak, haftalık 2 gr 5-florourasil (%5 konsantrasyon) 10 hafta süre ile klinik hemşiresi tarafından uygulandı (Bkz. Tablo 1). Son kürden 1 ay sonra kontrol vajinal biyopsi alındı.

Tablo 1. 5-florourasil tedavi şeması

| |
|--|
| 1. %5 konsantrasyonlu krem kullanıldı. |
| 2. Kişisel korunma önlemleri alınarak aplikatöre 2 gr çekildi. |
| 3. Haftada 1 gün toplam 10 hafta olmak üzere vulva cildi korunarak klinik hemşiresi tarafından intravajinal uygulandı. Sağlam cilde bulaşı azaltmak için ped verildi. Hastaya ertesi gün duş alarak bölgeyi temizlemesi gerektiği anlatılarak aynı gün taburcu edildi. |
| 4. En az 3 gün cinsel ilişkiden kaçınılması önerildi. |

Primer sonuçlar VAIN tedavisi sonrası regresyon, nüks, persistans ve progresyon idi. Regresyon, ilk tedaviden sonra negatif vajinal biyopsi olarak tanımlandı. Rekürrens, VAIN'in negatifleşmesi ve ardından histolojik olarak doğrulanmış VAIN'in yeniden geliştirilmesi olarak tanımlandı. Kalıcılık ve progresyon, tekrarlayan vajinal biyopsi sırasıyla aynı veya daha yüksek VAIN derecesini gösterdiğinde teşhis edildi. Normalleşme zamanı, tedavinin başlangıç tarihi ile regresyonun doğrulanma tarihi arasındaki zaman aralığı olarak hesaplandı.

İstatistiksel analizde; ortalamaların hesaplanması, medyanlar kullanılmış ve ayrıntılı olarak açıklanan tanımlayıcı veriler sunulmuştur.

BULGULAR

Çalışmaya histopatolojik olarak doğrulanmış VAIN 2-3 tanısı almış ve multidisipliner konsey kararı ile topikal 5-florourasil tedavisi başlanmış 46 hasta dahil edilmiştir. İnvaziv vajinal kanser ya da vajeni tutmuş servikal kanserli 5 hasta çalışma dışına çıkarılmıştır.

Grubun yaş ortalaması 57,68 idi (Tablo 2). Hastaların 17'si VAIN 2, 24 kişi ise VAIN 3 tanılıydı. Toplamda 41 hastanın 38'i (%92,6) postmenopozal dönemdeydi ve 9 hasta (%21,9) sigara içmekteydi.

30 hastaya (%73,1) VAIN tanısı konulmadan önce histerektomi uygulanmıştı. Bunların 14'ü serviks kanseri, 3'ü endometrium kanseri, 5'i servikal preinvaziv lezyonlar, 2'si EIN ve 4'ü benign sebeplerle yapılmıştı. Hastaların 18'inde

(%43) eşlik eden serviks kanseri mevcut iken 11'inde (%26,8) CIN/CIS mevcuttu. 13 hastanın (%31,7) radyoterapi öyküsü vardı (Tablo 2).

Tablo 2. Klinikopatolojik özellikler

| Özellikler | n | (%) |
|-------------------------------------|-------|------|
| Yaş | 57.68 | |
| Menopoz durumu | | |
| Evet | 38 | 92,6 |
| Hayır | 3 | 7,4 |
| Sigara içimi | | |
| Evet | 9 | 21,9 |
| Hayır | 32 | 78,1 |
| Servikal neoplazi öyküsü | | |
| Yok | 12 | 29,2 |
| CIN/CIS | 11 | 26,8 |
| Serviks Kanseri | 18 | 43 |
| Radyoterapi öyküsü | | |
| Var | 13 | 31,7 |
| Yok | 28 | 68,3 |
| Histerektomi öyküsü | | |
| Var | 30 | 73,1 |
| Yok | 11 | 26,9 |
| Histerektomi endikasyonu | | |
| Serviks kanseri | 14 | 34,1 |
| CIN/CIS | 5 | 12,1 |
| Endometrium kanseri | 3 | 7 |
| EIN | 2 | 4 |
| Benign sebepler | 4 | 9 |
| Bilinmiyor | 1 | 2 |
| Takip periyodu (medyan - ay) | 32 | |
| İlk tedaviye yanıt | | |
| Regresyon | 21 | 51,2 |
| Progresyon | 0 | 0 |
| Persistans | 15 | 36,5 |
| Nüks | 5 | 12 |

Ortalama takip periyodu 32 aydı. Hastaların 21'inde (%51,2) regresyon gelişirken 15'inde (%36,5) persistans, 5'inde (%12) nüks gelişti (Tablo 2). Progresyon gösteren hasta yoktu.

VAIN 2 tanılı hastaların smear sonuçlarından 3'ü benign, 5'i ASCUS, 5'i LSIL, 2'si HSIL, 2'si ise SCC (serviksin skuamöz hücreli karsinomu) tanılıydı. Bu gruptaki 7 hastada yüksek riskli HPV tipleri pozitif bulunmuştu, 2 hasta ise HPV negatifti. VAIN 3 tanısı almış hastaların smear sonuçlarından 3'ü benign, 2'si ASCUS, 3'ü LSIL, 7'si HSIL, 5'i ASC-H, 4'ü ise SCC tanılıydı. Bu gruptaki 8 hastada HPV pozitif iken 1'i negatifti (Tablo 3).

Tablo 3. VAIN tanılı hastaların smear sonuçları ve HPV durumu

| Smear | VAIN 2 | | VAIN 3 | |
|-------------------|--------|-------|--------|-------|
| | n | % | n | % |
| Benign | 3 | 17,64 | 3 | 12,5 |
| Ascus | 5 | 29,41 | 2 | 8,3 |
| LSIL | 5 | 29,41 | 3 | 12,5 |
| HSIL | 2 | 11,76 | 7 | 29,16 |
| ASC-H | - | | 5 | 20,83 |
| SCC | 2 | 11,76 | 4 | 16,66 |
| HPV durumu | | | | |
| Pozitif | 7 | 41,17 | 8 | 33,3 |
| Negatif | 2 | 11,76 | 1 | 4,1 |
| Bilinmiyor | 8 | 47,05 | 15 | 62,5 |

TARTIŞMA

VAIN nadir görülen bir durumdur ve kadın alt genital sistem premalign lezyonlarının sadece %0.4'ünü oluşturur (1). Risk faktörleri arasında menopozal durum, sigara içimi, yüksek riskli HPV tipleri, radyasyon öyküsü, histerektomi öyküsü, servikal neoplazi öyküsü gibi durumlar mevcuttur (7).

Bu çalışmada ortalama yaş 57,68 bulunmuş olup literatür ile uyumludur (4,7). Çalışmadaki hastaların genel klinik özelliklerine bakıldığında %92'sinin postmenopozal olduğu, %21'lik sigara içimi oranı, %70 servikal neoplazi öyküsü, %73 histerektomi öyküsü, %31 radyoterapi öyküsü mevcut olup bu durumlar literatürdeki risk faktörlerini desteklemektedir (8).

Düşük dereceli VAIN literatüre göre çoğunlukla spontan regrese olduğundan izlem tedavide iyi bir seçenektir. Aksine yüksek dereceli VAIN tedavi gerektirir (1,3). Tedavide eksizyonel seçenekler ile birlikte ablatif ve topikal tedaviler kullanılabilir. Ancak tedavi seçenekleri arasında net bir konsensüs yoktur. Topikal tedaviler multifokal hastalık, erken başlangıçlı hastalık veya invaziv modalitelere kontrendikasyonu olan kadınlar için de özellikle tercih sebebidir (9). Hem ablatif hem de topikal modaliteler çoğunlukla lokal olmak üzere düşük sistemik komplikasyonlarla ilişkilidir. Ek olarak, eksizyonel olmayan modalitelerin kullanımı artmış HPV klirensi ile ilişkilidir. HPV'yi hedefleyen tedavi seçenekleri daha etkili olacak ve tekrarlayan hastalık riskini azaltacaktır (10).

Bu çalışmada, 30 kadın (%73) daha önce histerektomi geçirmişti. Başlıca cerrahi endikasyonları CIN ve invaziv servikal karsinom idi. Bu bulgular serviks uterin, vajina ve vulva tümörleri arasındaki ilişki açısından literatürde görülenlerle benzerdir (2,11). Servikal neoplaziler VAIN için önemli bir risk faktörüdür. Bununla birlikte, VAIN vakalarının yaklaşık %10'u, benign endikasyonlar nedeniyle yapılan histerektomi sonrası ortaya çıkmıştır. Literatür verileri, vajinal kanser gelişen kadınların %28-41'inin benign endikasyonlar için daha önce histerektomi geçirdiğini göstermiştir (7,12). Bu durum smear testinin histerektomi geçiren hastalarda gerekliliğini tekrar sorgulatmaktadır.

Bu çalışma, yüksek dereceli vajinal intraepitelyal neoplazi tanısı olan kadınların intravajinal 5-florourasil ile tedavisinin, %51,2'lik başarısını göstermektedir. Bu oran literatürdeki diğer çalışmalara nazaran biraz daha düşük bulunmuştur (3,4,9,10). Bunun sebebi örneklem büyüklüğünün daha dar olması olabilir. Hastaların hiçbirinde izlem süresi boyunca

herhangi bir komplikasyon gelişmemiştir. Literatürde ablatif ve eksizyonel yöntemlere bağlı bildirilmiş kanama, enfeksiyon, yara yeri ayrışması, disparoni, vajinal stenoz ve vajinal adezyonlar gibi morbiditeler mevcuttur (13–15)41 (35%. Bu riskler göz önüne alındığında, iyi bilinen etkinlik ve güvenliğe sahip bir topikal tedavi, yüksek dereceli vajinal intraepitelyal neoplazinin yönetiminde açıkça bir rolü olacaktır.

SONUÇ

Sonuç olarak 5-FU, VAIN'in ilk tedavisi için iyi bir seçimdir, çünkü makul bir iyileşme oranı sunar (çalışmamızda yaklaşık %51,2), minimal yan etkilere sahiptir, ucuzdur, komşu yapılara zarar vermez ve anestezi gerektirmez. Çalışmalar, 5-FU kullanarak %75-86'lık bir kür oranı göstermiştir ve ilk kullanımını takiben nüks olduğu vakalarda ikinci bir tedavi kürü için seçildiğinde, kür oranı %77'den %87'ye yükselmektedir (9,10,16,17).

BİLGİLENDİRME

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması beyanında bulunmamıştır.

Finansal Destek

Yazarlar herhangi bir finansal destek beyanında bulunmamıştır.

Etik Onay

Çalışmaya yerel etik kurul onayı alınmıştır.

Yazar Katkıları

Fikir: Yİ, NY, TS, AÖ Tasarım: Yİ, LT, NY,LA, CT Gözetim: Yİ, ZH,TS NY,AÖ Araç gereç: Yİ, TS, GS, LA, CT, NY, AÖ,LT, ZH, FBÇ Veri toplama ve işleme: Yİ, TS, GS, LA, CT, NY, AÖ,LT, ZH, FBÇ Analiz ve yorumlama: Yİ, TS, GS, LA, CT, NY, AÖ,LT, ZH, FBÇ Literatür tarama: Yİ, TS, LT, ZH, FBÇ Yazma: Yİ,

TS, GS, FBÇ, LT Eleştirel inceleme: Yİ, TS, GS, LA, CT, NY, AÖ,LT, ZH, FBÇ

KAYNAKLAR

1. Kesic V, Carcopino X, Preti M, Vieira-Baptista P, Bevilacqua F, Bornstein J, et al. The European Society of Gynaecological Oncology (ESGO), the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease (ISSVD), the European College for the Study of Vulval Disease (ECSVD), and the European Federation for Colposcopy (EFC) consensus statement on the management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2023 Apr [cited 2023 Jun 11];33 (4):446–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36958755/>
2. Dodge JA, Eltabbakh GH, Mount SL, Walker RP, Morgan A. Clinical features and risk of recurrence among patients with vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2001 [cited 2023 Jun 11];83 (2):363–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11606098/>
3. Rountis A, Pergialiotis V, Tsetsa P, Rodolakis A, Haidopoulos D. Management options for vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Clin Pract* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2023 Jun 11];74 (11). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32602195/>
4. Tranoulis A, Georgiou D, Laios A, Theophilou G, Thangavelu A, Hutson RC. 5-Fluorouracil Is an Attractive Medical Treatment in Women With Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Meta-Analysis. *J Low Genit Tract Dis* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2023 Jun 11];22 (4):375–81. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30132763/>
5. Zeligs KP, Byrd K, Tarney CM, Howard RS, Sims BD, Hamilton CA, et al. A clinicopathologic study of vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2013 Dec [cited 2023 Jun 11];122 (6):1223–30. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2013/12000/A_Clinicopathologic_Study_of_Vaginal.12.aspx
6. Inayama Y, Yamanishi Y, Nakatani E, Aratake J, Sasagasako N, Yamada K, et al. Imiquimod for vaginal intraepithelial neoplasia 2-3: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2023 Jun 11];160 (1):140–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33010966/>
7. Murta EFC, Neves MA, Sempionato LRF, Costa MC, Maluf PJ. Vaginal intraepithelial neoplasia: Clinical-therapeutic analysis of 33 cases. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2005 Dec 3 [cited 2023 Jun 11];272 (4):261–4. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-005-0022-1>
8. Yu D, Qu P, Liu M. Clinical presentation, treatment, and outcomes associated with vaginal intraepithelial neoplasia: A retrospective study of 118 patients. *J Obstet Gynaecol Res* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2023 Jun 11];47 (5):1624–30. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jog.14733>

9. Fiascone S, Vitonis AF, Feldman S. Topical 5-fluorouracil for women with high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 [cited 2023 Jun 11];130 (6):1237–43. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/Fulltext/2017/12000/Topical_5_Fluorouracil_for_Women_With_High_Grade.8.aspx
10. Freitas G, Costa A. Non-Excisional therapeutic modalities in vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023 May 1;284:175–9.
11. Monti E, Libutti G, Di Loreto E, Boero V, Barbara G, Iorio M, et al. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and recurrence risk: analysis of an Italian regional referral center series. *Arch Gynecol Obstet* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2023 Jun 11];308 (1):201–6. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-022-06886-6>
12. Vaginal cancer after hysterectomy for benign disease: value of cytologic screening - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6493662/>
13. Bogani G, Ditto A, Ferla S, Paolini B, Lombardo C, Lorusso D, et al. Treatment modalities for recurrent high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *J Gynecol Oncol*. 2019 Mar 1;30 (2).
14. Bogani G, Ditto A, Martinelli F, Mosca L, Chiappa V, Rossetti D, 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* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2023 Jun 11];50 (9):933–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29756652/>
15. 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* [Internet]. 2017 Sep 8 [cited 2023 Jun 11];29 (1). Available from: <https://doi.org/10.3802/jgo.2018.29.e6>
16. [Topical 5-fluorouracil for treatment of vaginal intraepithelial neoplasms] - PubMed [Internet]. [cited 2023 Jun 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12148464/>
17. Rahangdale L, Lippmann QK, Garcia K, Budwit D, Smith JS, Van Le L. Topical 5-fluorouracil for treatment of cervical intraepithelial neoplasia 2: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2014 Apr 1 [cited 2023 Jun 11];210 (4):314.e1-314.e8. Available from: <http://www.ajog.org/article/S0002937813022874/fulltext>