

ELIANA BORIN LOPES MONTEMOR

**TÉCNICAS WHOLE, TURRET E STEP NO
RASTREAMENTO DO CÂNCER CERVICAL**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADORA: Prof^a. Dr.^a CECÍLIA M. ROTELI MARTINS
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO**

**UNICAMP
2004**

ELIANA BORIN LOPES MONTEMOR

**TÉCNICAS WHOLE, TURRET E STEP NO
RASTREAMENTO DO CÂNCER CERVICAL**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Ciências Biomédicas

ORIENTADORA: Prof^ª. Dr.^a CECÍLIA M. ROTELI MARTINS
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

UNICAMP
2004

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

M765t Montemor, Eliana Borin Lopes
Técnicas Whole, Turret e Step no rastreamento do
câncer cervical / Eliana Borin Lopes Montemor.
Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientadores : Cecília Maria Roteli Martins, Luiz
Carlos Zeferino

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Controle de qualidade . 2. Neoplasias do colo
uterino. 3. Garantia de qualidade. 4. Colo uterino –
citologia. I. Cecília Maria Roteli Martins. II. Luiz Carlos
Zeferino. III. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluna: ELIANA BORIN LOPES MONTEMOR

Orientadora: Prof^a. Dr.^a CECÍLIA M. ROTELI MARTINS

Co-Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 10/12/2004

Dedico este trabalho...

Ao meu marido e amigo, José Paulo,
que me fez acreditar que tudo na vida é possível.
Basta querer.

Aos meus filhos Camila, Priscila e Marcelo
pelo amor, apoio e compreensão
nos momentos que estive ausente.

À minha querida mãe, que é
um exemplo de alegria e otimismo.

E à minha sogra por todo apoio e carinho.

Agradecimentos

À Prof^{ra}. Dr.^a Cecília M. Roteli Martins, pela valiosa colaboração e orientação que muito contribuíram para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino pelo apoio, confiança e incentivo.

À equipe de citopatologistas do Laboratório de Citopatologia, em especial Dr.^a Cristina do Amaral Westin e Dr. Douglas Munhoz Montis, pela disponibilidade, apoio e valiosa colaboração na realização da leitura microscópica.

Às amigas Adriana Lima Carvalho Balys, Fabiana Vianna de Oliveira Casellato e Maria Helena Pinheiro Augusto, pela revisão das lâminas, sempre com muita dedicação e boa vontade.

Aos amigos da seção de diagnóstico, seção técnica e da secretaria do Laboratório de Citopatologia do CAISM, pela amizade e carinho.

Aos amigos André e Kellen, pela inestimável colaboração na informática.

À Rita Goreti Amaral, grande amiga, que com muita dedicação e paciência me acompanhou desde os primeiros passos desta jornada.

À Silvia Helena Rabelo, pelo incentivo.

Aos amigos do Instituto Adolpho Lutz, Neusa Kasumi Shirata, Maria Lúcia Utagawa e, em especial, Adhemar Longatto Filho, pela ajuda fundamental na realização deste trabalho.

À Margarete Souza Donadon, secretária da pós-graduação, pela amizade.

Às estatísticas, Gislaine Ap. Fonsechi Carvasan e Sirlei Siani Moraes, pelo carinho e grande ajuda na análise dos dados.

Ao pessoal da ASTEC, pelo auxílio na finalização deste trabalho.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	vii
Resumo	viii
Summary	x
1. Introdução	1
2. Objetivos	11
2.1. Objetivo geral	11
2.2. Objetivos específicos	11
3. Publicação	13
3.1. Artigo 1	14
4. Conclusões	33
5. Referências Bibliográficas	35
6. Bibliografia de Normatizações	44
7. Anexos	45
7.1. Anexo 1 – Ficha de coleta de dados	45
7.2. Anexo 2 - Tabelas	46

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ACOG	<i>American College of Obstetrician and Gynecologists</i>
AGC	<i>Atypical glandular cells</i> (Atípicas em células glandulares)
ASC-H	<i>Atypical squamous cells cannot exclude HSIL</i> (Células escamosas atípicas; não se pode excluir HSIL)
ASC-US	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> (Células escamosas atípicas de significado indeterminado)
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
HPV	<i>Human Papillomavirus</i> Papilomavírus humano
HSIL	<i>High grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão escamosa intra-epitelial de alto grau)
IC 95%	Intervalo de Confiança a 95%
INCODEV	<i>Improving Health Systems Toward Equality-Based Control of Cervical Cancer in Latin America</i>
LAMS	<i>Latin America Study</i>
LSIL	<i>Low grade squamous intraepithelial lesion</i> (Lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau)
NIC	Neoplasia intra-epitelial cervical
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas
VPN	Valor Preditivo Negativo
VPP	Valor Preditivo Positivo

Resumo

Objetivo: Comparar as três técnicas de revisão rápida de 100% dos esfregaços citológicos, Whole, Turret e Step, para identificar o seu desempenho na detecção de resultados falso-negativos no escrutínio de rotina e analisar o desempenho da revisão rápida entre dois grupos de revisores, sendo um previamente treinado nas três técnicas, e outro sem treinamento. **Métodos:** Foi desenvolvido um estudo descritivo e de validação de teste diagnóstico. Foram testadas três técnicas de revisão: 1) Whole: A leitura do esfregaço foi feita no sentido horizontal, 2) Turret: A leitura do esfregaço foi feita alternando-se o sentido vertical com o sentido horizontal, lembrando uma “*barra grega*” e 3) Step: A leitura do esfregaço foi feita alternando-se o sentido horizontal com o sentido vertical formando uma imagem semelhante aos degraus de uma escada. Todos os revisores analisaram os primeiros 1000 esfregaços consecutivos de mulheres examinadas de fevereiro de 2002 a setembro de 2003 no Laboratório de Citopatologia do CAISM da Universidade Estadual de Campinas, participantes de um programa de rastreamento (INCO DEV ICA 4-CT-2001-10013). Os esfregaços foram revisados por duas equipes diferentes: três revisores pertenciam ao Laboratório de Citopatologia do CAISM/Unicamp, designado neste estudo como Laboratório A, e três revisores

pertenciam à Divisão de Patologia do Instituto Adolpho Lutz (IAL), designado como Laboratório B. Os revisores do Laboratório A foram treinados na técnica de revisão rápida durante três meses antes do estudo e os membros do Laboratório B não receberam treinamento, apenas uma explicação da revisão rápida e das três técnicas. Todos os revisores analisaram 1000 esfregaços distribuídos em três grupos de 333, 333 e 334 lâminas, sendo que as mesmas foram trocadas entre os três revisores e examinadas, sem que cada um tivesse conhecimento prévio dos resultados obtidos pelos outros dois. O resultado final, emitido por dois médicos citopatologistas, foi considerado o padrão-ouro para a análise estatística. **Resultados:** Dos 1000 esfregaços analisados pelos médicos citopatologistas, 34 foram classificados como ASC-US, 1 ASC-H, 11 LSIL, 8 HSIL, 4 AGC e 11 insatisfatórios. No laboratório com treinamento prévio dos revisores nas técnicas de revisão rápida, as sensibilidades foram: Whole 47%, Turret 47% e Step 51% e no laboratório sem treinamento prévio os valores da sensibilidade foram: Whole 39%, Turret 32% e Step 47%. Não houve diferença entre os valores da especificidade entre as três técnicas avaliadas. **Conclusão:** As três técnicas de revisão rápida demonstraram ser mais sensíveis com equipes previamente treinadas. Para a equipe treinada não houve diferença significativa de desempenho entre as três técnicas, enquanto que para a equipe sem treino, a técnica Step mostrou-se mais eficaz quando comparada com as outras duas.

Summary

Objective: To compare Whole, Turret and Step cytological techniques for 100% rapid rescreening to evaluate its performance to detect false negative cases. We also tested RR performance among cytologists specifically trained for RR and for cytologists without training for RR. **Methods:** This is a descriptive study and diagnostic test validation. We analyze three rapid rescreening techniques: 1) Whole: The observer read the slide in horizontal sense 2) Turret: The observer runs the slide in horizontal and vertical (Greek bar) sense alternatively. 3) Step: The observer runs the slide in a stair fashion. All the observers evaluated the first 1,000 consecutive smears from women examined from 2002 February to September 2003 at Cytology Laboratory of State University of Campinas (UNICAMP) from the ongoing *INCO-DEV Programme (Project # ICA4-CT-2001-10013)*. The slides were revised by part of two different staffs, three reviewers from UNICAMP Cytology Laboratory (CAISM), designated in this study as Lab A, and three reviewers from Division of Pathology of Adolfo Lutz Institute (IAL), designated as Lab B. The reviewers from Lab A were trained for rapid rescreening during three months before the study (one month for each technique: Whole, Turret and Step); the members of Lab B were not formerly trained, but they received a brief

explanation of rapid rescreening and the three techniques. All reviewers revised 1,000 cases distributed in 3 sets of 333, 333 e 334 slides each one. The slides were changed among the three reviewers and were examined blindly. The final result was reached by consensus meeting of two senior cytopathologists and was considered the gold standard parameter for statistical purpose. **Results:** The final diagnostic was classified in 34 ASC-US, 1 ASC-H, 11 LSIL, 8 HSIL, 4 AGC e 11 was unsatisfactory. The sensitivity rates of the former group were: Whole 47%, Turret 47% and Step 51%, and for the second group were 39%, 32% e 47%, respectively. **Conclusion:** The RR techniques are more useful if used by cytologist specifically trained for RR. Among RR-trained cytologists we did not observed significant differences between the three RR-techniques. But for not RR-trained cytologists Step technique presented the best sensitivity.

1. Introdução

O câncer do colo do útero tem alta incidência em mulheres em todo o mundo, sendo responsável por aproximadamente 450.000 novos casos diagnosticados a cada ano e com uma taxa de mortalidade de 200.000 mulheres/ano. É uma doença importante especialmente em países em desenvolvimento, refletindo a prevalência dos fatores de risco e ausência ou ineficiência de programas de prevenção (PARKIN et al., 1999; 2001; PISANI et al., 1999).

À medida que o rastreamento citológico tornou-se mais prevalente, as lesões do colo do útero mais freqüentemente detectadas são as pré-invasivas. Em 2002 foi feita uma estimativa de 13.000 novos casos a serem diagnosticados, com 4100 mortes desta doença (SASLOW et al., 2002).

No Brasil as taxas de mortalidade por câncer do colo do útero continuam moderadamente altas e, do ponto de vista temporal, vêm aumentando: em 1979, a taxa era de 3,44/100.000, enquanto em 2000 era de 4,59/100.000. O número de casos novos estimados em 2003 em todo o país foi de 16.480 e de óbitos 4.110, o

que representa uma incidência de 18,32/100.000 mulheres E ainda uma taxa de mortalidade de 4,59/100.000 (INCA, 2003).

A história natural do carcinoma do colo uterino mostra um longo período de desenvolvimento desde a aquisição até a invasão, ao redor de duas a três décadas. Durante a adolescência, as lesões são geralmente de baixo grau. A maioria delas regredirá espontaneamente, e uma pequena proporção irá evoluir para formas precursoras de câncer cervical, as denominadas neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC), que são classificadas em lesões de baixo e alto graus (CRONJÉ, 2004).

Os programas de rastreamento anual diminuem as chances de desenvolvimento do carcinoma invasor em 95% das mulheres que se submetem aos testes de rastreamento. A maioria dos casos de carcinoma cervical invasor ocorre em consequência da não inclusão da mulher em um programa organizado. Ou seja, desde a não realização até a falta de seguimento em intervalos apropriados, ou ainda, por um seguimento inadequado de uma anormalidade identificada (ASC, 2001).

Os programas de rastreamento baseados na citologia oncológica convencional, ou teste de Papanicolaou, têm sua eficácia definitivamente comprovada, tendo sido organizados e implementados com sucesso em muitos países. Com este tipo de programa, uma redução significativa na incidência e na mortalidade pôde ser obtida (HAKAMA e HRISTOVA, 1997; MILLER et al., 2000; SYRJANEN e SYRJANEN, 2000).

Apesar de o exame de Papanicolaou ser o método mais utilizado para o rastreamento do câncer do colo do útero, desde o início da década de oitenta vem sofrendo uma série de críticas relacionadas com a alta taxa de resultados falso-negativos. Esta taxa apresenta uma variação de 2% a 62%, e as principais causas são atribuídas a erros na colheita de material, no escrutínio do esfregaço, na interpretação dos diagnósticos e principalmente na ausência de controle de qualidade dos laboratórios (ATTWOOD et al., 1985; KOSS, 1989; BOSCH et al. 1992; MITCHELL e MEDLEY, 1995).

Além disso, determinados padrões de esfregaços também podem levar a erros de escrutínio e de interpretação de diagnóstico, como por exemplo, esfregaços com células anormais escassas e pequenas, ou ainda, na presença de processos inflamatórios, sangue, que impedem a visualização adequada do mesmo (SASLOW et al., 2002).

Alguns estudos demonstraram que esfregaços, erroneamente diagnosticados como negativos, freqüentemente continham poucas células anormais ou lesões de pequenas células (JARMULOWICZ et al., 1989; BOSCH et al., 1992).

Dos resultados citopatológicos falso-negativos, 20% são atribuídos às falhas na análise microscópica. Existe ainda, a variabilidade nos resultados citopatológicos entre diferentes observadores e mesmo intra-observador, com taxas entre 10% a 100% (FELIX e AMEZCUA, 2002).

Muitas vezes, os processos inflamatórios e a própria metaplasia imatura são de interpretação equivocada. Também, como fator de confusão, na interpretação

dos resultados, deve-se considerar que os números de falso-negativos e falso-positivos são mais elevados em mulheres com mais de 40 anos de idade. Como consequência, nas citologias inconclusivas, admite-se que 40% a 80% das mulheres são submetidas a colposcopias desnecessárias (APGAR e BROTZMAN, 1999; MORIN et al. 2000).

Vários fatores podem influenciar no desempenho do profissional escrutinador, tais como fadiga e carga excessiva de trabalho, pois o escrutínio do esfregaço é uma tarefa repetitiva que requer intensa concentração e dedicação (SAVILLE e MITCHELL, 2004).

Numerosas estratégias começaram a ser elaboradas para diminuir os resultados falso-negativos. Foram introduzidos novos tipos de instrumentos para otimizar a coleta, como espátulas modificadas a partir do tradicional modelo de Ayre e escovas de vários desenhos, para alcançar mais eficientemente as células da junção escamo-colunar, região onde se localiza a maioria das lesões (LUZZATTO et al., 1993; McCORD et al., 1993; BUNTINX e BROUWERS, 1996; SHIRATA et al., 1998; ZEFERINO et al., 2000; PLESSIS et al., 2001). Atualmente vários estudos sugerem que a técnica de coleta que utiliza o meio líquido tem melhor desempenho que a técnica de coleta convencional do exame citopatológico (HERBERT e JOHNSON, 2001; BAKER, 2002; MOSELEY e PAGET, 2002; WANG et al., 2002).

Para reduzir os resultados falso-negativos do exame citopatológico devido a erros de escrutínio ou de interpretação de diagnósticos, surgiram os programas

de controle de qualidade em citopatologia, que tem como objetivo dar condições para o laboratório assegurar o melhor serviço à mulher (MITCHELL et al., 1988, CDC, 1992; JORDAN, 1992; MODY et al., 2000; ASC, 2001).

O controle de qualidade em citopatologia é uma parte essencial da rotina de trabalho de um serviço de diagnóstico ginecológico. Embora a participação em programas de controle de qualidade externa seja importante, é crucial que os laboratórios comprometam-se com os procedimentos de qualidade interna, visando monitorar não só o desempenho dos indivíduos como também do próprio serviço (WRIGHT et al., 1999).

Vários métodos de garantia de qualidade em diagnóstico citopatológico estão sendo avaliados. Dentre eles, sistemas automatizados para o reconhecimento de padrões citopatológicos de importância diagnóstica, porém são efetivos somente para laboratórios de grande porte e sua utilização é restrita devido ao alto custo dos equipamentos e operacionalização (MELAMED, 1996; ROSENTHAL et al., 1996; HALFORD et al., 1997; BERGERON et al., 2000).

Nos EUA foram estabelecidas normas com o objetivo de melhorar o desempenho dos laboratórios que praticam colpocitologia. Estas normas estão contidas no “*The Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988*” (CLIA 88) e dizem respeito a boas práticas para laboratórios. Em exame citopatológico, por exemplo, foi estabelecido um limite máximo de 100 casos ou 80 casos de dois esfregaços por citopatologista em um período de 24 horas. Entretanto, é de

concordância que cada profissional estabeleça seu próprio limite diário (CDC, 1992; JORDAN, 1992; MELAMED, 1996).

O método universalmente adotado em garantia de qualidade dos exames citopatológicos é a revisão de 10% dos esfregaços negativos (CDC, 1992; MELAMED e FLEHINGER, 1992; TABBARA e SIDAWY, 1996), porém, o fato de revisar apenas 10% dos esfregaços parece que não tem sido eficiente para reduzir os índices de falso-negativos (BAKER et al. 1995; FARAKER e BOXER, 1996; MELAMED, 1996; RENSHAW, 2003).

Outros estudos têm sugerido a revisão rápida de 100% dos esfregaços citológicos como método de garantia interna de qualidade. Têm-se demonstrado que o método, além de ser mais eficiente na detecção de resultados falso-negativos quando comparado com o método de revisão de 10%, é capaz também de monitorar o desempenho dos escrutinadores (FARRELL et al. 1997; LEMAY e MEISELS 1999; RENSHAW et al. 1999; DUDDING et al. 2001; BROOKE et al., 2002 SMITH et al., 2003).

De todos os métodos alternativos que têm sido testados para revisão de esfregaços citológicos, a revisão rápida apresenta a melhor relação custo-benefício (BAKER e MELCHER 1991; FARAKER e BOXER, 1996; HUTCHINSON, 1996; DUDDING et al., 2001; SMITH et al.; 2003).

O valor desta revisão é detectar erros evidentes ocorridos no escrutínio de rotina. Sendo assim, dá uma indicação precisa da potencial habilidade individual dentro de um laboratório (SMITH et al., 2003).

Este método pode ser utilizado no modo de pré-escrutínio, em que todos os esfregaços são revisados de uma forma rápida (30 segundos a 2 minutos) antes do escrutínio de rotina e, na forma de reescrutínio, quando a revisão rápida é feita após o escrutínio de rotina dos esfregaços diagnosticados como negativos e insatisfatórios na primeira leitura. Nesse método os esfregaços são diagnosticados como suspeitos, negativos e insatisfatórios e depois encaminhados para uma revisão detalhada para o diagnóstico final (FARAKER e BOXER, 1996).

Atualmente mais atenção tem sido dada para o rápido pré-escrutínio, pois tem apresentado algumas vantagens sobre o reescrutínio. Primeiro, o trabalho torna-se mais interessante pela alta prevalência de anormalidades. Segundo, a relativa sensibilidade tanto do rápido pré-escrutínio como do escrutínio normal pode ser determinada (SAVILLE e MITCHELL, 2004).

Tem sido reconhecido, entretanto, que há considerável variação no modo como a revisão rápida é realizada e a sensibilidade do rastreamento é afetada pela variação no desempenho da revisão rápida, bem como no desempenho do primeiro escrutínio (FARAKER, 2001; DUDDING et al. 2001).

Alguns estudos têm demonstrado que para a implantação da revisão rápida dentro de um laboratório, os melhores resultados têm sido obtidos com equipes previamente treinadas de escrutinadores (DUDDING, 2001; AMARAL, 2004).

Recentemente, em um trabalho realizado no Laboratório de Citopatologia do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (Unicamp) observou-se que a sensibilidade da revisão

rápida em detectar casos falso-negativos foi de 73,5% contra 40,9% para a revisão de 10%. Além disso, a especificidade foi similar para ambas: 98,6% e 98,8%, respectivamente (AMARAL, 2004).

O conceito de revisão rápida foi introduzido por BAKER e MELCHER em 1991. Este método utilizando a técnica “Turret” - em que o escrutínio do esfregaço é feito alternando-se o sentido vertical com o horizontal, lembrando uma “*barra grega*” ou a imagem de uma torre - foi originalmente criado para pré-escrutinar rapidamente os esfregaços de um laboratório de grande porte. Nesse trabalho 100% das lesões de alto grau (HSIL) e 74% das lesões de baixo grau (LSIL) foram detectadas (BAKER e MELCHER, 1991). Em 1995 a revisão rápida foi o método de controle de qualidade de escolha dos laboratórios da Inglaterra. Entretanto, nem todos os laboratórios adotaram esta técnica e um grande número de variações têm sido observadas (DUDDING et al., 2001; BROOKE et al., 2002; SMITH et al., 2003).

Alguns laboratórios usam a técnica “Whole”, em que a leitura do esfregaço é feita sempre no sentido horizontal, de uma extremidade a outra, abrangendo todos os campos da lâmina. Entretanto a grande maioria dos laboratórios usa a técnica “Step”, introduzida pela primeira vez por FARAKER (1993). Nesta técnica a leitura do esfregaço é feita alternando-se o sentido horizontal com o vertical, formando uma imagem semelhante aos degraus de uma escada. Em um primeiro trabalho, o autor reporta que a técnica foi capaz de identificar 92% dos esfregaços anormais em uma série de 500 casos. Posteriormente, FARAKER e BOXER (1996) obtiveram um índice de 86% de identificações corretas.

A força das técnicas “Turret” e “Step” é que a leitura do esfregaço é feita em uma velocidade mais regular; assim, o revisor tem uma chance maior de não perder as alterações. Com a técnica “Whole”, o esfregaço é totalmente escrutinado, mas como a velocidade utilizada para o escrutínio é maior, as células alteradas podem passar sem ser reconhecidas pelo revisor (DUDDING, 2001).

DUDDING e colaboradores (2001), utilizando as três técnicas, concluíram que com a técnica “Step” houve menor variação de resultados e desempenho superior na avaliação dos resultados falso-negativos, enquanto que outros autores relataram que a técnica Turret foi superior para identificar anormalidades celulares perdidas no primeiro escrutínio (DUDDING, 2001). Assim, pode-se observar que não há consenso sobre qual técnica do método de revisão rápida de 100% dos esfregaços é a mais eficiente. Faz-se, então, necessária uma avaliação destas técnicas com a finalidade de obter subsídios que permitam decidir qual oferece resultados mais próximos do ideal.

Este projeto de pesquisa está inserido dentro de um programa de cooperação internacional para países em desenvolvimento (INCODEV), que tem o objetivo de rastreamento do câncer do colo uterino e de suas lesões precursoras. Diferentes estratégias para este rastreamento estão sendo avaliadas em três regiões brasileiras, com um controle de qualidade nos resultados dos exames, que, por sua vez, estão sendo avaliados por um centro europeu.

O método de controle de qualidade dos exames citopatológicos atualmente utilizado no Laboratório de Citopatologia do CAISM/Unicamp é a revisão de

10% dos esfregaços negativos. Entretanto, tem sido proposta a implementação da revisão rápida de 100% dos esfregaços com uma das três técnicas mais comumente utilizadas (Whole, Turret, Step). Assim, este trabalho poderá contribuir para a escolha da técnica mais adequada de revisão rápida de 100% dos esfregaços, para a futura viabilização no Laboratório de Citopatologia do CAISM/Unicamp.

A decisão de analisar as três técnicas de revisão rápida dos esfregaços de rotina de um laboratório foi baseada na tentativa de determinar se a técnica mais eficaz poderia contribuir na detecção dos resultados verdadeiramente anormais, diminuindo as taxas de falso-negativos dos esfregaços convencionais, uma vez que ainda não estão disponíveis, na rotina, ferramentas mais avançadas o para rastreamento do câncer cervical.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Comparar as três técnicas de revisão rápida de 100% dos esfregaços citológicos: Whole, Turret e Step, para identificar seus desempenhos na detecção de resultados falso-negativos no escrutínio de rotina e analisar o desempenho da revisão rápida entre dois grupos de revisores, sendo um previamente treinado nas três técnicas, e outro sem treinamento.

2.2. Objetivos específicos

- Comparar a frequência dos resultados suspeitos, detectados pelas técnicas Whole, Turret e Step e confirmados pelo padrão-ouro, nos dois laboratórios.
- Determinar sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo das técnicas Whole, Turret e Step em relação ao padrão-ouro no laboratório com treinamento prévio.

- Determinar sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e valor preditivo negativo das técnicas Whole, Turret e Step em relação ao padrão-ouro no laboratório sem treinamento prévio.
- Analisar a taxa de concordância do diagnóstico citológico através da comparação dos resultados dos esfregaços avaliados por revisores de dois laboratórios.

3. Publicação

Montemor EBL, Roteli-Martins CM, Longatto AF, Zeferino LC, Amaral RG, Carvasan GAF, Shirata NK, Utagawa ML, Syrjanen KJ. - Whole, Turret and Step cytological techniques in the cervical cancer screening – **Cytopathology (submetido)**

CYT-2004-0131

3.1. Artigo 1

WHOLE, TURRET AND STEP CYTOLOGICAL TECHNIQUES IN THE CERVICAL CANCER SCREENING

Eliana Borin Lopes Montemor¹, B.Sc; Cecilia M. Roteli-Martins¹, M.D., PhD; Adhemar Longatto Filho^{2, 3} M.Sc., PhD, Luís Carlos Zeferino¹, M.D., PhD, Rita Goreti Amaral¹, PhD, P.M.I.A.C.; Gislaine Aparecida Fonsechi-Carvasan¹ Statistician, Neuza Kasumi Shirata² M.Sc, Maria Lúcia Utagawa ² B.Sc, Kari J. Syrjanen ⁴ M.D.,PhD

Department of Gynecology (UNICAMP-Campinas) ⁽¹⁾; Division of Pathology (Adolfo Lutz Institute) ⁽²⁾ – BRAZIL and University of Minho, School of Health Sciences, Braga, Portugal⁽³⁾; National Institute of Health (ISS), Rome, Italy⁽⁴⁾.

Address for correspondence Eliana Borin Lopes Montemor
R Timbó, 38 - Alphaville , 13098-348, Campinas, SP, Brazil
Telephone: 55 19 32620124. Fax: 55 19 3788-9432
e-mail: montemor@lexxa.com.br

Computer System: PC-Windows, Word 6.0 for Windows

Running headline: screening techniques in cervical cancer prevention

ABSTRACT

Whole, Turret and Step cytological techniques for 100% rapid rescreening (RR) have been used as diagnostic quality control option in cervical cancer programs. We compared these techniques in order to evaluate its performance to detect false negative cases. We also tested RR performance among cytologists specifically trained for RR and for cytologists without training for RR. We revised 1,000 consecutive slides from women participating of ongoing screening project (INCO DEV ICA 4-CT-2001-10013). The three techniques were performed for two different teams of cytologists: first composed by well-trained cytologists in RR techniques; the other composed of well experienced cytologists but not in RR. The sensitivity rates of the former group were: Whole 47%, Turret 47% and Step 51%, and for the second group were 39%, 32% e 47%, respectively. The RR techniques are more useful if used by cytologist specifically trained for RR. Among RR-trained cytologists we did not observed significant differences between the three RR-techniques. But for not RR-trained cytologists Step technique presented the best sensitivity.

Key words: rapid rescreening, Whole, Turret, Step, cervical cytology

INTRODUCTION

Well conducted programs for cervical cancer prevention based on cytology screening are successful in many countries. Mortality decreased rates are observed^{1,2,3}. In despite of Papanicolaou test (Pap Test) triumph as inexpensive and efficient method, high rates of false negative results became tragic its performances worldwide^{4, 5}.

Cytological screening is a complex repetitive and monotonous activity that depends on special skill of the professionals involved in the screening such as high concentration, and posture to support sometimes excessive and stressing workload⁶. It is not surprisingly that errors can occur when a human being is submitted to a tremendous pressure. Consequently, false negative rates can appear^{7, 8}. The rapid screening was introduced in 1991 by Baker e Melcher, using “Turret pattern” to rapid pre-screening routine slides and it was very successful at picking out abnormal cervical smears⁷. However, other optional techniques were introduced. The Step technique and random paths have also been used and some laboratories have attempted to rescreening the whole slide quickly⁹. The Step technique was introduced by Faraker in 1993¹⁰, who was able to identify 92% of the dyskaryotic smears seeded into a series of 500 cases. The strength of Step and Turret is that the screener is screening at regular speed and so is likely to see abnormal cells in the path. The strength of whole slide screening is that all or most of material is covered, though this is obviously at fairly high speed¹¹.

Dudding and colleagues⁹ reported their best results using Step, whilst others related that Turret was superior to identify cellular abnormalities missed in the primary screening¹¹.

Rapid rescreening is also believed to be superior than randomised revision of 10% of negative cases. Recently, we compared both options and we observed that rapid rescreening sensitivity to detect false negative cases was 73,5% against 40,9%. Additionally, the specificity was quite similar for both: 98,6% and 98,8%, respectively¹².

The aim of our work was evaluate the Whole, Turret and Step techniques within two different groups of experienced cytologists but, one well trained and other not trained for rapid rescreening techniques, in order to analyse two variables: firstly, to compare the performance of the three technical options for rapid rescreening and, secondly to evaluate if previous training could influence in the rapid rescreening performance.

METHODS

We evaluated the first 1,000 consecutive cases from women examined from 2002 February to September 2003 at Cytology Laboratory of State University of Campinas (UNICAMP) from the ongoing LAMS (Latin America Study) study, entitled: *IMPROVING HEALTH SYSTEMS TOWARDS EQUALITY-BASED CONTROL OF CERVICAL CANCER IN LATIN AMERICA. Comparing PAP Smear Cytology, Aided Visual Inspection, Cervicography and Human Papillomavirus (HPV) Testing as Optional Screening Tools in Brazil and Argentina, and supported by the INCO-DEV Programme of the European Commission (Project # ICA4-CT-2001-10013)*. The PapTest samples were collected with Ayre's spatula and endocervical brushing, and the slides prepared as traditional smears.

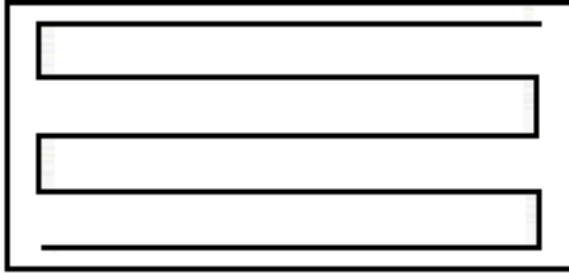
The slides were revised by part of two different staffs, three reviewers from UNICAMP Cytology Laboratory (CAISM), designated in this study as Lab A, and three reviewers from Division of Pathology of Adolfo Lutz Institute (IAL), designated as Lab B. The reviewers from Lab A were trained for rapid rescreening during three months before the study (one month for each technique: Whole, Turret and Step); the members of Lab B were not formerly trained, but they received a brief explanation of rapid rescreening and the three techniques. All reviewers revised 1,000 cases distributed in 3 sets of 333, 333 e 334 slides each one. The slides were changed among the reviewers and were examined blindly. All participants were experienced cytologists.

One experienced cytopathologist reviewed every cervical smear after rapid review, and the negative smears in both revisions were considered as gold standard

diagnosis for statistical purpose. A second senior cytopathologist reviewed integrally the cervical smears reported as suspicious by rapid rescreening and those reported as abnormal by the first cytopathologist, and the final diagnosis was reached at a consensus meeting of both, and was considered the gold standard parameter. The diagnoses reported by cytopathologists were made in accordance with the Bethesda System¹³, whilst in the rapid rescreening method; the reviewers classified the smears as negative, suspicious or unsatisfactory.

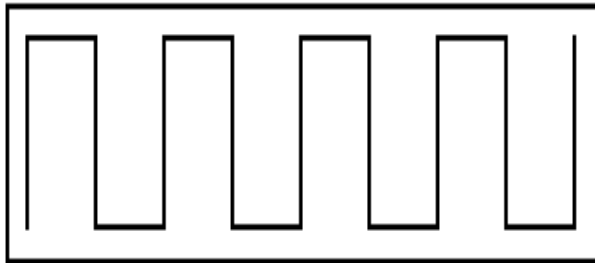
Rapid screening techniques:

Whole technique: The observer read the slide in horizontal sense as showed in figure 1.



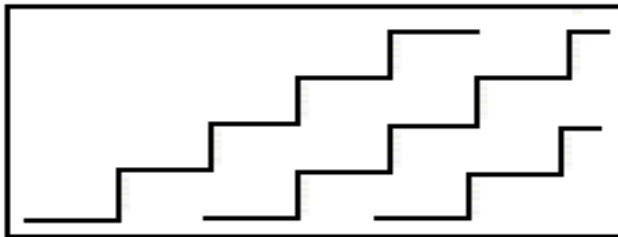
(Figure 1)

Turret technique: The observer runs the slide in horizontal and vertical (Greek bar) sense alternatively as showed in figure 2.



(Figure 2)

Step technique: The observer runs the slide in a stair fashion as showed in figure 3.



(Figure 3)

The duration of every rapid review was one minute per smear, and 15 second intervals throughout the study, with a designated member of staff controlling the time rigorously. It was established that the fields of a slide would be screened using 10x magnification.

Sensitivity and specificity with their respective 95% confidence intervals were estimated for the three techniques of rapid screening. The positive and negative predictive values were also estimated. The truly positive cases were those classified as suspicious by rapid rescreening and confirmed positive by cytopathologist examination. False-negative smears were those classified as negative by rapid rescreening but abnormal by cytopathologists.

RESULTS

Table 1 shows the figures of 1,000 slides analysed by cytopathologists using the three techniques of rapid rescreening. Briefly, the results were: 35 ASC (34 ASC-US and 1 ASC-H), 11 LSIL, 8 HSIL, 4 AGC and 11 unsatisfactory. As we did not have the biopsy analyses of those cases, these results were assumed as “gold-standard” for the other results.

Tables 2 and 3 show the performance of the 3 techniques as obtained by the teams Laboratory A and B, respectively. Note that the RR-trained team (Table 2) presented a performance slightly superior than the not RR-trained. However, both teams presented a poor sensitivity index. The others parameters were quite similar and no significance was observed among the performance of the two groups.

Table 4 shows that negative and HSIL results were reproducible among the three techniques and among the two teams. The negative cases found by rapid rescreening and abnormal in the final diagnose were in the majority classified as equivocal (ASC-US e ASC-H).

Table 5 shows the techniques agreement using kappa coefficient (IC 95%). Observe that no significant agreement was reached among the techniques and staff.

Discussion

Papanicolaou test has an important position in the history of cervical cancer prevention. In spite of that, the high fraction of false negative results is a concern for the Public Health authorities⁴. The low sensitivity straight favored the development of several strategies to avoid false results including the rapid rescreening methods¹⁴. False negative results are believed to be superior to 20% for some laboratories⁵.

Usually, in routine conditions, we have a high false negative rate. Thus, our results encourage us to apply RR methodology in routine conditions trying to have lower rates. False-negative cases are more likely to contain small numbers of abnormal cells and demonstrate less hyperchromatism and anisokaryosis. It would appear logical therefore that if many true false negative smears are missed due to low numbers of abnormal cells or a subtle expression of cytological features then they are unlikely to be detected by a rapid review method.

Among the types of RR technique, Step showed a performance somewhat superior to Whole and Turret for the non trained team. But, for the previously trained team there was no significant difference between the three techniques. We do not have a precise explanation for that, but we can speculate that the regularity of movements and constant velocity offer a faint opportunity for the observer to find a subtle alteration.

With the Whole technique, although the whole slide is covered, it is usually carried out at much faster speed. Then, the abnormal cells can be passed over but not recognized by the reviewer since they may have been running too fast.

Regarding Turret technique, one possible explanation is that the speed used is faster than that usually used for Step.

We think that the speed of Whole and Turret methods can be superior due to the facility of movements. Consequently, we hypothesise that the final result using Whole and Turret can miss more alterations than Step. The slight best sensitivity performances obtained by the LAB-team formerly trained reinforce the premise that rapid rescreening methodology is dependable of training as previously described^{8,9,12}.

In our work we detected 87% to 100% of the HSIL, what significantly reproduces an ideal condition in daily routine. In other hand, the equivocal alterations were poorly identified (12% to 33%). Indeed, ASC is notoriously a poor reproducible alteration. The equivocal alterations are frequently diagnosed as negative in the recently implemented rapid rescreening procedure^{15,16}. Experienced staff can reproduce more accurately this^{15,17}.

Finally, the concordance among teams and techniques used in this study was very poor. There are several different potential causes for this lack of reproducibility. First, there is a strong element of subjectivity to the interpretation of the cervical smear, which will be difficult to eliminate entirely. Second, individual cytologists, and by implication, their laboratories, may have different diagnostic thresholds.

The interval of 2/3 years recommended by the American College of Gynaecology and Obstetrics support the necessity of precise strategies to avoid false negative results¹⁸. We conclude that RR technique can be applied in the Public Health Laboratories with good perspectives of optimise the results of cytological screening.

TABLES

Table 1. Distribution of the results assumed as “gold standard”

Diagnoses	n	%
Negative	931	93.1
ASC-US	34	3.4
ASC-H	1	0.1
LSIL	11	1.1
HSIL	8	0.8
AGC	4	0.4
Unsatisfactory	11	1.1
Total	1000	100

Table 2 Lab A performance with Whole, Turret and Step techniques

Technique	Sensitivity (CI 95%)	Specificity (CI 95%)	PPV	NPV
Whole	47 (33.3 - 60.1)	92 (90.4 - 93.9)	28	96
Turret	47 (34.0 - 61.0)	95 (93.1 - 96.1)	36	97
Step	51 (37.3 - 64.4)	94 (92.6 - 95.7)	36	97

CI= Confidence interval

PPV= Positive predictive value

NPV= Negative predictive value

Table 3 Lab B performance with Whole, Turret and Step techniques

Technique	Sensitivity (CI 95%)	Specificity (CI 95%)	PPV	NPV
Whole	39 (26.0 - 52.4)	96 (94.9 – 97.5)	40	96
Turret	32 (19.9 - 45.2)	98 (96.7 - 98.7)	49	96
Step	47 (34.0 – 60.3)	96 (95.0 – 97.6)	46	97

CI= Confidence interval

PPV= Positive predictive value

NPV= Negative predictive value

Table 4 Distribution of the rapid review regarding the three techniques performed by the laboratories A and B

Rapid rescreening	Negative		LSIL		HSIL		AGC		ASC		Unsatisf		Total	
	n	%	N	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
WHOLE – LAB A														
Negative	838	90	3	27	0	0	4	100	24	69	8	73	877	88
Suspect	70	7	8	73	8	100	0	0	11	31	1	9	98	10
Unsatisfactory	23	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2	18	25	2
TURRET – LAB A														
Negative	854	92	4	36	0	0	3	75	23	66	4	36	888	89
Suspect	47	5	7	64	8	100	0	0	12	34	1	9	75	7
Unsatisfactory	30	3	0	0	0	0	1	25	0	0	6	54	37	4
STEP – LAB A														
Negative	843	90	5	45	0	0	0	0	23	66	6	54	877	88
Suspect	51	5	6	54	8	100	4	100	11	31	2	18	82	8
Unsatisfactory	37	4	0	0	0	0	0	0	1	3	3	27	41	4
WHOLE - LAB B														
Negative	874	94	7	64	1	12	2	50	25	71	8	73	917	92
Suspect	33	3	4	36	7	87	2	50	9	26	2	18	57	6
Unsatisfactory	24	3	0	0	0	0	0	0	1	3	1	9	26	3
TURRET - LAB B														
Negative	883	95	6	54	0	0	4	100	29	83	8	73	930	93
Suspect	19	2	5	45	8	100	0	0	5	14	1	9	38	4
Unsatisfactory	29	3	0	0	0	0	0	0	1	3	2	18	32	3
STEP - LAB B														
Negative	871	94	5	45	1	12	2	50	22	63	7	64	908	91
Suspect	32	3	6	54	7	87	2	50	12	34	0	0	59	6
Unsatisfactory	28	3	0	0	0	0	0	0	1	3	4	36	33	3

Table 5 Techniques agreement using kappa coefficient (CI 95%):

Technique	Lab A	Lab B	Both
	(CI 95%)	(CI 95%)	(CI 95%)
	0.27	0.28	0.28
WHOLE x TURRET	(0.19-0.35)	(0.18-0.38)	(0.21-0.34)
	0.32	0.27	0.30
STEP x TURRET	(0.23-0.40)	(0.18-0.36)	(0.24-0.36)
	0.28	0.33	0.30
WHOLE x STEP	(0.20-0.36)	(0.23-0.42)	(0.24-0.36)

REFERENCES

1. Hakama ME, Hristova L. Effect of screening in the Nordic cancer control up to the year 2017. *Acta Oncol* 1997; **36** (2): 119-128.
2. Miller AB, Nazeer S, Fonn S et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. *Int J Cancer* 2000; **1:86**(3): 440-447.
3. Syrjanen KJ, Syrjanen S M. Papillomavirus infection in human pathology. Chichester: John Wiley & Sons, Inc., 2000; 603 p.
4. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A Triumph and a Tragedy. *Jama* 1989; **261**:737-743.
5. Michalas SP. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962) A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio* 2000; **90**: 135-8.
6. Reuter B, Schenck U: Investigation of the visual cytoscreening of conventional gynecologic smears. *Anal Quant Cytol Histol.* 1986; **8**:210-218.
7. Baker A, Melcher D: Rapid cervical cytology screening. *Cytopathol* 1991; **2**:299-301.
8. Johnson SJ, Hair T, Gibson L, Ridley B, Wadehra V. An assessment of partial re-screening as an internal quality control method for cervical smears. *Cytopathol* 1995; **6**:376-387.
9. Dudding N, Hewer EM, Lancucki L, Rice S. Rapid Screening: a comparative study. *Cytopathol* 2001; **12**:235-248.
10. Faraker CA. Partial rescreening of all negative smears: an improved method of quality assurance in laboratories undertaking cervical screening. *Cytopathol* 1993; **4**:47-50.

11. Dudding N. Rapid Rescreen: A Viable Alternative to 1:10? *Diag Cytopathol* 2001; **24**:219-221.
12. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E et al. Quality assurance of cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. *Acta Cytol* 2004 (*in press*)
13. Solomon D, Nayar R. The Bethesda System for reporting cervical cytology: definitions, criteria and explanatory notes. 2ed. New York: Springer-Verlag; 2004.p. 1-190.
14. Faraker CA, Boxer ME, Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology, Four years experience and quality assurance implications, *J C Pathol* 1996; **49**: 587-91.
15. Arbyn M, Schenck U, Ellison E et al. Metaanalysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of Pap smears, *Am Cancer Society* 2003, **99**(1): 9-16.
16. Rowe LR, Marshall CJ, Bentz SJ. One hundred percent thorough quality control rescreening of liquid-based monolayers in cervicovaginal cytopathology, *Cancer Cytopathol* 2002, **96**(6): 325-29.
17. Baker A, Melcher D, Smith R, Role of re-screening of cervical smears in internal quality control, *J Clin Pathol* 1995; **48**: 1002-4.
18. ACOG- American College of Obstetricians and Gynecologists, Cervical Cancer Screening Guideline, 2004 <http://www.acog.org>

ACKNOWLEDGEMENTS

This study is a part of the ongoing LAMS (Latin America Study) study, entitled: ***IMPROVING HEALTH SYSTEMS TOWARDS EQUALITY-BASED CONTROL OF CERVICAL CANCER IN LATIN AMERICA. Comparing PAP Smear Cytology, Aided Visual Inspection, Cervicography and Human Papillomavirus (HPV) Testing as Optional Screening Tools in Brazil and Argentina, and supported by the INCO-DEV Programme of the European Commission (Project # ICA4-CT-2001-10013).***

The authors express their thanks the staff of the CAISM's Cytopathology Laboratory and especially Dr. Douglas Munhoz Montis, Dra. Maria Cristina Amaral Westin and the cytologists: Adriana Lima Carvalho Balys, Fabiana Vianna de Oliveira Casellato and Maria Helena Pinheiro Augusto.

4. Conclusões

Concluimos que qualquer uma das técnicas de revisão rápida, com treinamento prévio, pode ser utilizada para a melhoria do rastreamento do câncer do colo uterino em escrutínio de rotina.

- As frequências dos resultados suspeitos das técnicas Whole, Turret e Step para os diagnósticos de LSIL e HSIL foram maiores para o laboratório A em comparação com o laboratório B. A técnica Step apresentou maior frequência de resultados suspeitos para o diagnóstico de ASC-US, quando comparada com as outras duas técnicas no laboratório B e entre os dois laboratórios.
- Para o laboratório com treinamento prévio não houve diferença entre as três técnicas de revisão rápida. A sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram respectivamente: Whole, 47%, 92%, 28%, 96%, Turret 47%, 95%, 36% 97% e Step 51%, 94%, 36%, 97%.
- Para o laboratório sem treinamento prévio, a técnica Step apresentou um desempenho discretamente superior entre as três técnicas de revisão rápida. A

sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram respectivamente: Whole 39%, 96%, 40%, 96%, Turret 32%, 98%, 49%, 96% e Step 47%, 96%, 46%, 97%.

- A taxa de concordância do diagnóstico citológico emitido pelos revisores foi considerada discreta, entre as três técnicas de revisão rápida, nos dois laboratórios.

5. Referências Bibliográficas

ACOG- American College of Obstetricians and Gynecologists, Cervical Cancer Screening Guideline, 2004 <http://www.acog.org>.

AMARAL, R.G.; ZEFERINO, L.C.; HARDY, E.; WESTIN, M.C.A.; MARTINEZ, E.Z.; MONTEMOR, E.B.L. Quality assurance of cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. ***Acta Cytol***, 2004 (*in press*).

APGAR, B.S.; BROTZMAN, G. HPV testing in the evaluation of the minimally abnormal Papanicolaou smear. ***Am Fam Physician***, 59:2794-801, 1999.

HARBIN, M.; SCHENCK, U.; ELLISON, E.; HANSELAAR, A. Metaanalysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of Pap smears, ***Am Cancer Society***, 99:9-16. 2003.

ASC. AMERICAN SOCIETY OF CYTOPATHOLOGY- Cervical Cytology Practice Guidelines. ***Acta Cytol***, 45:201-6, 2001.

ATTWOOD, M.E.; WOODMAN, C.B.J.; LUESLEY, D.; JORDAN, J.A. Previous cytology in patients with invasive carcinoma of the cervix, **Acta Cytol**, 29:108-10, 1985.

BAKER, A.; MELCHER, D. Rapid cervical cytology screening, **Cytopathol**, 2:299-301, 1991.

BAKER, A.; MELCHER, D.; SMITH, R. Role of re-screening of cervical smears in internal quality control. **J Clin Pathol**, 48:1002-4, 1995.

BAKER, J.J. Conventional and liquid-based cervicovaginal cytology: A comparison study with clinical and histologic follow-up. **Diagn Cytopathol**, 27:185-8, 2002.

BERGERON, C.; MASSEROLI, M.; GHEZI, A.; LEMARIE, A.; MANGO, L.; KOSS, L.G. Quality control of cervical cytology in high-risk women. PAPNET system compared with manual rescreening. **Acta Cytol**, 44:151-7, 2000.

BOSCH, M.M.C.; RIETVELD, S.P.E.M.; BOON, M.E. Characteristics of false negative smears. **Acta Cytol**, 36:711-6, 1992.

BROOKE, D.; DUDDING, N.; SUTTON, J. Rapid (partial) pre-screening of cervical smears: the quality control method of choice? **Cytopathol**, 13:191-9, 2002.

BUNTINX, F.; BROUWERS, M. Relation between sampling device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomized and quasi-randomized studies. **Br Med J**, 313:1285-90, 1996.

CDC. CENTER FOR DISEASE CONTROL. Regulations for Implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: A Summary, **MMWR** 1992. 17p.

CRONJÉ, H.S. Screening for cervical cancer in developing countries. *Int J Gynecol Obstet*, 84:101-8, 2004.

DUDDING, N. Rapid Rescreen: A Viable Alternative to 1:10? *Diag Cytopathol*, 24:219-21, 2001.

DUDDING, N.; HEWER, E.M.; LANCUCKI, L.; RICE, S. Rapid Screening: a comparative study. *Cytopathol*, 12:235-48, 2001.

FARAKER, C.A. Partial rescreening of all negative smears: an improved method of quality assurance in laboratories undertaking cervical screening. *Cytopathol*, 4:47-50, 1993.

FARAKER, C. A.; BOXER, M. E. Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. *J C Pathol*, 49:587-91, 1996.

FARAKER, C. A. Invited commentary- Rapid review: current practice. *Cytopathol*, 12:249-50, 2001.

FARRELL, D.J.; BILKHU, S.; GIBSON, L.M.; CUMMINGS, L.; WADEHRA, V. Rapid Screening of Cervical Smears as a Method of Internal Quality Control, For how long should we rescreen? *Acta Cytol*, 41:251-60, 1997.

FELIX, C.J.; AMEZCUA, C. In vitro adjuncts to the Pap smear. **Obstet Gynecol Clin N Am**, 29:685-99, 2002.

HAKAMA, M.; HRISTOVA, L. Effect of screening in the Nordic cancer control up to the year 2017. **Acta Oncol**, 36:119-28, 1997.

HALFORD, J.A.; WHIGHT, R.G.; DITCHMEN, E.J. Quality assurance in cervical cytology screening: comparison of rapid rescreening and the PAPNET testing system. **Acta Cytol**, 41:79-81, 1997.

HERBERT, A.; JOHNSON, J. Personal view. Is it reality or an illusion that liquid-based cytology is better than conventional cervical smears? **Cytopathol**, 12:382-9, 2001.

HUTCHINSON, M.L. Assessing the Costs and Benefits of Alternative Rescreening Strategies. **Acta Cytol**, 40:4-8, 1996.

INCA. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Disponível em http://www.inca.gov.br/estimativas/2003/index.asp?link=mapa_neoplasia.asp acessado em 24/04/2004.

JARMULOWICZ, M.R.; JENKINS, D.; BARTON, S.E. Cytological status and lesion size: a further dimension in cervical intraepithelial neoplasia. **Br J Obstet Gynecol**, 96:1061-6, 1989.

- JOHNSON, S.J.; HAIR, T.; GIBSON, L.; RIDLEY, B.; WADEHRA, V. An assessment of partial re-screening as an internal quality control method for cervical smears. **Cytopathol**, 6:376-87, 1995.
- JORDAN, S.W. Great expectations: cytology provisions of CLIA 88 and role of professional societies. **Cytopathol Ann**, 4:253-7, 1992.
- KOSS, L.G. The Papanicolaou test for Cervical Cancer Detection, A Triumph and a Tragedy. **Jama**, 261:737-43, 1989.
- LEMAY, C.; MEISELS, A. 100% rapid (partial) rescreening for quality assurance. **Acta Cytol**, 43:86-8, 1999.
- LUZZATTO, R.; PORTUGAL, J.L.; SILVA, R.; BRUKER, N.; GRAUDENZ, M.; RECKTENVALD, M. et al. Contribuição da escova endocervical para a acuidade do teste de Papanicolaou: estudo em 26.519 pacientes. **Rev AMRIGS**, 37:3-6, 1993.
- MCCORD, M.L.; STOVALL, T.G.; MERIC, J.L.; SUMMITT, R.L.J.; COLEMAN, A.S. Cervical cytology: a randomized comparison of four sampling methods. **Am J Obstet Gynecol**, 166:1772-9, 1993.
- MELAMED, M.R.; FLEHINGER, B.J. Reevaluation of Quality Assurance in the Cytology Laboratory. **Acta Cytol**, 36:461-5, 1992.
- MELAMED, M.R. Rescreening for Quality Control in Cytology. **Acta Cytol**, 40:12-3, 1996.

- MICHALAS, S.P. The Pap test: George N. Papanicolaou (1883-1962) A screening test for the prevention of cancer of uterine cervix. ***Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio***, 90:135-8, 2000.
- MILLER, A.B.; NAZEER, S.; FONN, S.; BRANDUP-LUKANOW, A.; REHMAN, R.; CRONJÉ, H. et al. Report on consensus conference on cervical cancer screening and management. ***Int J Cancer***, 86:440-7, 2000.
- MITCHELL, H.; MEDLEY, G.; DRAKE, M. Quality control measures for cervical cytology laboratories. ***Acta Cytol***, 32:288-92, 1988.
- MITCHELL, H.; MEDLEY, G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnosis. ***Cytopathol***, 6:368-75, 1995.
- MODY, D.R.; DAVEY, D.D.; BRANCA, M.; RAAB, S.S.; SCHENCK, U.G.; STANLEY, M.W et al. Quality Assurance and Risk Reduction Guidelines. ***Acta Cytol***, 44:496-507, 2000.
- MORIN, C.; BAIRATI, I.; BOUCHARD, C.; FORTIER, M.; ROY, M.; MOORE, L. et al. Cytology predictors of cervical intraepithelial neoplasia in women with ASCUS pap smear. ,***Acta Cytol***, 44:576-86, 2000.
- MOSELEY, R.P.; PAGET, S. Liquid-based cytology: is this the way forward for cervical screening? ***Cytopathol***, 13:71-82, 2002.

PARKIN, D.M.; PISANI, P.; FERLAY, J. Estimates of worldwide incidence from 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 80:827-41, 1999.

PARKIN, D.M.; BRAY, F.; FERLAY, J.; PISANI, P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*, 94:153-6, 2001.

PISANI, P.; PARKIN, D.M.; BRAY, F.; FERLAY, J. Estimates of worldwide mortality from 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 83:18-29, 1999.

PLESSIS, J.M.D.; SCHAETZING, A.E.; WRANTZ, P.A.B.; LOUW, M. Aylesbury and cervitula spatulas. A comparative study to assess the adequacy of cervical smears. *Acta Cytol*, 45:675-8, 2001.

RENSHAW, A.A.; BELLEROSE, B.; DINISCO, S.A.; MINTER, .LJ.; LEE, K.R. False Negative Rate of Cervical Cytology Smear Screening as Determined by Rapid Rescreening. *Acta Cytol*, 43:344-50, 1999.

RENSHAW, A.A. Rescreening in cervical cytology for quality control. When bad data is worse than no data or what works, what doesn't t, and why. *Clin Lab Med*, 23:695-708, 2003.

REUTER, B.; SCHENCK, U. Investigation of the visual cytoscreening of conventional gynecologic smears. *Anal Quant Cytol Histol*, 8:210-8, 1986.

ROSENTHAL, D.L.; ACOSTA, D.; PETERS, R.K. Computer-assisted rescreening of clinically important false negative cervical smears using the PAPNET testing system. *Acta Cytol*, 40:120-6, 1996.

ROWE, L.R.; MARSHALL, C.J.; BENTZ, S.J. One hundred percent thorough quality control rescreening of liquid-based monolayers in cervicovaginal cytopathology. **Cancer Cytopathol**, 96:325-9, 2002.

SASLOW, D.; RUNOWICZ, C.D.; SOLOMON, D.; MOSCICKI, A.B.; SMITH, R.A.; EYRE, H.J. et al. American cancer society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. **CA Cancer J Clin**, 52:342-62, 2002.

SAVILLE, M.; MITCHELL, H. Randomized controlled trial evaluating rapid pre-screen of cervical cytology specimens. **Cytopathol**, 15:12-7, 2004.

SHIRATA, N.K.; PEREIRA, S.M.M.; CAVALIERE, M.J.; LONGATTO, F.A.; UTAGAWA, M.L. et al. Celularidade dos esfregaços cervicovaginais: importância em programas de garantia de qualidade em citopatologia. **J Bras Ginec**, 108:63-6, 1998.

SMITH, J.; NICHOLAS, D.; BOYD, K.; DEACON-SMITH, R. Rapid pre-screening: a validated quality assurance measure in cervical cytology. **Cytopathol**, 14:275-80, 2003.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. **The Bethesda System for reporting cervical cytology: definitions, criteria and explanatory notes**. 2ed., New York: Springer-Verlag; 2004. p. 1-190.

SYRJANEN, K.J.; SYRJANEN, S.M. **Papillomavirus infection in human pathology**. Chichester: John Wiley & Sons, Inc; 2000. 603p.

TABBARA, S.O.; SIDAWY, M.D. Evaluation of the 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. **Diag Cytopathol**, 14:84-6, 1996.

WANG, N.; EMANCIPATOR, S.N.; ROSE, P.; RODRIGUES, M.;ABDUL-KARIM, F.W. Histologic follow-up of atypical endocervical cells. Liquid-based, thin-layer preparation vs. conventional Pap smear. **Acta Cytol**, 46:453-7, 2002.

WRIGHT, R.G.; HALFORD, J.A.;DITCHMEN, E.J. Detection of False-negative Papanicolaou smears by rapid rescreening in a large routine cervical cytology laboratory. **Pathol**, 31:379-81, 1999.

ZEFERINO, L.C.; CATHARINO, J.M.R.; ARAÚJO, M.A.S.; SILVA, A.C.B.; VEDOATO, S.R.; TAMBASCIA, J.K. et al. Desempenho das amostras do canal endocervical e do fundo de saco no diagnóstico da neoplasia do colo uterino. **Rev Bras Ginecol Obstet**, 22:129-34, 2000.

6. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Ficha de coleta de dados

Grupo:
Revisor :

Lâminas:
Técnica :

Nº PESQUISA	TURRET	Nº PESQUISA	TURRET	Nº PESQUISA	TURRET
1		31		61	
2		32		62	
3		33		63	
4		34		64	
5		35		65	
6		36		66	
7		37		67	
8		38		68	
9		39		69	
10		40		70	
11		41		71	
12		42		72	
13		43		73	
14		44		74	
15		45		75	
16		46		76	
17		47		77	
18		48		78	
19		49		79	
20		50		80	
21		51		81	
22		52		82	
23		53		83	
24		54		84	
25		55		85	
26		56		86	
27		57		87	
28		58		88	
29		59		89	
30		60		90	

7.2. Anexo 2 - Tabelas

Tabela 6 - Frequência de diagnósticos citológicos detectados pela técnica de revisão rápida Whole/ Lab. A

Padrão-ouro	Whole – Lab A				
	Negativo		Suspeito		Total
	n	%	n	%	n
Negativos	838	92	70	8	908
LSIL	3	27	8	73	11
HSIL	0	0	8	100	8
AGC	4	100	0	0	4
ASC-US	24	71	10	29	34
ASC-H	0	0	1	100	1
Total	869	90	97	10	966

Tabela 7 - Frequência de diagnósticos citológicos detectados pela técnica de revisão rápida Turret / Lab. A

Padrão-ouro	Turret – Lab. A				
	Negativo		Suspeito		Total
	n	%	n	%	n
Negativos	854	95	47	5	901
LSIL	4	36	7	64	11
HSIL	0	0	8	100	8
AGC	3	100	0	0	3
ASC-US	23	67	11	32	34
ASC-H	0	0	1	100	1
Total	884	92	74	8	958

Tabela 8 - Frequência de diagnósticos citológicos detectados pela técnica de revisão rápida Step / Lab. A

Padrão-ouro	Step – Lab. A				
	Negativo		Suspeito		Total
	n	%	n	%	n
Negativos	843	94	51	6	894
LSIL	5	45	6	54	11
HSIL	0	0	8	100	8
AGC	0	0	4	100	4
ASC-US	23	70	10	30	33
ASC-H	0	0	1	100	1
Total	871	92	80	8	951

Tabela 9 - Frequência de diagnósticos citológicos detectados pela técnica de revisão rápida Whole / Lab. B

Whole – Lab. B					
Padrão-ouro	Negativo		Suspeito		Total
	n	%	n	%	n
Negativos	874	96	33	4	907
LSIL	7	64	4	36	11
HSIL	1	12	7	87	8
AGC	2	50	2	50	4
ASC-US	25	76	8	24	33
ASC-H	0	0	1	100	1
Total	909	94	55	6	964

Tabela 10 - Frequência de diagnósticos citológicos detectados pela técnica de revisão rápida Turret / Lab. B

Turret – Lab. B					
Padrão-ouro	Negativo		Suspeito		Total
	n	%	n	%	n
Negativos	883	98	19	2	902
LSIL	6	54	5	45	11
HSIL	0	0	8	100	8
AGC	4	100	0	0	4
ASC-US	29	88	4	12	33
ASC-H	0	0	1	100	1
Total	922	96	37	4	959

Tabela 11 - Frequência de diagnósticos citológicos detectados pela técnica de revisão rápida Step / Lab. B

Step – Lab. B					
Padrão-ouro	Negativo		Suspeito		Total
	n	%	n	%	n
Negativos	871	96	32	3	903
LSIL	5	45	6	54	11
HSIL	1	12	7	87	8
AGC	2	50	2	50	4
ASC-US	22	67	11	33	33
ASC-H	0	0	1	100	1
Total	901	94	59	6	960