

CARLOS ANDRÉ SCHELER DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS
DA LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO
GRAU DO COLO DO ÚTERO FRENTE À CONDUTA
EXPECTANTE PRECONIZADA**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

**UNICAMP
2008**

CARLOS ANDRÉ SCHELER DE SOUZA

**AVALIAÇÃO DOS PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS
DA LESÃO INTRA-EPITELIAL ESCAMOSA DE BAIXO
GRAU DO COLO DO ÚTERO FRENTE À CONDUTA
EXPECTANTE PRECONIZADA**

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
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

**UNICAMP
2008**

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

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

So89a	Souza, Carlos André Scheler de Avaliação dos procedimentos diagnósticos da lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau do colo do útero frente à conduta expectante preconizada / Carlos André Scheler de Souza. Campinas, SP: [s.n.], 2008. Orientador: Luiz Carlos Zeferino Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. 1. Colposcopia. 2. Citopatologia. 3. Neoplasia intra- epitelial cervical. I. Zeferino, Luiz Carlos. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.
-------	---

Título em inglês: Evaluation of diagnostic procedures of low-grade squamous intraepithelial lesion related to recommended conservative management

Keywords:

- Colposcopy
- Cytopathology
- Cervical intraepithelial neoplasia

Titulação: Mestre em Tocoginecologia
Área de concentração: Tocoginecologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino
Profa. Dra. Maria Salete Costa Gurgel
Prof. Dr. Júlio César Narciso Gomes

Data da defesa: 26 – 08 – 2008

Diagramação e arte final: Assessoria Técnica do CAISM (ASTEC)

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: CARLOS ANDRÉ SCHELER DE SOUZA

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: 26/08/2008

200824882

Dedico este trabalho...

*...à Michelle, adorada esposa,
que após inspirar meu ingresso no mundo da pesquisa e,
dedicada, continuou me apoiando até a conclusão deste trabalho.*

*...à filhinha Isadora,
que nos encheu de alegria com seu sorriso e sua manha.*

*...aos meus pais, Magalhães e Doneide,
que foram alicerces firmes que fundamentaram
todo o longo caminho de minha vida acadêmica.*

Agradecimentos

Agradeço...

... ao Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, pela competência e paciência em me orientar nesta dissertação.

... ao Prof. Dr. Gustavo Antônio de Souza e à Profa. Dra. Sophie Françoise Derchain pelas oportunas sugestões e relevantes correções na fase de qualificação desta dissertação.

... aos médicos colposcopistas que atenderam com dedicação aos ambulatórios de NIC 1 e da Policlínica: Dra. Maria Gabriela d’Otaviano, Dra. Joana Fróes Bragança Bastos, Dra. Renata Gontijo, Dra. Samara Messias da Silva, Prof. Dr. Luís Otávio Zanatta Sarian, Dra. Sylvia Bergo e Dr. Marcos Traue.

...às médicas patologistas Profa. Dra. Liliana Lucci e Dra. Maria Cristina Westin, pela competência apresentada na avaliação dos exames histológicos e citológicos analisados nesta dissertação.

...à Érika Simone Lopes e Maria Amélia Miquelutti, que, juntamente com Michelle, ajudaram a organizar os ambulatórios e os estudos envolvidos, incluindo este.

...à Enfermagem do Ambulatório de NIC 1, pelo auxílio diligente prestado no atendimento às pacientes.

...à Sirlei Siani Moraes, bioestatística, pelas análises estatísticas dos dados.

...à Margarete Donadon, secretária da pós-graduação, por viabilizar em muitos aspectos a conclusão desta dissertação de mestrado.

...à ASTEC, pela editoração deste trabalho.

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas.....	vii
Resumo.....	viii
Summary.....	x
1. Introdução.....	12
1.1. Rastreamento populacional das lesões precursoras.....	13
1.2. Métodos diagnósticos	14
1.3. História natural das lesões precursoras	15
1.4. Manejo das lesões intra-epiteliais de baixo grau (LIE-BG)	16
1.5. Problemas na avaliação inicial e no seguimento da mulher com LIE-BG	17
2. Objetivos.....	20
2.1. Objetivo geral	20
2.2. Objetivos específicos	20
3. Publicações	21
3.1. Artigo 1	22
3.2. Artigo 2.....	42
4. Discussão	56
5. Conclusões	59
6. Referências Bibliográficas	60

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

- ASC-US** – *atypical squamous cells of undetermined significance* (células atípicas escamosas de significado indeterminado)
- CGB** – *colposcopy-guided biopsy*
- CIN** – *cervical intraepithelial neoplasia* (neoplasia intra-epitelial cervical)
- CO** – Citologia Oncológica
- HPV** – *human-papiloma virus* (vírus papiloma humano)
- LIE-AG** – lesão intra-epitelial escamosa de alto grau
- LIE-BG** – lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau
- LLETZ** – *large loop electroexcision of transition zone*
- NIC** – neoplasia intra-epitelial cervical
- PCR** – *polymerase chain reaction* (reação em cadeia de polimerase)
- TTCA** – teste de tendência de Cochrane-Armitage
- UNICAMP** – Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Atualmente, o manejo preconizado para a neoplasia intra-epitelial cervical grau 1 (NIC1) é expectante. No entanto, a biópsia colpodirigida com este resultado nem sempre representa a totalidade da lesão presente na avaliação inicial, momento em que será decidida a conduta, pois os métodos propedêuticos utilizados rotineiramente podem deixar de diagnosticar lesões de maior grau. A probabilidade de falhas nesta avaliação pode estar relacionada à idade, tabagismo ou achados colposcópicos. **Objetivo:** Avaliar fatores associados a possíveis falhas da biópsia colpodirigida em mulheres portadoras de LIE-BG no rastreamento do colo do útero. **Sujeitos e Métodos:** este estudo envolveu mulheres referenciadas em um ambulatório no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas, de janeiro de 2003 a março de 2006, sendo desenvolvidos dois trabalhos. O primeiro analisou o diagnóstico histológico inicial por grupo etário de mulheres com citologia oncológica de rastreamento mostrando lesão intra-epitelial de baixo grau. O segundo analisou a prevalência de NIC 2 ou lesões mais graves em mulheres submetidas à cone do colo uterino, com diagnóstico histológico prévio de NIC 1 obtido por biópsia dirigida por colposcopia. **Resultados:** Foram analisadas 825 mulheres no primeiro

artigo. Destas, 10% (82) apresentaram resultado histológico do tipo NIC 2 ou de maior gravidade, mas a frequência deste resultado não variou com o aumento da idade. Outras 256 (31%) não foram submetidas à biópsia por não apresentarem lesão suspeita, sendo que a frequência destas mulheres tendeu a aumentar com a idade. No segundo artigo, a prevalência de 19% de resultados NIC 2 ou de maior gravidade foi obtida na análise histológica do cone de colo uterino. No entanto, este achado não se associou com idade, hábito de fumar ou tamanho da lesão colposcópica. **Conclusão:** A maioria das mulheres com LIE-BG não apresentou lesões mais graves do que NIC 1 na avaliação inicial, embora tenha existido uma prevalência relevante de resultados histológicos NIC 2 e NIC 3, considerando-se os dois estudos realizados. Esta prevalência não foi maior nas mulheres com idade mais avançada, podendo a conduta expectante ser adotada neste grupo etário. Também não houve associação entre hábito de fumar, achados colposcópicos e presença de NIC 2 ou NIC 3 em mulheres com biópsia prévia indicando NIC 1. Assim, o principal fato a ser considerado para a adoção da conduta expectante é a garantia de que haverá adesão ao seguimento. Caso contrário, recomenda-se encaminhar imediatamente para avaliação colposcópica.

Summary

Currently, the recommended management for cervical intraepithelial neoplasia grade 1 (CIN 1) is conservative. However, the histological diagnosis defined by colposcopy-guided biopsy could not represent all the lesions that exist at the time of initial evaluation, because the usual diagnostic methods would not detect higher-grade lesions. Age, smoking and colposcopic findings could be related to fails of this initial evaluation. **Objectives:** to evaluate associated factors to failures on diagnoses defined by colposcopy-guided biopsy in women with low-grade squamous lesions (LSIL). **Subjects and Methods:** this study analyzed 825 women evaluated from January 2003 to March 2006 in the State University of Campinas (UNICAMP), Brazil. As result, two papers were made. The first analyzed the histological diagnosis of women with LSIL by age. The second analyzed the prevalence of CIN2 or more severe lesion at the LEEP in women previously diagnosed as CIN 1 by colposcopy-guided biopsy. **Results:** In the first paper, 10% of the women had CIN 2 or more severe lesion, but this result had not associated with age. In the other paper, a 19% prevalence of CIN 2 was found at the histological analysis of the LEEP. However, this finding did not had associated with age, smoking or colposcopic findings. **Conclusion:** The majority

of the analyzed women with LSIL did not have higher-grade lesion at initial evaluation, yet the prevalence of CIN 2 or CIN 3 was relevant. This prevalence had not increased with age. Either, there was not association between smoking, colposcopic findings and CIN 2 or CIN 3 diagnosis in women with CIN 1 previously diagnosed. So, the most important fact to be considered for adoption of conservative management is to guarantee adherence for follow-up. If this is not possible, reference to colposcopy is recommended.

1. Introdução

O câncer de colo uterino é a segunda neoplasia maligna mais freqüente no mundo entre as mulheres, estimando-se 493.000 casos novos e 274.000 mortes a cada ano, sendo que as maiores taxas de incidência ocorrem em países em desenvolvimento, como África, sul e sudeste da Ásia e América Latina (Parkins *et al*, 2005). No Brasil, a incidência oficial é de 18.680 novos casos anuais (INCA, 2008). Estes dados epidemiológicos demonstram o impacto na saúde pública, em nível mundial, de uma doença que pode ser prevenida e que é atualmente incomum em países desenvolvidos devido à adoção de programas com alta cobertura populacional para detecção de lesões pré-invasoras e garantia de tratamento efetivo (Gustafsson *et al*, 1997; National Cancer Institute, 2002).

Sabe-se que o câncer de colo uterino se desenvolve a partir de lesões precursoras causadas por um vírus transmitido principalmente por via sexual, o papiloma vírus humano (HPV) (Yokohama *et al*, 2003; Moscicki *et al*, 2004). Em 1953, Reagan atribuiu a esse tipo de lesão a denominação de displasia cervical, classificada conforme a gravidade (leve, moderada ou grave), adotada oficialmente

em 1973 pela OMS. Posteriormente, foi proposta a substituição do termo displasia por neoplasia intra-epitelial cervical (NIC): a displasia leve foi denominada NIC 1, a moderada NIC 2 e a grave, juntamente com o carcinoma *in situ*, NIC 3 (Richart, 1973).

1.1. Rastreamento populacional das lesões precursoras

A detecção e o tratamento adequado destas lesões pré-invasoras é a base da prevenção do câncer de colo, que é factível devido à avaliação citológica de esfregaços cérvico-vaginais pela técnica desenvolvida por Papanicolaou e Traut em 1943, também chamada de Citologia Oncológica (CO). Este exame apresenta sensibilidade de cerca de 70% (30% a 87%) e especificidade por volta de 81% (9% a 100%). Estes dados são muito variáveis conforme a região e população estudada (Gustafsson e Adami, 1990; SOOST *et al*, 1991; Nanda *et al*, 2000). Atualmente, a nomenclatura adotada para classificar os achados na CO é denominada de Sistema de Bethesda, definida em consenso promovido pelo National Cancer Institute em 1988 e revisada em 1991 e 2001 (National Cancer Institute Workshop, 1989; Solomon *et al*, 2002).

Outros procedimentos para rastreamento populacional também podem ser utilizados. Os métodos de detecção visual, com aplicação de ácido acético ou solução de Lugol, são apresentados como opção para países em desenvolvimento por causa de seu baixo custo, com bons resultados. Já os testes para detecção do HPV, como a Captura de Híbridos tipo II, também podem ser utilizados no

rastreamento populacional. Em estudo clínico aleatorizado recente, as mulheres avaliadas com teste de HPV associado à citologia tiveram sensibilidade 60% superior à do grupo submetido apenas à citologia (RONCO *et al*, 2008). No entanto, a utilização rotineira destes testes em programas de rastreamento ainda é limitada a alguns países desenvolvidos, por motivos econômicos.

1.2. Métodos diagnósticos

O diagnóstico das neoplasias intra-epiteliais cervicais deve ser baseado no exame histológico, pois a CO é apenas presuntiva. Como exemplo, sabe-se que de 9% a 16% das CO que sugerem lesão de baixo grau têm diagnóstico histológico de NIC 2 ou mais grave (Guido *et al*, 2003).

A colposcopia foi descrita por Hinselman, na Alemanha, em 1925, com o propósito de rastreamento do câncer do colo uterino, mas foi somente utilizada com êxito a partir da década de 1960, quando se tornou um exame propedêutico importante, permitindo a visualização detalhada do colo uterino e da vagina, identificando potenciais lesões relacionadas ao HPV e às NIC e possibilitando o direcionamento preciso de biópsias nas áreas mais suspeitas. A técnica do exame consiste na visualização do colo uterino e vagina, utilizando-se lentes de aumento e aplicação de soluções de ácido acético e iodo (Lugol). Atualmente, a descrição dos achados do exame obedece à nomenclatura definida pela Federação Internacional de Colposcopia e Patologia Cervical (Walker *et al*, 2003).

Também já foi proposta a realização de biópsias aleatórias como método complementar à biópsia dirigida por colposcopia, com a finalidade de aumentar a sensibilidade deste método (Pretorius *et al*, 2004). Outro método propedêutico é a curetagem de canal cervical, recomendada quando a colposcopia é considerada insatisfatória, ou seja, a zona de transformação do epitélio cervical não é totalmente visível.

Os procedimentos excisionais do colo uterino, como o cone a bisturi frio ou com alça diatérmica, podem ser indicados com o objetivo tanto de diagnóstico quanto de tratamento (American Cancer Society, 2002; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 2006).

1.3. História natural das lesões precursoras

A progressão das lesões precursoras de câncer de colo uterino para a fase invasora geralmente é lenta, durando muitos anos (Holowaty *et al*, 1999). Isoladamente, a presença de infecção por HPV de tipo oncogênico é o principal fator de risco para o desenvolvimento de NIC, e sua carga viral e tempo de persistência estão relacionados com a gravidade da lesão (Moscicki *et al*, 2004; Arora *et al*, 2005; Wynn e Jones, 2005).

Diversos estudos sobre a história natural das NIC têm demonstrado taxa de regressão nos casos de NIC 1 em até 80% dos casos, e progressão para NIC 3 ou carcinoma *in situ* em até 10% dos casos, em intervalos variando de 24 a 60 meses. Nos casos de NIC 2, a probabilidade de regressão é menor (até

53%) e a progressão para NIC 3 ou carcinoma *in situ* chega a 32% em 60 meses (Nasiel *et al*, 1986; Nash *et al*, 1987; Syrianen *et al*, 1992; Holowaty *et al*, 1999; Moscicki *et al*, 2004). Em outro estudo retrospectivo que inclui mulheres com diagnóstico de NIC 3 atendidas de 1955 a 1976, mas tratadas inadequadamente, cerca de 15% evoluíram para câncer do colo uterino dentro de cinco anos após o diagnóstico, sendo que este número se eleva para 30% quando o período de seguimento é de 30 anos (McCredie *et al*, 2008). A NIC 3 é considerada atualmente a verdadeira lesão precursora do câncer do colo uterino.

1.4. Manejo das lesões intra-epiteliais de baixo grau (LIE-BG)

Embora tenham sido fundamentais para a diminuição da incidência do câncer do colo uterino, os programas de rastreamento tiveram também outras conseqüências. Digno de nota para ilustrar este fato é o estudo conduzido por Raffle *et al*, que avaliou a CO de aproximadamente 350.000 mulheres na Inglaterra desde 1976. Este autor estimou que para cada 1000 mulheres seguidas citologicamente por 35 anos existiriam 150 exames alterados, 54 diagnósticos histológicos alterados, oito evoluiriam para câncer de colo uterino e apenas uma paciente morreria por causa desta neoplasia maligna.

Assim, levantou-se a hipótese de que em conseqüência ao grande número de exames de rastreamento anormais em mulheres que nunca iriam desenvolver câncer, poderia haver um aumento no número de intervenções cirúrgicas desnecessárias no colo uterino, com efeitos potencialmente prejudiciais à fertilidade

(National Cancer Institute, 2006). Para evitar tais conseqüências nestas mulheres, portadoras de lesões como a NIC 1 (e sua equivalente citológica, a LIE-BG), foram propostas condutas menos agressivas. Algumas instituições internacionais recomendam para a abordagem da LIE-BG o seguimento semestral, que consiste na repetição do exame citológico (Reino Unido, 2003; Brasil, 2006) ou da associação com a colposcopia e biópsia imediata (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 2006).

1.5. Problemas na avaliação inicial e no seguimento da mulher com LIE-BG

Com o que foi exposto até o momento, é possível vislumbrar os benefícios que a adoção da conduta expectante proporcionaria à mulher com LIE-BG. No entanto, é necessário lembrar que a adoção desta conduta se fundamenta na presunção de um diagnóstico histológico de NIC 1 ou, alternativamente, alterações inflamatórias ou reparativas do colo uterino. Caso contrário, estariam indicados os métodos cirúrgicos ou ablativos (Reino Unido, 2003; ASCCP 2006; Brasil, 2006).

Assim, poderia ser identificada uma preocupação em relação ao diagnóstico histológico de NIC 1, pois a biópsia, mesmo dirigida para as áreas mais suspeitas pela colposcopia, é uma amostra pequena que sofre influência de diversos fatores, como habilidade do colposcopista e variabilidade interobservador dos diagnósticos histológicos (Massad *et al*, 1996; Stoler e Schiffman, 2001). Por outro lado, idade mais avançada da mulher e outros fatores externos ao exame podem também influenciar a probabilidade de erro diagnóstico (Boonlikit *et al*, 2006). Alguns autores

compararam a impressão diagnóstica da colposcopia com os resultados histológicos da biópsia e do cone, considerando-se as NIC em geral, e encontraram concordância pouco satisfatória (Baldauf *et al*, 1997) e prevalência alta de lesões não detectadas (Pretorius *et al*, 2004). Desta forma, não se sabe com qual eficiência a biópsia dirigida por colposcopia com resultado NIC 1 excluiria outras lesões coexistentes (Elit, 2004).

Ainda, a NIC 1 é uma lesão cuja prevalência é maior em mulheres jovens, inversamente ao que ocorre com a NIC 3, a lesão precursora mais próxima do câncer cervical. Esta lesão ocorre mais freqüentemente em mulheres de grupos etários mais avançados, sendo que sua prevalência alcança o ápice por volta dos 40 anos de idade em países desenvolvidos (Sadeghi *et al*, 1988; Gustafsson e Adami, 1990) e 55 anos de idade em países em desenvolvimento (D'Ottaviano-Morelli *et al*, 2004). Isto sugere que as mulheres que apresentam citologia cervical positiva, mesmo indicativas de LIE-BG, poderiam estar sujeitas a um risco maior de portar NIC 2 ou NIC 3.

Baseados nestes fatos, pode-se formular a hipótese de que, em alguns casos, a proposta terapêutica fundamentada nos métodos diagnósticos utilizados no dia-a-dia do médico ginecologista/colposcopista poderia ser equivocada, mesmo nos casos de LIE-BG. Embora se possa argumentar que o seguimento colposcópico-citológico detectaria posteriormente lesões de maior grau não diagnosticadas na avaliação inicial, há que se considerar que nem todas as mulheres aderem satisfatoriamente a esta conduta. Em 2001, um estudo envolvendo 125 mulheres com LIE-BG, que seriam reavaliadas a cada 4 meses,

mostrou que 83% das mulheres compareceram à primeira consulta de seguimento, mas apenas 60% compareceram à segunda consulta (Hartz e Fenaughty, 2001). Em outro estudo - uma revisão sistemática e metanálise – publicado em 2007, a adesão tendeu a diminuir com o tempo de seguimento, sendo esta diminuição significativa após 24 meses do diagnóstico citológico alterado (Kyrgiou *et al*, 2007).

Desta forma, torna-se necessário o conhecimento do quanto a biópsia colpodirigida, utilizada rotineiramente para diagnóstico de lesões precursoras do câncer de colo uterino, deixa de diagnosticar lesões de maior gravidade, como NIC 2, NIC 3 ou câncer, em mulheres com LIE-BG.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Avaliar fatores associados a possíveis falhas dos métodos diagnósticos adotados para as mulheres portadoras de LIE-BG no rastreamento do colo do útero que poderiam limitar a adoção da conduta expectante recomendada para este diagnóstico.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar a prevalência de neoplasia intra-epitelial cervical de alto e baixo graus, de acordo com a idade, em mulheres referenciadas por lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau na citologia oncológica.
- Avaliar a associação entre idade e tabagismo com a presença de NIC 2 ou lesão mais grave, diagnosticada por LLETZ em mulheres com NIC 1 diagnosticada previamente por biópsia dirigida pela colposcopia.

3. Publicações

Artigo 1 – Prevalência de neoplasia intra-epitelial cervical de acordo com a idade em mulheres referenciadas por lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau.

Artigo 2 – Factors associated with the coexistence of lesions diagnosed as CIN 2 or worse in women with a previous histological diagnosis of CIN 1.

3.1. Artigo 1

--- Em **ter, 12/8/08**, **Carlos André Scheler de Souza** <scheler@ig.com.br> escreveu:

De: Carlos André Scheler de Souza <scheler@ig.com.br>

Assunto: Fwd: Artigo Submetido SGP/ RAMB

Para: discacciatimg@yahoo.com.br

Data: Terça-feira, 12 de Agosto de 2008, 12:17

----- Forwarded message -----

From: **sgp@ramb.org.br** <sgp@ramb.org.br>

Date: 31/07/2008 13:38

Subject: Artigo Submetido SGP/ RAMB

To: scheler@ig.com.br

Revista da Associação Médica Brasileira
ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA
Rua São Carlos do Pinhal, 324 CEP: 01333-903 - Caixa Postal:
8904 - São Paulo SP - Brasil
Tel.: (11) 3178-6800 - Email: ramb@amb.org.br

São Paulo, quinta-feira, 31 de julho de 2008

Ilmo(a) Sr.(a)

Prof(a), Dr(a) Carlos André Scheler de Souza

Referente ao código de fluxo: 644

Classificação: Artigos Originais

Informamos que recebemos o manuscrito Prevalência de neoplasia intra-epitelial cervical de acordo com a idade em mulheres referenciadas por lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau citológica será enviado para apreciação dos revisores para possível publicação/participação na(o) Revista da Associação Médica Brasileira. Por favor, para qualquer comunicação futura sobre o referido manuscrito cite o número de referência apresentado acima.

Obrigado por submeter seu trabalho a(o) Revista da Associação Médica Brasileira.

Atenciosamente,

Bruno Caramelli

Editor

Prevalência de neoplasia intra-epitelial cervical de acordo com a idade em mulheres referenciadas por lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau citológica

Prevalence of Cervical Intraepithelial Neoplasia according to age in women referred for evaluation of Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions

Dr. Carlos André Scheler de Souza, médico ginecologista, Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Dra. Maria Gabriela d'Otaviano, médica ginecologista, Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Dra. Samara Messias da Silva, médica ginecologista, Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Michelle Garcia Discacciati de Carvalho, farmacêutica, Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Prof. Dra. Liliana Lucci, médica patologista, Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, médico ginecologista, Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP

Resumo

Introdução: A conduta preconizada atualmente para as mulheres com diagnóstico citológico de lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LIE-BG) expectante. Porém, lesões de maior gravidade poderiam não ser diagnosticadas, principalmente nos grupos de idade em que sua prevalência é maior. **Objetivo:** Determinar a prevalência de neoplasia intra-epitelial cervical de acordo com a idade em mulheres referenciadas por LIE-BG. **Sujeitos e métodos:** Foram selecionadas 825 mulheres portadoras lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau. Estas mulheres foram submetidas a exame colposcópico e biópsia de colo uterino se apresentassem lesão suspeita. A prevalência dos diagnósticos histológicos foi determinada de acordo com os grupos etários através do Teste de Tendência de Cochrane Armitage. **Resultados:** Das mulheres analisadas, 82 (10%) apresentaram NIC2 ou NIC3, 277 (34%) confirmaram NIC1 e 210 (25%) apresentaram resultados não-neoplásicos ao exame histológico. A biópsia não foi realizada em 256 mulheres (31%). A prevalência de NIC 2 e NIC 3 não variou significativamente com a idade. A frequência de mulheres não biopsiadas aumentou com a idade, ao passo que esta frequência diminuiu para as mulheres NIC 1 e biópsia negativa. **Conclusão:** A maioria das mulheres com LIE-BG não apresentam lesões relevantes na avaliação imediata. No entanto, a prevalência de NIC 2 ou NIC 3 detectadas foi relevante, mas não foi maior nas mulheres com idade mais avançada. Assim, o principal fato a ser considerado para a adoção da conduta expectante é a garantia de que haverá adesão ao seguimento, caso contrário recomenda-se encaminhar imediatamente para avaliação colpocópica. **Unitermos:** Neoplasia intra-epitelial cervical. Citopatologia. Colposcopia. Biópsia cervical. Histologia.

Abstract

Introduction: The recommended management of women with cervical low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) is conservative follow-up. However, the initial diagnostic evaluation of these women may not detect the existence of higher-grade lesions non-diagnosed by cytological testing. **Objective:** the purpose of this study was to determine the prevalence of cervical intraepithelial neoplasia according to age in women with LSIL. **Methods:** A total of 825 women with LSIL were included in this study. They were evaluated by colposcopy, and cervical biopsy was performed only if suspect lesions were visible. The histological diagnoses found were analyzed according with the age groups by the Cochran-Armitage Tendency Test. **Results:** CIN 2 or CIN 3 was found in 82 (10%) of the women analyzed in this study. CIN 1 was confirmed in 277 (34%) and non-neoplastic results were found in 210 (25%) women. Biopsies were not performed in 256 women (31%). The prevalence of CIN 2/3 had not changed significantly in each age group. The frequency of non-biopsied women increased in the group of older women, and frequency of CIN 1 and non-neoplastic results decreased with age. **Conclusion:** The prevalence of higher-grade lesions was relevant, and had not changed significantly with age. Therefore, if there is not guarantee that the woman will comply with the follow-up, colposcopy must be performed at the initial evaluation in order of conservative management could be adopted safely in women with LSIL. **Keywords:** Cervical intraepithelial neoplasia. Cytopathology. Colposcopy. Cervical biopsy. Histology.

Introdução

O câncer de colo uterino pode ser prevenido mediante o tratamento de suas lesões precursoras não-malignas, as neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC). Não obstante, ainda é a segunda neoplasia maligna mais freqüente no mundo entre as mulheres, excluindo-se os casos de neoplasias de pele não-melanoma. Oficialmente, a incidência anual no Brasil é de 18.680 casos, enquanto no mundo ocorrem 493.000 casos novos e 274.000 mortes a cada ano².

A NIC é considerada uma lesão induzida pelo Papiloma Vírus Humano (HPV), que pode ser encontrado em até 97% das mulheres com NIC 1, o grau mais leve da neoplasia³. O rastreamento populacional para detecção destas lesões é feito utilizando-se o esfregaço cervical para realização de citologia oncológica (CO), cujo resultado é atualmente padronizado pelo Sistema de Bethesda, revisado em 2001. Nesta classificação, citologias com alterações compatíveis com NIC 1 são chamadas lesões intra-epiteliais escamosas de baixo grau (LIE-BG), enquanto as que encontram células sugestivas do diagnóstico de NIC 2 ou NIC 3 são classificadas como de alto grau (LIE-AG)⁴. Esta classificação apresenta elevada importância na orientação do médico quanto à conduta diagnóstica e terapêutica frente a uma CO alterada.

A LIE-BG tem taxa de regressão espontânea de até 91%⁵, e mesmo quando o diagnóstico histológico de NIC 1 está confirmado as taxas de regressão são semelhantes^{6,7,8,9}. Para estes casos, foram recomendadas condutas menos agressivas, visando diminuir intervenções cirúrgicas desnecessárias e potencialmente prejudiciais à integridade do colo uterino, e, conseqüentemente, à fertilidade. Assim, muitos protocolos internacionais preconizam que as mulheres que

apresentam LIE-BG devem apenas realizar seguimento, seja associando a citologia à colposcopia¹⁰, seja apenas repetindo o exame citológico^{11,12}.

Por este motivo, começa a existir uma preocupação em relação à precisão do diagnóstico nas mulheres com LIE-BG. Na confirmação histológica do diagnóstico, deve-se considerar que a biópsia, mesmo dirigida para as áreas mais suspeitas do colo uterino, é uma amostra tecidual pequena, o que dificulta a análise e pode levar a uma variedade de resultados diferentes, dependendo dos executores dos exames¹³. Assim, teme-se que erros diagnósticos possam comprometer a segurança da conduta conservadora atualmente proposta para seguimento da NIC 1.

Sabe-se que a NIC 1 é uma lesão cuja prevalência é maior em mulheres jovens, inversamente ao que ocorre com a NIC 3, a lesão precursora mais próxima do câncer cervical. Esta lesão ocorre mais freqüentemente em mulheres de idade mais avançada, entre a quinta e sexta décadas de vida¹⁴. Isto sugere que as mulheres deste grupo etário que apresentem citologia cervical positiva, mesmo indicativa de LIE-BG, poderiam estar sujeitas a um risco maior de portar NIC 2 ou NIC 3. Para reforçar esta preocupação, já foram encontradas associações entre o aumento da idade e maior probabilidade de falha para diagnóstico de lesões de alto grau¹⁵. Se esta possibilidade for comprovada, poderíamos afirmar que a abordagem expectante recomendada para o diagnóstico citológico de LIE-BG deveria ser mais restrita ou não adotada em mulheres de idade mais avançada. Portanto, o objetivo deste estudo foi determinar a prevalência de neoplasia intra-epitelial cervical de alto e baixo graus, de acordo com a idade em mulheres referenciadas por lesão escamosa intra-epitelial de baixo grau na citologia oncológica.

Sujeitos e métodos

Este estudo foi do tipo observacional de corte transversal que incluiu 825 mulheres com citologia oncológica de rastreamento mostrando LIE-BG, e encaminhadas ao ambulatório de referência do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) no período de janeiro de 2003 a março de 2006. Não foram incluídas mulheres que tiveram tratamento cirúrgico prévio em colo uterino, uso de drogas imunossupressoras, mulheres submetidas à histerectomia, com história prévia de neoplasia maligna pélvica, radioterapia pélvica. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição.

Todas as mulheres foram submetidas a um exame colposcópico na consulta de referência e, concomitantemente, à coleta de nova CO. Biópsias foram realizadas quando houve identificação de lesões colposcópicas suspeitas. Os exames citológicos foram realizados no Laboratório de Citopatologia do CAISM – UNICAMP. Do mesmo modo, os diagnósticos histológicos foram liberados sob a supervisão da mesma patologista.

Os dados obtidos foram subdivididos em grupos correspondentes a cada tipo de lesão diagnosticada, sendo que um dos grupos representou as mulheres que não foram submetidas à biópsia. Para fins de análise estatística, agrupamos os resultados NIC 2 e NIC 3 em um mesmo grupo, por serem consideradas como lesões de alto grau. Desta forma, obtivemos quatro grupos: mulheres não biopsiadas, ausência de neoplasia, NIC 1 e NIC 2 / NIC 3. A prevalência foi

calculada para quatro grupos etários: abaixo de 20 anos; entre 20 e 29 anos; entre 30 e 39 anos, e 40 anos ou mais.

Posteriormente, a tendência da prevalência de acordo com idade foi calculada pelo Teste de Tendência de Cochran-Armitage (TTCA), sendo que o grupo controle foi definido como todas as mulheres do estudo, menos o grupo analisado em cada momento. O software utilizado para as análises foi o SAS® (*Statistical Analysis System*).

No grupo que não foi submetido à biópsia analisou-se o diagnóstico do exame citológico de repetição colhida na avaliação colposcópica. Os dados obtidos também foram subdivididos de acordo com os grupos etários estabelecidos e a tendência da prevalência dos diagnósticos citológicos foi analisada pelo TTCA.

Quando a estatística do TTCA foi negativa, significou que a tendência foi de diminuir a frequência com a idade, sendo o inverso verdadeiro quando o valor foi positivo. O nível de significância admitido para este estudo foi de 0,05.

Resultados

Considerando as 569 (69%) mulheres que se submeteram à biópsia, 210 (25%) tiveram resultado histológico não-neoplásico (que corresponde aos achados inflamatórios e reparativos do epitélio do colo uterino), 277 (34%) confirmaram a presença de NIC 1 e 82 (10%) mostraram NIC 2 ou NIC 3. Do total de mulheres analisadas, 256 (31%) não foram submetidas à biópsia de colo uterino por ausência de lesões detectáveis na colposcopia (Tabela 1). A média etária foi de 27,8 anos e a mediana foi de 25 anos, com idade mínima de 13 e máxima de 85 anos. Quando analisadas separadamente em cada grupo diagnóstico, observamos

que tanto a média quanto a mediana de idade foram maiores no grupo em que não se realizaram biópsias (cerca de 30,3 anos), sendo a diferença de idade das mulheres neste grupo estatisticamente significativa, de acordo com o Teste de Mann-Whitney (Tabela 1).

A frequência de mulheres que não foram submetidas à biópsia aumentou com a idade e esta tendência foi estatisticamente significativa. Nesta mesma análise, a prevalência de NIC 1 diminuiu significativamente com a idade. A prevalência de NIC 2 ou NIC 3 não diferiu significativamente entre os grupos etários analisados (Tabela 2). Considerando apenas as mulheres que se submeteram à biópsia, não encontramos diferenças significativas entre as prevalências por grupo etário dos resultados que indicavam ausência de NIC, NIC 1 ou NIC 2 / NIC 3 (Tabela 2).

No grupo que não foi submetido à biópsia, a prevalência dos diagnósticos citológicos não variou significativamente para os resultados de ASC-US, LIE-BG e LIE-AG na CO repetida na avaliação colposcópica. Todavia, a frequência de resultado citológico negativo aumentou com a idade e esta tendência foi estatisticamente significativa (Tabela 3). Neste grupo, 15 mulheres apresentaram LIE-AG na CO, sendo que das 10 que tiveram avaliação subsequente duas apresentaram NIC 2 ou NIC 3 no cone, quatro mulheres apresentaram NIC 1 e quatro não apresentaram lesão neoplásica. Nenhuma lesão invasora foi diagnosticada nesta amostra (Tabela 3).

Discussão

Neste estudo não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de diagnósticos histológicos NIC2/NIC3 entre os grupos etários estudados, ou seja, a prevalência das lesões de alto grau não foi maior nas mulheres mais velhas. Este resultado parece ser discordante em relação a alguns estudos epidemiológicos destas lesões^{16, 17}. No entanto, é importante considerar que todas as mulheres avaliadas tiveram um diagnóstico citológico de LIE-BG no rastreamento, ou seja, a amostra é diferente da população em geral, foco da maioria dos estudos sobre a história natural das lesões precursoras. A amostra estudada se constituiu predominantemente de mulheres jovens, com média de 27,8 anos de idade, o que é esperado uma vez que estas mulheres foram selecionadas a partir do diagnóstico de LIE-BG, que apresenta curva de prevalência etária semelhante ao do HPV¹⁸, que diminui após os 35 anos de idade³. Ainda que apenas 111 de 825 mulheres (13,5%) tivessem 40 anos ou mais, esta amostra é significativa para fortalecer a observação de que a prevalência de diagnósticos histológicos NIC2/NIC3 não é maior em mulheres deste grupo etário.

Pode-se ainda admitir a possibilidade de que um grande contingente das mulheres que participaram deste estudo vem realizando previamente controles citológicos para o programa de rastreamento, embora esta variável não tenha sido controlada. Nesta hipótese, o rastreamento somado ao conseqüente tratamento precoce teria diminuído a prevalência de lesões de maior gravidade em populações mais idosas, equiparando-as às mais jovens. Este efeito se observa nos países desenvolvidos, em que se verifica que o pico de ocorrência de NIC3, entre 35 e 40

anos^{16, 17}, ocorre mais precocemente do que nos países em desenvolvimento¹⁴, onde os programas de rastreamento não estão tão bem consolidados.

A alta prevalência de resultados histológicos negativos (25,4%) e NIC1 (33,4%), além da elevada frequência de exames colposcópicos sem imagens suspeitas (31%), demonstraram que a grande maioria das mulheres analisadas teria sido acertadamente selecionada para conduta expectante. Os resultados histológicos negativos, e mais sensivelmente a NIC 1, tenderam a diminuir conforme o aumento da idade, resultado compatível com sua história natural¹⁴. Inversamente, a frequência de colposcopias sem imagens suspeitas tendeu a aumentar com a idade.

Existem vários estudos que avaliaram o desempenho da CO como teste diagnóstico. Destes, pode-se destacar uma revisão sistemática publicada em 2000 que incluiu 94 estudos, em que a sensibilidade da CO sugestiva de LIE-BG variou de 30 a 87%, média de 70%, enquanto a especificidade variou entre 9 e 100%, com média de 81%¹⁹. Em outro estudo, uma metanálise que envolveu todos os diagnósticos citológicos, foi obtida especificidade de 69%²⁰, ao passo que um estudo realizado no Brasil verificou que a especificidade da CO era de 77%, sendo maior nos casos em que sugeria diagnóstico de LIE-AG do que nos casos de LIE-BG²¹. Outro estudo mais recente encontrou sensibilidade de 57% e especificidade de 93%²². A precisão diagnóstica da LIE-BG é baixa porque trata-se de uma lesão com alterações limítrofes com a normalidade, de curta duração²³ e com alta taxa de regressão⁶. Além destes fatos, a qualidade do exame citológico influencia no desempenho do método²⁴. Portanto, a imprecisão do diagnóstico citológico, em especial a LIE-BG, é inerente ao método.

Já a possibilidade de falso-negativo da colposcopia, ou seja, imagens presentes e não visualizadas, podem estar associadas a algumas circunstâncias, como a localização de lesões no canal cervical ou a pequena espessura do epitélio cervical estão associadas a dificuldades no diagnóstico, mesmo quando o exame é executado por colposcopistas experientes²⁵. Um estudo estimou que a colposcopia seria capaz, isoladamente, de detectar 51% das lesões suspeitas no colo uterino²¹. Todavia, em relação a esta possibilidade, também se deve valorizar o diagnóstico determinado pela CO repetida na ocasião da consulta colposcópica neste estudo. Das 256 mulheres em que não se submeteram à biópsia, 15 (6%) apresentaram LIE-AG, resultado que agrega relevância clínica. Todavia, vale ressaltar que apenas duas destas mulheres tiveram confirmação histológica de NIC 2 ou NIC 3. Notou-se ainda que a tendência em se encontrar mais resultados negativos na repetição da CO com o aumento da idade, resultado que foi semelhante à frequência de achados colposcópicos negativos no conjunto total das mulheres deste estudo.

Adicionalmente, deve-se considerar que o diagnóstico histológico, adotado como padrão, foi obtido pela biópsia orientada pela colposcopia. Este método tem taxas variáveis de concordância quando comparados com outros presumivelmente superiores, como o resultado histológico do cone do colo uterino ou de procedimentos excisionais mais amplos^{15, 26, 27, 28}. No entanto, a colposcopia e a biópsia integram rotineiramente o procedimento para diagnóstico em mulheres rastreadas, fundamentando a conseqüente formulação de condutas para o tratamento de lesões intra-epiteliais no colo uterino.

Por não terem sido encontradas diferenças na presença de NIC2 / NIC3 entre os grupos etários estudados, inclusive detectando-se menos lesões à colposcopia com o avanço da idade, conclui-se que a conduta expectante pode ser aplicada nas mulheres de idade mais avançada. No entanto, deve-se frisar que foi encontrada neste estudo uma prevalência de diagnósticos histológicos NIC2/NIC3 de 10%, relevante para mulheres rastreadas para LIE-BG. Estas lesões não teriam sido detectadas se a colposcopia e a biópsia não tivessem sido feitas, mesmo nas mulheres mais jovens. Assim, pode-se adotar a conduta expectante apenas para as mulheres que apresentam LIE-BG se há garantia de que elas retornarão aos controles subseqüentes, uma vez que retardar em meses o diagnóstico de NIC 2 ou NIC 3 não comprometeria a cura, já que sua evolução é lenta⁹. Caso contrário, estas mulheres deverão ser imediatamente submetidas à avaliação colposcópica.

Referências

1. Brasil. Instituto Nacional de Câncer – INCA, Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: INCA, 2008.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55:74–108.
3. Zuna RE, Wang SS, Rosenthal DL, Jeronimo J, Schiffman M, Solomon D *et al*. Determinants of human papillomavirus-negative, low-grade squamous intraepithelial lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). *Cancer*. 2005; 105(5):253-62.
4. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, *et al*. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*. 2002; 287(16):2114-9.
5. Moscicki AB, Shiboski S, Hills K, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, *et al*. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678–83.
6. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. 1986; 67 (5): 665-9.
7. Nash J, Burke T, Hoskins W. Biologic course of cervical human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol*. 1987; 69: 160-2.

8. Syrjanen K, Kataja V, Yliskoski M. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system. *Obstet Gynecol.* 1992; 79: 675-82.
9. Holowaty P, Miller AB, Rohan T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91 (3): 252-8.
10. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) sponsored Consensus Conference. 2006 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197(4):346-55.
11. Reino Unido: National Health System (NHS). Cervical screening results explained: a guide for primary care. 2003.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção do Câncer de Colo Uterino: Manual Técnico para Profissionais de Saúde. 2002.
13. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001; 285:1500-5.
14. d'Ottaviano-Morelli MG, Zeferino L, Cecatti JG, Terrabuio DR, Martinez EZ. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma based on cytological screening in the region of Campinas, São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2004; 20(1):153-9.

15. Boonlikit S, Asavapiriyant S, Junghuttakarnsatit P, Tuipae S, Supakarapongkul W. Correlation between Colposcopically Directed Biopsy and Large Loop Excision of the Transformation Zone and influence of age on the outcome. *J Med Assoc Thai*. 2006 Mar;89(3):299-305.
16. Gustafsson L, Adami HO. Cytologic screening for cancer of the uterine cervix in Sweden evaluated by identification and simulation. *Br J Cancer*. 1990;61(6):903-8.
17. Sadeghi SB, Sadeghi A, Robboy SJ. Prevalence of dysplasia and cancer of the cervix in a nationwide, planned parenthood population. *Cancer*. 1988;61(11):2359-61.
18. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006;24 Suppl 3:S42-51.
19. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med*. 2000; 132:810-819.
20. Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol*. 1995;141:680-9.
21. Tuon FF, Bittencourt MS, Panichi MA, Pinto AP. Sensibility and specificity of cytology and colposcopy exams with the histological evaluation of cervical intraepithelial lesions. *Rev Assoc Med Bras*. 2002;48(2):140-4.

22. Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG, Nouhou H, Sakande B, Wesley R, Somanathan T, Sharma A, Shastri S, Basu P. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. *Int J Cancer*. 2008;123(1):153-60.
23. Sadeghi SB, Hsieh EW, Gunn SW. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in sexually active teenagers and young adults. Results of data analysis of mass Papanicolaou screening of 796,337 women in the United States in 1981. *Am J Obstet Gynecol*. 1984;148:726-9.
24. Franco R, Amaral RG, Montemor EBL, Montis DM, Morais SS, Zeferino LC. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2006;28:479-85.
25. Yang B, Pretorius RG, Belinson JL, Zhang X, Burchette R, Qiao YL. False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. *Gynecol Oncol*. 2008 Jul;110(1):32-6.
26. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997;76(5):468-73.
27. Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 400-3.
28. Costa S, Nuzzo MD, Rubino A, Rambelli V, Marinelli M, Santini D, Cristiani P, Bucchi L. Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix. *Gynecol Oncol*. 2003 ;90(1):57-63.

Tabela 1. Médias e medianas de idade por diagnóstico histológico em mulheres com LIE-BG¹

Diagnóstico histológico	Média de idade e desvio-padrão (anos)	Mediana (anos)	Número de casos
Ausência de neoplasia	26,7 (9,74)	24 (14-84)	210
NIC 1	26,4 (9,6)	24 (13-70)	277
NIC 2	27,4 (9,9)	24 (15-55)	57
NIC 3	28,7 (9,4)	25 (18-57)	25
Sem biópsias	30,3 (10,86)	30(14-85)	256
Total	27,8 (10,22)	25	825

Kruskal-Wallis: $p < 0,0001$ ²

¹ LIE-BG: lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau

² No teste de Mann-Whitney, encontramos diferença significativa de idade apenas no grupo em que não se realizaram biópsias

Tabela 2. Tendência da prevalência etária do diagnóstico histológico em mulheres com citologia oncológica com lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau no rastreamento

		Sem biópsia	Com biópsia		
		n (%)	Ausência de neoplasia n (%)	NIC 1 n (%)	NIC 2 / NIC 3 n (%)
Grupo etário (anos)	≤ 19	35 (13,7)	45 (21,4)	75 (27)	13 (15,9)
	20-29	88 (34,5)	105 (50)	122 (44)	43 (52,4)
	30-39	80 (31,5)	39 (18,6)	53 (19,1)	15 (18,3)
	≥ 40	52 (20,4)	21 (10)	27 (9,9)	11 (13,4)
	Total	256	210	277	82
TTCA ¹ (apenas casos com biópsia ³)	Resultado	-	- 0,9999	0,0874	-1,3029
	p	-	0,3174	0,93	0,19
TTCA ¹ (todos os casos)	Resultado	+6,1027	- 2,3158	- 3,7424	- 0,1573
	p	< 0,0001	0,0206	0,0002	0,875

¹ TTCA: teste de tendência de Cochran-Armitage

Tabela 3. Tendência da prevalência etária do diagnóstico da citologia oncológica do colo uterino realizada concomitantemente com a colposcopia em mulheres sem imagens suspeitas

Grupo etário (anos)	Normal n (%)	ASC-US ¹ n (%)	LIE-BG ² n (%)	LIE-AG ³ n (%)
≤19	6 (6,1)	11 (19,3)	14 (16,5)	4 (26,7)
20 a 29	37 (37,3)	23 (40,4)	24 (28,2)	4 (26,7)
30 a 39	30 (30,3)	13 (22,8)	34 (40)	4 (26,7)
≥40	26 (26,2)	10 (17,5)	13 (15,3)	3 (20)
Total	99	57	85	15
TTCA ⁴	2,1939	-1,7344	-0,6103	-0,4321
p	0,0282	0,0828	0,5417	0,6656

¹ ASC-US: *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance* (células atípicas de significado indeterminado)

² LIE-BG: lesão intra-epitelial de baixo grau

³ LIE-AG: lesão intra-epitelial de alto grau

3.2. Artigo 2

Factors associated with the coexistence of lesions diagnosed as CIN 2 or worse in women with a previous histological diagnosis of CIN 1

Carlos André Scheler de Souza, Physician, School of Medical Sciences, *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)*.

Maria Gabriela d'Ottaviano, Physician, School of Medical Sciences, *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)*.

Luiz Otávio Zanatta Sarian, Physician, Professor of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)*

Sophie Derchain, Physician, Professor of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)*

Liliana Lucci, Physician, Professor of Anatomopathology, School of Medical Sciences, *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)*

Luíz Carlos Zeferino, Physician, Professor of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, *Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)*

Abstract

Introduction: Colposcopy-guided biopsy (CGB) is the method used for the histological diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1. However, it is not always possible to exclude the presence of more severe lesions using this method. **Objectives:** To calculate the rate of more severe lesions in women having diagnosis of CIN 1 at CGB, and to evaluate whether age, smoking, the extent of the lesion and the biopsy site are factors associated with diagnostic failure. **Subjects and Methods:** Eighty women were referred for LSIL. They diagnosed CIN 1 obtained by biopsy were selected for this study. These women were submitted to large loop excision of the transformation zone (LLETZ). The prevalence of lesions more severe than CIN 1 was calculated and the histological diagnoses of the LLETZ specimens were grouped together into two categories “CIN 1 or less” and “CIN 2 or worse” to test their association with smoking, colposcopic findings and age. **Results:** The prevalence of lesions diagnosed as CIN 2 or worse in the LLETZ specimens was 19%., and this finding was not associated with age, smoking and extension and location of lesion according to colposcopic examination. **Discussion:** The standard methods used for the diagnosis of CIN 1 may underestimate the seriousness of the lesion. Diagnose approach must offer to the woman strong guarantee that she does not have any invasive cervical cancer. If the patient is adequately followed up, a more severe precursor lesion may be detected. Therefore, conservative management can be adopted only for women who are extremely likely to adhere to follow-up.

Introduction

Cervical cancer is the second most common malignant neoplasia in women worldwide, with 493,000 new cases and 274,000 deaths estimated to occur annually¹. It develops from cervical intraepithelial neoplasia (CIN), precursor lesions caused by the human papilloma virus (HPV)^{2,3}, which are classified according to how severely the cervical epithelium is affected: CIN 1 or low-grade lesions and CIN 2 and 3, high-grade lesions⁴.

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 1 is a highly prevalent lesion in young women⁵, and up to 97% of cases are associated with HPV⁶. However, regression rates of these lesions may reach levels of up to 80%^{3, 7, 8, 9, 10}. Less aggressive management such as six-monthly or annual follow-up with colposcopy and/or cytology has been proposed for cases of CIN 1, since the probability of this lesion evolving to invasive carcinoma is low. More conservative management could reduce the rate of unnecessary surgical procedures that may involve complications such as a risk of impaired fertility^{11, 12, 13}.

Nevertheless, there is a concern with respect to the precision of the histological diagnosis of CIN 1, since biopsy, even directed to the areas identified at colposcopy as being more suspect, consists of a small tissue sample whose analysis depends on several factors such as the skill of the colposcopist and the interobserver variability intrinsic to histological diagnoses¹⁴.

Therefore, a possible error resulting from conservative management is following-up the woman who actually has a more severe lesion. The performance of CIN 1 confirmed-biopsy for excluding other coexisting lesions is not well

known¹⁵. Furthermore, there is some evidence that factors unconnected with the test itself, such as age of the patient, may also affect the probability of failure in the diagnosis of high-grade lesions¹⁶.

The objective of this study, therefore, was to evaluate the prevalence of cervical lesions diagnosed as CIN 2, CIN 3, carcinoma *in situ* and cervical cancer in women with a previous histological diagnosis of CIN 1 established by colposcopy-guided biopsy, and whether these lesions are associated with age, smoking, extension and location of the lesion.

Subjects and Methods

Between January 2003 and March 2006, 215 women with cytological abnormalities no more severe than low-grade intraepithelial lesion and with CIN 1 confirmed by colposcopy-guided cervical biopsy (CGB) were assisted. These women were randomly selected to colposcopic follow-up or immediate treatment using large loop excision of the transformation zone (LLETZ) within 45 days of the initial biopsy. A total of 80 women underwent to LLETZ treatment, and they were the subject of this study.

The colposcopic lesions and the squamocolumnar junction were considered clearly visible in all cases. Women with previous malignant gynecological diseases, pelvic radiotherapy, topical use of 5-fluorouracil or immunosuppressor drugs, or with any other disease that affects immunity were not included. The women were selected on the basis of their cervical smear test routinely carried out as part of a cervical cancer screening program. The previous cervical smears had all been analyzed in the same laboratory.

The site selected for the biopsy was the one identified at colposcopy as being the most suspicious. The extension of the lesion was recorded according to the number of involved quadrants on the cervix. When the lesion was extensive, two or more biopsies were carried out at the discretion of the colposcopist. Excision of the transformation zone was performed using a diathermic loop to a depth of approximately 5 mm in order to include the entire lesion identified. Histopathology of the biopsy and conization were analyzed by one single pathologist.

The prevalence rates of LLETZ histological diagnosis were calculated, and for analysis purpose it was grouped in non-neoplasia plus CIN 1 versus CIN 2 or worse. The association between histological diagnosis with age of the woman, smoking, site of initial biopsy and the extent of the lesion was tested. This study was approved by the Internal Review Board of the School of Medical Sciences of the *Universidade Estadual de Campinas* (UNICAMP).

Results

The prevalence rate of lesions diagnosed histologically in the LLETZ specimens as being more severe than CIN 1 was 13.8% for CIN 2, and 3.8% for CIN 3. One woman presented an early adenoid sclerosing adenocarcinoma, a rare type of malignant neoplasia of low proliferation, not detected both at colposcopy and biopsy evaluation. This cancer was located in cervical canal, and the LLETZ specimen revealed positive endocervical margin, but the radical hysterectomy showed no residual disease.

The mean age of the women participating in this study was 26.1 years, median 24 years. Around 50% of the women were between 20 and 30 years of

age. No significant association was found between age and the presence of a high-grade lesion, either in the comparison of the percentiles of age (Table 2). Fifty six percent of the women had no history of smoking; however, data on smoking was missing in 19% of cases (n=15). When smoking was correlated with the presence of a high-grade cervical lesion, no statistically significant association was found, as shown in Table 3.

With respect to colposcopy, lesion extending to two or more quadrants was present in 34% of the women, but this finding was not associated with the presence of a high-grade lesion. In 3 cases, this information was missing (Table 3). The CGB were carried out predominantly (n=43) on the anterior cervical lip, and this location was not associated.

Discussion

In this study, a prevalence rate of almost 19% of CIN 2 or worse was found despite a previous diagnosis of CIN 1 in CGB. These results suggest that the CGB is not always representative of the more severe lesions present at the time it is performed. Definition of the precise diagnosis of CIN may be affected by certain conditions, like quality of colposcopy and intra- and inter-observer variability in histological diagnosis¹⁴.

We have found two studies in which were performed LLETZ in women when previous histological diagnosis of CIN 1 was obtained by CGB. One have shown a prevalence of 31% of CIN 2 or worse in the histological diagnosis of LLETZ specimens¹⁵. The other study reported prevalence of 50% worse lesions

than CIN 1 considering the overall specimen of the LLETZ, and 15,4% in the same site where the CGB was performed¹⁷.

Following a prospective two-year follow-up, the ALTS study reported 13% of CIN 2 and CIN 3 in patients with an initial histological diagnosis of CIN 1; 11.3% when colposcopy had been normal and 11.7% when the biopsy was negative¹⁸. Nevertheless, it should be emphasized that these findings may be related either to a diagnostic error or to the natural history of the neoplasia during follow-up. Boonlikit et al. reported an agreement rate between biopsy and LLETZ of 66% (Kappa=0.24; fair agreement) in women under 50 years of age based on diagnoses of all CIN grades¹⁶. Another investigator compared the histology results of CGB with conization of 58 women and found 84% overall agreement in CIN 1 diagnosis¹⁹. In our study, agreement rate was 53% if only the final diagnosis of CIN 1 would be considered. Assuming that benign results were a consequence of total removal of the lesion by the CGB or regression of the lesion due an immunologic process of healing of the HPV infection, the CGB was able to give correct diagnosis in 81% of the cases.

The other relevant question refers to the histological diagnosis of CIN 1, which at times has borderline characteristics with those of CIN 2 lesions; hence inter and intraobserver variability may occur. In the ALTS study, the histological findings of 887 women diagnosed with CIN 1 by four expert pathologists were reviewed. Following this review, diagnosis was confirmed in only 378 cases (42.6%), while 112 (12.6%) were reclassified as CIN 2 or worse¹⁴.

No association was found in our study between age and the presence of more severe lesions in the LLETZ specimens. CIN 3 would be expected to occur more frequently in older women, since this lesion is found more often in this

age-group than CIN 1⁵. Although smoking is a risk factor for cervical cancer²⁰, no association was found in the present study between smoking and the presence of CIN 2 or worse in the LLETZ specimen. It is interesting to note that the extent of the lesion at colposcopy and the site of the biopsy were not factors associated with a more severe diagnosis at LLETZ specimens, suggesting that in the case of more extensive lesions the efficacy of colposcopy in selecting the biopsy site was similar to that found when the lesions are confined to one quadrant.

In 2004, following analysis of women with a diagnosis of CIN 2, Pretorius et al. reported a rate of 43% of undetected high-grade lesions when just one colposcopy-guided biopsy was carried out, suggesting that diagnosis would be more precise if random biopsies or endocervical canal curettage were performed jointly²¹. Our data do not permit a conclusive analysis in this respect because more than one biopsy was performed in only 5 of the present cases.

Concerns exist with respect to the possibility of loss-to-follow-up of these patients. In 2001, a study was carried out involving 125 women with LSIL, who were followed up with analysis of cervical smears every 4 months. However, although 83% of the women attended the first follow-up visit, only 60% attended the second visit²².

Currently, the most commonly recommended form of management of CIN 1 is follow-up without treatment. Nevertheless, it is important to offer the woman a reasonable guarantee that she does not have a more severe lesion. If the patient is adequately followed-up, a more severe lesion lost at CGB can be further detected. Therefore, it is essential that conservative management be adopted only in the case of women who are extremely likely to adhere to follow-up.

References

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J and Pisani P. Global Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74–108.
2. Yokoyama M, Iwasaka R, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, Kanazawa K, Sato S, Hoshiai H, Sugase M, Kawana T, Yoshikawa H. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. *Cancer Letters* 2003; 192: 171–9.
3. Moscicki AB, Shiboski S, Hills K, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, Miller S, Canjura-Clayton LK, Farhat S, Broering JM, Darragh TM. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004; 364: 1678–83.
4. Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. *Pathol Annu.* 1973; 8:301-28.
5. d'Ottaviano-Morelli MG, Zeferino L, Cecatti JG, Terrabuio DR, Martinez EZ. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma based on cytological screening in the region of Campinas, São Paulo, Brazil. *Cad Saude Publica.* 2004 Jan-Feb; 20(1):153-9.
6. Zuna RE, Wang SS, Rosenthal DL, Jeronimo J, Schiffman M, Solomon D; ALTS Group. Determinants of human papillomavirus-negative, low-grade squamous intraepithelial lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). *Cancer.* 2005 Oct 25; 105(5):253-62.

7. Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986; 67 (5): 665-9.
8. Nash J, Burke T, Hoskins W. Biologic course of cervical human papillomavirus infection. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 160-2.
9. Syrjanen K, Kataja V, Yliskoski M. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system. *Obstet Gynecol* 1992; 79: 675-82.
10. Holowaty P, Miller AB, Rohan T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (3): 252-8.
11. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) (Entidade organizadora). 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189: 295-304.
12. American Cancer Society. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. *CA Cancer J Clin* 2002;52:342-62.
13. United Kingdom. Cervical screening results explained: a guide for primary care. National Health System (NHS) 2003.
14. Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. *JAMA* 2001;285:1500-5.
15. Lee SSN, Collins RJ, Pun TC, Cheng DKL, Ngan HYS. Conservative treatment of low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) of the cervix. *Int J Gynecol Obstet* 1998;60:35-40.

16. Boonlikit S, Asavapiriyant S, Junghuttakarnsatit P, Tuipae S, Supakrapongkul W. Correlation between Colposcopically Directed Biopsy and Large Loop Excision of the Transformation Zone and influence of age on the outcome. *J Med Assoc Thai*. 2006 Mar;89(3):299-305.
17. Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol* 1996; 60: 400-3.
18. Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 1406-12.
19. Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1997 May;76(5):468-73.
20. Giulian AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, Abrahamsen M, Inserra P. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). *Cancer Causes Control* 2002; 13:839–46.
21. Pretorius RG, Zhang Wh, Belinson JL, Huang MN, Wu Ly, Zhang X, Qiao YL. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2004; 191: 430-4.
22. Hartz LE, Fenaughty AM. Management choice and adherence to follow-up after colposcopy in women with cervical intraepithelial neoplasia 1. *Obstet Gynecol*. 2001 Oct;98(4):674-9.

Table 1: Distribution of histological diagnosis obtained from LLETZ specimens.

Histological Diagnosis	n	(%)
Non-neoplastic	22	(27.5)
CIN 1	43	(53.8)
CIN 2	11	(13.8)
CIN 3	3	(3.8)
Malignant neoplasia*	1	(1.3)
Total	80	(100)

* Sclerosing adenocarcinoma.

Table 2: Percentiles of age and histological results of LLETZ *

Histological result of LLETZ*	Minimum	p25	Median	p75	Maximum	Mean	Standard Deviation	p-value
CIN 2 or worse	16	21	22	29	43	25.5	7.9	0.88
CIN 1 /without neoplasia	14	20	24.5	31	49	26.3	8.4	

*: *Large Loop Electroexcision of Transition Zone*

†: Cervical Intraepithelial Neoplasia

Table 3: Association between histological result of LLETZ specimen and age, smoking, colposcopic extent of the lesion and site of the lesion in patients with previous biopsy result of CIN 1

Variables	Histological result of LLETZ specimen		
	No neoplasia or CIN 1 (n)	CIN 2 or worse (n)	OR (95%CI)
Smoking			
No	45	11	0.82 (0.19-3.28)
Yes	20	4	
Extent of the lesion			
1 quadrant	42	9	0.85 (0.19-3.52)
2 or more quadrants	22	4	
Site of the biopsy			
Anterior lip (11,12, 01h)	38	5	2.92 (0.79-11.29)
Other sites	26	10	

4. Discussão

Os artigos apresentados concentraram-se na avaliação do procedimento para obtenção do diagnóstico histológico inicial em mulheres com rastreamento citológico LIE-BG, analisando os possíveis fatores que influenciariam este diagnóstico. Esta análise foi conduzida em dois momentos distintos: na avaliação inicial, rotineiramente integrada pelo exame colposcópico e subsequente biópsia; e na precisão do diagnóstico histológico obtido pela biópsia dirigida pela colposcopia. São nestes momentos em que geralmente se fundamenta a decisão da conduta, de acordo com a lesão encontrada. Se confirmada NIC 1 ou ausência de lesões displásicas, a tendência mundial na atualidade é realizar seguimento expectante. Caso a lesão seja de maior grau, o tratamento cirúrgico é indicado (Reino Unido, 2003; ASCCP, 2006; Brasil, 2006).

No entanto, e como era esperado, encontramos nos dois estudos lesões de alto grau, NIC 2 e NIC 3. Nas mulheres com diagnóstico citológico de LIE-BG no rastreamento esta prevalência foi de 10% na biópsia dirigida, em um total de 825 mulheres. Dentre as 80 mulheres incluídas no segundo estudo já com diagnóstico

histológico de NIC 1 estabelecido por biópsia dirigida , encontramos 19% de lesões mais graves que NIC 1, inclusive com um caso de neoplasia maligna. Assim, se for aplicado o resultado do segundo artigo apresentado em relação às 277 mulheres com diagnóstico de NIC 1 do primeiro, poderia se estimar um acréscimo de 53 casos de NIC 2 e NIC 3 no primeiro estudo, correspondendo a 16,3% do total de 825 mulheres. As frequências obtidas de lesões NIC 2 ou mais nos dois artigos desta dissertação são compatíveis com vários outros estudos realizados previamente (Massad *et al*, 1996; Bauldalf *et al*,1997; Costa *et al.*, 2003; Guido *et al.*, 2003; Elit, 2004; Boonlikit *et al*, 2006).

No entanto, não se pode perder de vista que a grande maioria das mulheres analisadas (83,7%) teria se beneficiado da conduta expectante, pois teria diagnóstico correto de NIC 1 ou menos. Neste cenário, poderiam ser válidas as tentativas para se determinar se há fatores que poderiam influenciar a probabilidade de falhas no diagnóstico de lesões NIC 2 ou mais em mulheres com LIE-BG, pois isto poderia alterar a conduta caso tais fatores estivessem presentes.

Entretanto, nenhuma das variáveis analisadas nos dois estudos apresentados mostrou associação com presença de lesões de alto grau. No primeiro artigo não foram encontradas diferenças significativas na prevalência de diagnósticos histológicos NIC2/NIC3 entre os grupos etários estudados, ou seja, a prevalência das lesões de alto grau não aumentou progressivamente com a idade. No segundo artigo, não encontramos associações entre a presença de NIC 2 ou mais e idade, tabagismo ou achados colposcópicos. Portanto, estes fatores não influenciaram o não-diagnóstico de lesões de alto grau pela biópsia colpodirigida.

que seria determinado por fatores inerentes ao exame, como qualidade da colposcopia, qualidade do CO (Franco *et al*, 2006) e variabilidade interobservador de lesões NIC 1 (Stoler e Schiffmann, 2001).

Em decorrência disto, deve-se valorizar a adesão do seguimento. Se a mulher for seguida adequadamente, uma lesão mais grave poderá ser detectada nos controles e, portanto, é fundamental que se adote a conduta expectante apenas em mulheres com altíssima garantia de adesão ao seguimento.

5. Conclusões

- A prevalência de NIC 2 ou NIC 3 em mulheres com LIE-BG foi de 10%, mas não variou significativamente nos grupos etários estudados.
- Nas mulheres com NIC 1 confirmado por biópsia dirigida por colposcopia, não encontramos associação dos fatores idade, hábito de fumar e tamanho da lesão colposcópica com os casos de NIC 2 ou lesões mais graves, que foram detectadas em 19% da amostra estudada.

6. Referências Bibliográficas

American Cancer Society. American Cancer Society guideline for the early detection of cervical neoplasia and cancer. **CA Cancer J Clin** 2002; 52:342-62.

Arbyn M, Sankaranarayanan R, Muwonge R, Keita N, Dolo A, Mbalawa CG, et al. Pooled analysis of the accuracy of five cervical cancer screening tests assessed in eleven studies in Africa and India. **Int J Cancer**. 2008; Jul 1;123(1):153-60.

Arora R, Kumar A, Prusty BK, Kailash U, Batra S, Das BC. Prevalence of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) types 16 and 18 in healthy women with cytologically negative Pap smear. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2005; 121:104–9.

ASCCP. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (org). Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. **Am J Obstet Gynecol** 2006; 189: 295-304.

Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Philippe E. An analysis of the factors involved in the diagnostic accuracy of colposcopically directed biopsy. **Acta Obstet Gynecol Scand** 1997; 76(5):468-73.

Boonlikit S, Asavapiriyant S, Junghuttakarnsatit P, Tuipae S, Supakarapongkul W. Correlation between Colposcopically Directed Biopsy and Large Loop Excision of the Transformation Zone and influence of age on the outcome. **J Med Assoc Thai** 2006; 89(3):299-305.

Brasil. Ministério da Saúde. Prevenção do Câncer de Colo Uterino: Manual Técnico para Profissionais de Saúde. **Ministério da Saúde**, 2002.

Cox JT, Schiffman M, Solomon D. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. **Am J Obstet Gynecol** 2003; 188: 1406-12.

Costa S, Nuzzo MD, Rubino A, Rambelli V, Marinelli M, Santini D, et al. Independent determinants of inaccuracy of colposcopically directed punch biopsy of the cervix. **Gynecol Oncol** 2003; 90(1):57-63.

D'Ottaviano-Morelli MG, Zeferino LC, Cecatti JG, Terrabuio DR, Martinez EZ. Prevalence of cervical intraepithelial neoplasia and invasive carcinoma based on cytological screening in the region of Campinas, São Paulo, Brazil. **Cad Saude Publica** 2004;20(1):153-9.

Elit LM. Pitfalls in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia 1. **Lower Genital Tract Dis** 2004; 6: 181-7.

Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. **Am J Epidemiol** 1995;141:680-9.

Franco R, Amaral RG, Montemor EBL, Montis DM, Morais SS, Zeferino LC. Fatores associados a resultados falso-negativos de exames citopatológicos do colo uterino. **Rev Bras Ginecol Obstet** 2006;28:479-85.

Giulian AR, Sedjo RL, Roe DJ, Harri R, Baldwi S, Papenfuss MR, et al. Clearance of oncogenic human papillomavirus (HPV) infection: effect of smoking (United States). **Cancer Causes Control** 2002; 13:839-46.

Guido R, Schiffman M, Solomon D. Post-colposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papilloma virus a DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. **Am J Obstet Gynecol** 2003; 188: 1401-5.

Gustafsson L, Adami HO. Cytologic screening for cancer of the uterine cervix in Sweden evaluated by identification and simulation. **Br J Cancer** 1990; 61(6):903-8.

Gustafsson L, Pontén J, Bergström R, Adami HO. International incidence rates of invasive cervical cancer before cytological screening. **Int J Cancer** 1997; 71: 159-65.

Hartz LE, Fenaughty AM. Management choice and adherence to follow-up after colposcopy in women with cervical intraepithelial neoplasia 1. **Obstet Gynecol.** 2001;98(4):674-9.

Hinselmann H. Verbesserung der Inspektionsmöglichkeit von Vulva, Vagina und Portio. **Munch Med Wochenschr** 1925;77:1733.

Holowaty P, Miller AB, Rohan T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. **J Natl Cancer Inst** 1999; 91 (3): 252-8.

INCA. Instituto Nacional de Câncer. Estimativas da incidência e mortalidade por câncer. Rio de Janeiro: **INCA**, 2008.

Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Kehoe S, Flannelly G, Mitrou S, et al. Management of minor cervical cytological abnormalities: A systematic review and a meta-analysis of the literature. **Cancer Treat Rev** 2007; 33: 514-20.

Lee SSN, Collins RJ, Pun TC, Cheng DKL, Ngan HYS. Conservative treatment of low grade squamous intraepithelial lesions (LSIL) of the cervix. **Int J Gynecol Obstet** 1998;60:35-40.

- Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. **Gynecol Oncol** 1996; 60: 400-3.
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. **Lancet Oncol** 2008;9(5):404-6.
- Moscicki AB, Shiboski S, Hills K, Powell KJ, Jay N, Hanson EN, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. **Lancet** 2004; 364: 1678-83.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: A systematic review. **Ann Intern Med** 2000;132:810-19.
- Nash J, Burke T, Hoskins W. Biologic course of cervical human papillomavirus infection. **Obstet Gynecol** 1987; 69: 160-2.
- Nasiell K, Roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. **Obstet Gynecol** 1986; 67 (5): 665-9.
- National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System goes cervical reporting / vaginal cytologic diagnoses. **JAMA** 1989; 262 :931-34.
- National Cancer Institute. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1999. **National Cancer Institute**, 2002.
- National Cancer Institute. Extrato da Internet. Acessado em 08 de abril de 2006. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/screening/cervical/HealthProfessional/page4>
- Papanicolaou G, Traut HE. Diagnosis of uterine cancer by vaginal smears. **The Commonwealth Fund**, 1943.

Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global Cancer Statistics. **CA Cancer J Clin** 2005;55:74–108.

Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, et al. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. **Amer J Obst Gynecol** 2004; 191: 430-4.

Raffle AE, Alden B, Quinn M. Outcomes of screening to prevent cancer: analysis of cumulative incidence of cervical abnormality and modelling of cases and deaths prevented. **BMJ** 2003; 326 (7395): 901.

Reino Unido. Cervical screening results explained: a guide for primary care. **National Health System**, 2003.

Richart RM. Cervical intraepithelial neoplasia. **Pathol Annu**. 1973;8:301-28.

Riotton G, Christopherson WM. Cytology of the female genital tract. In: World Health Organization, editor. International histological classification of tumors. **WHO**, 1973.

Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, Confortini M, Palma PD Mistro AD, et al. Results at recruitment from a Randomized Controlled Trial Comparing Human Papillomavirus testing alone with conventional cytology as the primary cervical cancer screening test. **J Natl Cancer Inst** 2008; 100: 492-501.

Sadeghi SB, Sadeghi A, Robboy SJ. Prevalence of dysplasia and cancer of the cervix in a nationwide, planned parenthood population. **Cancer** 1988; 61(11):2359-61.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriart A, O'Connor D, Raab S, et al. The Bethesda System – the terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA** 2002; 287, 2114-9.

Solomon D, Schiffman M, Tarone R. Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance: baseline results from a randomized trial. **J Natl Cancer Inst** 2001; 93 (4): 293-9.

Soost HJ, Lange HJ, Lehmacher W. The validation of cervical cytology. Sensitivity, specificity and predictive values. **Acta Cytol** 1991; 35 (1): 8-14.

Stoler MH, Schiffman M. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations: realistic estimates from the ASCUS-LSIL Triage Study. **JAMA** 2001;285:1500-5.

Syrjanen K, Kataja V, Yliskoski M. Natural history of cervical human papillomavirus lesions does not substantiate the biologic relevance of the Bethesda system. **Obstet Gynecol** 1992; 79: 675-82.

Tuon FF, Bittencourt MS, Panichi MA, Pinto AP. Sensibility and specificity of cytology and colposcopy exams with the histological evaluation of cervical intraepithelial lesions. **Rev Assoc Med Bras** 2002; 48(2):140-4.

Yang B, Pretorius RG, Belinson JL, Zhang X, Burchette R, Qiao YL. False negative colposcopy is associated with thinner cervical intraepithelial neoplasia 2 and 3. **Gynecol Oncol**. 2008;110(1):32-6. Epub 2008 May 16.

Yokoyama M, Iwasaka R, Nagata C, Nozawa S, Sekiya S, Hirai Y, et al. Prognostic factors associated with the clinical outcome of cervical intraepithelial neoplasia: a cohort study in Japan. **Cancer Letters** 2003; 192: 171–9.

Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, et al. International terminology of colposcopy: an updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. **Obstet Gynecol** 2003; 101: 175-7.

Wynn CM, Jones H. Outcome of women with index smear showing mild dyskaryosis: effects of age and evidence of HPV infection. **Cytopathology** 2005, 16, 281–9.

Zuna RE, Wang SS, Rosenthal DL, Jeronimo J, Schiffman M, Solomon D; et al. Determinants of human papillomavirus-negative, low-grade squamous intraepithelial lesions in the atypical squamous cells of undetermined significance/low-grade squamous intraepithelial lesions triage study (ALTS). **Cancer** 2005; 105(5):253-62.