

Lesões pré-malignas e malignas de colo uterino em um município do Sudoeste goiano: análise de 05 anos

Premalignant and malignant lesions of uterine cervix in a city of Southwest of Goiás: period of 05 years

DOI:10.34119/bjhrv5n4-034

Recebimento dos originais: 14/04/2022

Aceitação para publicação: 30/06/2022

Cássio Antônio Barros

Acadêmico de Medicina

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Rua 2, Qd 07, Lote 23, S/N, Setor Mundinho, CEP: 75832-007, Mineiros - GO

E-mail: cassiobarrosadv@hotmail.com

Lucas Queiroz Mendes

Acadêmico de Medicina

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Rua 2, Qd 07, Lote 23, S/N, Setor Mundinho, CEP: 75832-007, Mineiros - GO

E-mail: lucasqueirozmendes@hotmail.com

Matheus Maciel Machado Ribeiro

Acadêmico de Medicina

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Rua 2, Qd 07, Lote 23, S/N, Setor Mundinho, CEP: 75832-007, Mineiros - GO

E-mail: matheusribeiromed@gmail.com

Leana Ferreira Crispim

Mestre em Biologia Celular e Estrutural Aplicadas pela Universidade Federal de Uberlândia (UFU)

Instituição: Faculdade Morgana Potrich (FAMP)

Endereço: Rua 2, Qd 07, Lote 23, S/N, Setor Mundinho, CEP: 75832-007, Mineiros - GO

E-mail: leana.crispim@gmail.com

RESUMO

Introdução: O segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres é o câncer de colo uterino (CCU), representando a quarta causa de morte por câncer em mulheres no mundo e tem como principal etiologia a infecção pelo papiloma vírus humano (HPV). **Objetivo:** Fazer uma análise epidemiológica das lesões pré-malignas e malignas diagnosticadas em colo uterino, detectadas através de análise histopatológica, nos últimos cinco anos (2015 a 2019), em um município localizado na região sudoeste do estado de Goiás. **Método:** Estudo transversal, retrospectivo e descritivo, com busca de dados em laudos de biópsias realizadas em colo uterino no período de 2015 a 2019. Os dados foram coletados no período de julho a setembro de 2020, armazenados em banco de dados informatizado e submetidos à análise estatística descritiva. **Resultados:** Após aplicação dos critérios de inclusão/ exclusão, resultou-se em uma amostra total de 407 laudos analisados dos quais, mais da metade, 64,1% (n=261), foram compatíveis com lesões pré-malignas e malignas. A lesão histopatológica mais frequente foi a compatível com infecção pelo HPV, em mulheres com idade média próxima de 33 anos, seguida por

neoplasia intraepitelial cervical grau III (NIC III), com média de idade próxima de 34 anos. Conclusão: Há um número expressivo de doenças cancerizáveis na cidade e, possivelmente, na região, evidenciando a necessidade na melhoria de prevenção às doenças do colo uterino, principalmente ao HPV, e do estabelecimento de rastreamento e diagnósticos de lesões precursoras do CCU em fases mais brandas.

Palavras-chave: câncer de colo uterino, papiloma vírus humano, neoplasia intraepitelial cervical, biópsia.

ABSTRACT

Introduction: The second most frequent cancer type among women is cervix cancer, which is the fourth cause of death in women worldwide, and has as its main etiology the papillomavirus infection (HPV). **Objective:** Develop an epidemiological analysis of the pre-malignant and malignant lesions diagnosed in the cervix, which were identified through a histopathological analysis over the last 5 years (2015 to 2019) in a Goiás southwest town. **Method:** Cross-sectional, retrospective, and descriptive study, using data from biopsy cervix reports in the period between 2015 and 2019. The data was collected from July to September 2020, stored in the database, and submitted to descriptive statistical analysis. **Results:** The inclusion/exclusion criteria resulted in 407 reports analyzed from which, more than half, 64.1% (n=216) were compatible with pre-malignant and malignant lesions. The less frequent lesion observed was the HPV in women aged around 33 years old, followed by cervical intraepithelial neoplasia of grade III (CIN III) in women aged around 34 years old. **Conclusion:** There is a significant amount of cancer diseases in the city and probably in the region, presenting the need to improve the prevention of cervix diseases, especially HPV. Besides, it is critical to track and diagnose precursor diseases of the cervix cancer in milder stages.

Keywords: cervix cancer, papillomavirus infection, cervical intraepithelial neoplasia, biopsy.

1 INTRODUÇÃO

O segundo tipo de câncer mais frequente entre as mulheres é o câncer de colo uterino (CCU), representando a quarta causa de morte por câncer em mulheres no mundo^{1,2,3,4} e a segunda causa de mortes em mulheres nos países em desenvolvimento⁵. Devido à sua alta prevalência, é uma doença considerada um problema de saúde pública^{4,3,6} e possui, aproximadamente, 590 mil novos casos por ano no mundo¹. Estima-se que, em 2030, essa seja responsável pela morte de 474 mil mulheres, sendo que 95% ocorrerão em países de baixa e média renda⁷. No Brasil, para o ano de 2020, estima-se a ocorrência de 16.590 novos casos da doença, isso significa um risco aproximado de 15,43 mulheres a cada 100 mil².

O CCU, também denominado câncer cervical, ocorre frequentemente através da infecção por alguns tipos do papiloma vírus humano (HPV)^{1-3,5}. A doença associada ao HPV é infecciosa, porém de grande importância no campo da oncologia, uma vez que esse vírus é agente causal das lesões intraepiteliais escamosas e do carcinoma cervical⁴. Existem mais de 200 tipos de HPV, sendo os mais carcinogênicos os subtipos 16 e 18^{1,8,9}. A população de maior

risco para aquisição desse vírus é composta por mulheres que iniciam a vida sexual precoce, múltiparas, tabagistas ou imunossuprimidas³.

A maioria das mulheres que têm infecções por HPV não progride para câncer do colo do útero, mas o vírus é reconhecido pelo sistema imunológico. Nessas situações, não se sabe se a infecção foi completamente eliminada ou se o vírus fica em estado latente indetectável⁹. Entre todos os tipos de cânceres, é um dos que representa os mais altos índices de cura quando diagnosticado e tratado precocemente³, por isso é importante a realização periódica de exames preventivos².

Quase todos os CCU correspondem a carcinoma epidermoide que, muitas vezes, possui lesões epiteliais precursoras¹⁰, denominadas neoplasias intraepiteliais (NIC) de baixo ou alto grau, respectivamente NIC 1/ NIC 2 e 3¹¹. A persistência da infecção por genótipos de HPV de alto risco aumenta a possibilidade de alteração genética nas células hospedeiras, que podem evoluir para a displasia cervical NIC 3⁹ e também originar o CCU, como ocorre em 99,7% dos casos no mundo¹.

Essas lesões precursoras do colo uterino possuem alterações citológicas, restritas ao epitélio de revestimento da cérvix, poupando o estroma cervical¹¹. Podem ser detectadas através da realização do exame citológico, por meio de uma colposcopia em consultas de rotina ginecológica ou através de programas de rastreio e, posteriormente, confirmadas pela análise histopatológica¹⁰.

A partir do exposto, considerando a alta prevalência do CCU, a importância do diagnóstico precoce na saúde das mulheres e o seu alto impacto na saúde pública, este estudo objetivou fazer uma análise epidemiológicas das lesões pré-malignas (PM) e malignas (M) diagnosticadas em colo uterino, através de análise histopatológica, nos últimos cinco anos (2015 a 2019), em um município localizado na região sudoeste do estado de Goiás (Mineiros – GO), na qual a literatura é escassa para o assunto.

2 MÉTODO

Trata-se de um estudo transversal, retrospectivo e descritivo, que foi realizado através do acesso ao banco de dados do único laboratório de anatomia patológica da cidade de Mineiros – GO. O acesso ao banco de dados teve a finalidade de verificar todos os laudos advindos de biópsias realizadas em colo uterino e selecionar todos aqueles com diagnósticos de doenças PM e M, determinando sua frequência e a idade das mulheres acometidas.

Sendo assim, foram incluídos no estudo todos os laudos de biópsias da região do colo uterino na cidade de Mineiros – GO durante os anos de 2015 a 2019, independentemente da

idade das pacientes. Desses, foram excluídos aqueles que estavam com informações inconsistentes, ou seja, ausência de diagnóstico e/ ou idade.

A coleta dos dados ocorreu no período de julho a setembro de 2020 e nos laudos continham as seguintes informações: nome, idade, gênero, médico solicitante, data de realização do exame, descrição histopatológica dos tecidos e diagnósticos. A priori, também seria analisada a etnia das mulheres, porém essa informação não estava disponível. Para organização dos dados coletados, criou-se uma planilha no Office Excel 2010.

Os registros foram armazenados em um banco informatizado e submetidos à análise estatística descritiva, apresentados por meio de frequência simples e percentuais.

Os dados foram analisados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS®) versão V27. A análise descritiva da variável contínua (idade) foi realizada por meio das médias e desvio-padrão. As variáveis discretas (lesões pré-malignas e malignas) foram analisadas por meio das frequências absoluta e relativa.

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa das Faculdades Integradas de Santa Fé do Sul – FISA/FUNEC sob o parecer número 4.100.883.

3 RESULTADOS

Visando caracterizar os diagnósticos em colo uterino obtidos a partir de exames anatomopatológicos, foram encontrados um total de 455 laudos emitidos pelo único laboratório de anatomia patológica da cidade, do período de 2015 a 2019. Desses, a partir dos critérios de exclusão, foram removidos 48 (10,5%), pois não possuíam diagnósticos e/ ou idade, resultando em uma amostra de 407 exames (Tabela 1).

Tabela 1 - Total de laudos do colo uterino acessados e excluídos, resultando na amostra total analisada, por ano. Período: 2015 a 2019.

Ano	Total (n)	Excluídos n(%)	Amostra (n)
2015	112	13 (11,6)	99
2016	102	05 (04,9)	97
2017	85	09 (10,6)	76
2018	105	15 (14,3)	90
2019	51	06 (11,7)	45
Total	455	48 (10,5)	407

Fonte: autoria própria.

A partir da análise da Tabela 2, observa-se um número expressivo dos exames compatíveis com doenças PM e M, totalizando 64,1% (n= 261) dos diagnósticos. No ano de 2015, apenas 18,2% dos exames apresentavam essas doenças, enquanto que, no ano seguinte, esse valor foi de 77,3%, o que representa um aumento significativo de 59,1% nos casos de doenças PM ou M. Esse aumento continuou sendo observado nos anos seguintes e, em 2019, aproximadamente 90% dos diagnósticos foram representativos dos cânceres e lesões cancerizáveis.

Dos 261 casos analisados com características para doenças PM e M, 35,9% (n=146) foram de lesões compatíveis com infecção pelo HPV e 4,7% (n=19) foram sugestivos dessa doença, o que representa mais de 40% da amostra, ambas com idade média próxima a 33 anos e desvio padrão de 12,0 e 14,5, respectivamente (Tabela 3). É importante mencionar que, além desse grande número de diagnósticos relacionados exclusivamente à infecção pelo HPV, ainda foram encontrados mais 10,3% (n=42) resultados de infecção pelo vírus associado a algum grau de neoplasia intraepitelial cervical (NIC), como demonstrado na Tabela 3. Portanto, o HPV apresentou envolvimento com mais de 50% dos diagnósticos de lesões cancerizáveis.

Tabela 2 - Quantidade de doenças pré-malignas e malignas em colo uterino a partir da amostra total analisada, por ano. Período 2015 a 2019.

Ano	Amostra (n)	Doenças PM e M n (%)
2015	99	18 (18,2)
2016	97	75 (77,3)
2017	76	52 (68,4)
2018	90	76 (84,4)
2019	45	40 (88,9)
Total	407	261 (64,1)

Nota: PM - Pré-malignas; M - Malignas. Fonte: autoria própria.

Como mencionado, as lesões por HPV foram o diagnóstico de doença PM mais frequente, seguido de NIC III e NIC III associado ao HPV, representando, respectivamente, 6,1% (n=25) e 4,7% (n=19) da amostra (Tabela 3).

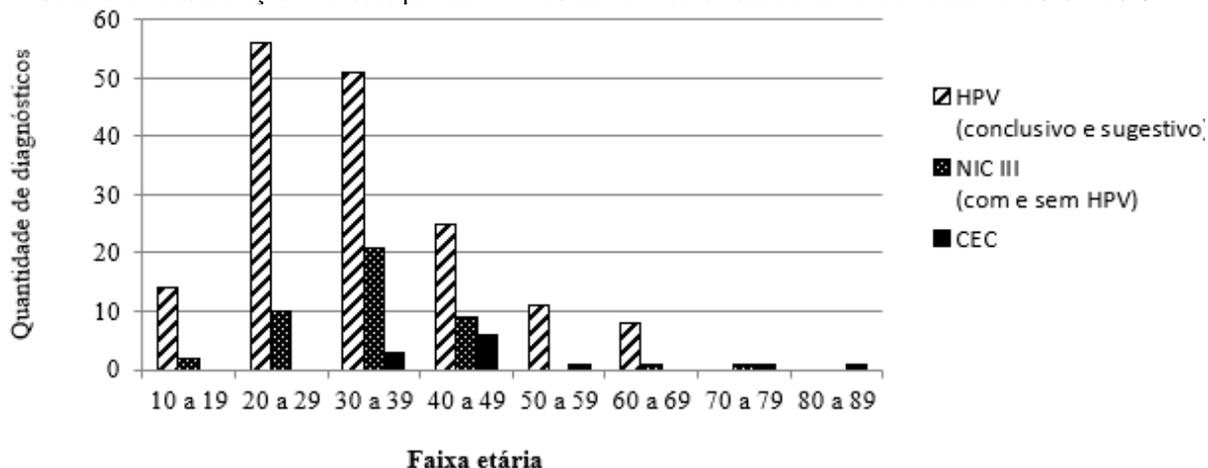
Tabela 3 - Caracterização das doenças pré-malignas e malignas diagnosticadas por biópsias em região de colo uterino. Período: 2015 a 2019.

Amostra (n=47) 407				
Diagnósticos	n	%	Idade (□)	DP
HPV (conclusivo)	146	35,9	33,7	± 12,0
HPV (sugestivo)	19	4,7	33,9	± 14,5
NIC I	14	3,4	36,2	± 10,1
NIC II	2	0,5	31,4	± 10,2
NIC III	25	6,1	34,6	± 08,5
NIC I + HPV	16	3,9	30,7	± 13,4
NIC II + HPV	7	1,7	30,1	± 07,2
NIC III + HPV	19	4,7	34,8	± 11,8
CEC	12	2,9	48,7	± 15,7
Adenocarcinoma	1	0,2	32,0	± 00,0
Total	261	64,1		

Nota: Idade (□) - Média de idade; DP- Desvio padrão; HPV- Papilomavírus Humano; NIC- Neoplasia Intraepitelial Cervical; CEC- Carcinoma de Células Escamosas. Fonte: autoria própria.

Em uma avaliação sobre faixa etária dessas pacientes com lesões PM e M, observou-se uma variação entre 15 a 87 anos. Sobre a faixa etária das lesões mais frequentes, isto é, HPV (conclusivos e sugestivos) e NIC III (associado ou não ao HPV), observou-se um predomínio em mulheres mais jovens com idade entre 20 a 29 anos e 30 a 39 anos, respectivamente (Gráfico 1). Ao comparar esses dados com a faixa etária das mulheres diagnosticadas com o tipo de CCU mais frequente, ou seja, carcinoma de células escamosas, observou-se que a frequência de acometimento desse câncer ocorre em mulheres com idade mais avançada, exibindo o pico entre 40 a 49 anos (Gráfico 1).

Gráfico 1 - Distribuição de lesões por HPV e NIC III de acordo com a faixa etária. Período: 2015 a 2019



Legenda: HPV – Papiloma vírus humano; NIC – Neoplasia intraepitelial cervical; CEC – Carcinoma de células escamosas. **Fonte:** autoria própria.

Entre os laudos, 2,9% (n= 12) foram de carcinoma de células escamosas (CEC), com idade média de 48,7 anos e desvio padrão de 15,7. Apenas 0,2% das amostras no mesmo período caracterizaram adenocarcinoma de colo uterino, diagnosticado em mulher com 32 anos (Tabela 3).

Na Tabela 4, é possível observar a descrição dos casos ao longo dos anos pesquisados, sendo 2016 e 2018 de maior prevalência, respectivamente 28,7% (n=75) e 29,1 (n=76), em relação às doenças PM e M. Nesses mesmos anos, também foi encontrada a maioria dos diagnósticos conclusivos para lesões por HPV. Os diagnósticos de CEC concentram-se nos anos de 2015, 2016 e 2017, enquanto o adenocarcinoma teve apenas um diagnóstico em 2019. No entanto, apesar de a quantidade absoluta de lesões PM e M ser menor em 2019, elas representam um total de 88,9% dos diagnósticos no ano.

Tabela 4 - Distribuição dos diagnósticos obtidos, doenças pré-malignas e malignas, por ano. Período: 2015 a 2019.

Diagnósticos	2015	2016	2017	2018	2019
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
HPV (conclusivo)	4 (22,2)	50 (66,6)	29 (55,7)	56 (73,7)	7 (17,5)
HPV (sugestivo)	-	6 (8,0)	9 (17,3)	4 (5,2)	-
NIC I	1 (5,5)	-	-	1 (1,3)	12 (30,0)
NIC II	1 (5,5)	-	-	-	1 (2,5)
NIC III	9 (50,0)	5 (6,6)	1 (1,9)	6 (7,9)	4 (10,0)
NIC I + HPV	-	1 (1,3)	3 (5,7)	7 (9,2)	5 (12,5)
NIC II + HPV	-	1 (1,3)	2 (3,8)	1 (1,3)	3 (7,5)
NIC III + HPV	-	7 (9,3)	4 (7,7)	1 (1,3)	7 (17,5)
CEC	3 (30,0)	5 (6,6)	4 (7,7)	-	-
Adenocarcinoma	-	-	-	-	1 (2,5)

Total (n = 261 - 100%)	18 (6,9)	75 (28,7)	52 (19,9)	76 (29,1)	40 (15,3)
------------------------	----------	-----------	-----------	-----------	-----------

Fonte: Autoria própria.

4 DISCUSSÃO

Após análise dos resultados, verificou-se uma elevada frequência das lesões PM e M na cérvix uterina, o que pode sugerir um problema de saúde pública na cidade/ região.

Ainda, observou-se que após o ano de 2015 ocorreu um aumento crescente na proporção dos diagnósticos de lesões PM e M no colo uterino, com uma alta frequência de lesões associadas ao HPV em mulheres jovens. Resultado considerado alarmante, pois o HPV, além de ser uma doença sexualmente transmissível, é a principal etiologia do CCU, sendo responsável por mais de 70% dos cânceres cervicais¹². Várias causas podem justificar essa grande prevalência de lesões associadas ao HPV, dentre elas podemos destacar a dificuldade no acesso aos serviços de saúde, múltiplos parceiros, início precoce da atividade sexual, tabagismo e uso prolongado de pílulas anticoncepcionais^{13, 14}.

O presente estudo aponta que a média de idade das mulheres diagnosticadas com lesão por HPV foi de aproximadamente 33 anos, com predomínio na faixa etária de 20 a 29 anos, ou seja, pacientes jovens e com vida sexual ativa. O fato de as mulheres jovens terem sido mais acometidas nos mostra que o comportamento sexual em uma idade cada vez mais jovem aumenta a incidência do HPV e conseqüentemente do câncer cervical⁸. Essa correlação entre incidência de lesões por HPV e vida sexual ativa vai ao encontro dos estudos que afirmam que 40% das mulheres em vida sexual ativa são infectadas pelo vírus HPV, relacionando a prevalência da infecção com a idade¹⁵.

Mesmo que haja esforços contínuos para aumentar as vacinações que previnem a infecção pelo HPV e, conseqüentemente, o câncer cervical, a triagem e o rastreamento da doença continuam sendo primordiais nos serviços de saúde para reduzir a incidência e mortalidade provocada pelo CCU, principalmente em regiões mais pobres, onde a cobertura vacinal é precária¹⁶.

Outro resultado que chamou a atenção foi a grande quantidade de diagnósticos de NIC III (com e sem associação com a infecção pelo HPV). Essa lesão, também conhecida como displasia do colo uterino, é a transformação potencialmente pré-maligna em que as células escamosas do colo uterino exibem crescimento anormal (displásico)¹⁷. Para essas alterações pré-malignas, é usada uma classificação de acordo com a severidade da displasia, sendo NIC I o nível leve, NIC II, moderado e NIC III, severo ou carcinoma *in situ* (CIS). A partir dessas

lesões, os estudos estimam uma possibilidade de transformação maligna da NIC de acordo com seu grau de displasia sendo de 1%, 5% e 12%, respectivamente para NIC I, II e III¹⁸.

O adenocarcinoma encontrado nas análises do estudo em questão pertencia a uma paciente de 32 anos, sendo raro esse tipo de achado, por ser mais comum em mulheres acima dos 40 anos. Já o carcinoma de células escamosas mostrou maior acometimento em mulheres na faixa etária de 40 a 49 anos. Estudos apontam que o CCU normalmente é mais comum em mulheres entre 40 e 50 anos, marcando o fim da vida reprodutiva. Mulheres nessa faixa etária, no período de perimenopausa, são o público alvo no processo de cuidado, promoção e prevenção, no que diz respeito ao câncer cervical¹⁵.

5 CONCLUSÃO

Este estudo, por se tratar de dados provenientes de base secundária, apresenta como principal limitação a ausência de informações clínicas. Entretanto, pode-se fazer uma análise dos diagnósticos de lesões PM e M obtidos em região de colo uterino e relacionar com a idade em um longo período de tempo.

A partir de então, concluiu-se que há um número expressivo de doenças cancerizáveis na cidade e, possivelmente, na região, destacando aquelas provocadas pelo HPV em mulheres jovens e neoplasia intraepitelial cervical grau III. Esses dados são de extrema valia para epidemiologistas locais, regionais e formuladores de políticas de saúde, pois evidenciam a necessidade na melhoria de prevenção às doenças do colo uterino, principalmente ao HPV e do estabelecimento de rastreamento e diagnósticos de lesões precursoras no CCU em fases mais brandas. Com esses dados, é possível planejar e priorizar mais ações e investimentos necessários para a educação, promoção e prevenção da saúde da mulher.

REFERÊNCIAS

Johnson CA, James D, Marzan A, Armaos M. Cervical cancer: an overview of pathophysiology and management. *Semin Oncol Nurs*. 2019; 35 (2): 166-74.

INCA – Instituto Nacional Do Câncer. Câncer de colo uterino. Brasil, 2019. Disponível em < <https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero> > Acesso em: 01 de fevereiro de 2020.

Rocha SS, Rosal MA. Análise comparativa entre citologia, colposcopia e histopatologia do colo uterino em serviço de ginecologia em um hospital universitário. *J. Ciênc. Saúde*. 2018; 1 (1): 69-75.

Stofler MECW, Nunes RD, Rojas PFB, Trapani Júnior A, Schneider IJC. Avaliação do desempenho da citologia e colposcopia comparados com a histopatologia no rastreamento e diagnóstico das lesões do colo uterino. *Revista ACM*. 2011; 40 (3): 30-6.

Origoni M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Cervical cancer prevention: new frontiers of diagnostic strategies. *Biomed Res Int*. 2015.

Favaro CRP, Durant LC, Pattera TSV, Panobianco MS, Gozzo TO. Perfil epidemiológico de mulheres com câncer de colo do útero tratadas em hospital terciário. *Revista de Enfermagem do Centro Oeste Mineiro*. 2019; 9 (3253).

Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018; 68 (6): 394-424.

Shrestha AD, Neupane D, Vedsted P, Kallestrup P. Cervical Cancer Prevalence, Incidence and Mortality in Low and Middle Income Countries: A Systematic Review. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2018; 19(2):319-24.

Guido R. Cervical cancer screening. *Clinical obstetrics and gynecology*. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2017; 61 (1): 40-51.

Souza M, Gonçalves M, Pinto AR. Discrepâncias na correlação de exames colposcopicos, citológicos e histológicos: estudo de caso. *Citotech Online – Case Review*. 2018; 12-20.

Freitas BG, Pereira GHF, Michelan DD, Carvalho SL, Tavela Junior JS. Citologia oncótica em paciente com síndrome de Herlyn-Werner-Wunderlich com dois resultados diferentes simultaneamente. *Revista Científica da UNIFENAS*. 2019; 1(2): 12-9.

Bruni L, Albero G, Serrano B, Mena M, Gómez D, Muñoz J, Bosch FX, de Sanjosé S. ICO/IARC Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). *Human Papillomavirus and Related Diseases in the World. Summary report*. 2019; p. 98.

International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical Cancer, corp-author. *Cervical carcinoma and sexual behavior: collaborative reanalysis of individual data on 15,461*

women with cervical carcinoma and 29,164 women without cervical carcinoma from 21 epidemiological studies. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention*, Philadelphia. 2009; 18(4): 1060-9.

Gomes CHR, Silva JÁ, Ribeiro JÁ, Penna RMM. Câncer Cervicouterino: Prevenção. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2012; 58 (1): 41-5.

Silva RC, Silva AC, Peres AL, Oliveira SR. Perfil das mulheres com câncer de colo de útero atendidas para tratamento em centro de oncologia. *Rev. Bras. Saude Mater. Infant.* 2018; 18(4): 685-702.

Musa J, Achenbach CJ, O'Dwyer LC, Evans CT, McHugh M, Hou L, et al. Effect of cervical cancer education and provider recommendation for screening on screening rates: a systematic review and meta-analysis. 2017; 12(9): 1-28.

Martin CM, O'Leary JJ. Histology of cervical intraepithelial neoplasia and the role of biomarkers. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2011; 25 (5): 605-15.

Tao XH, et al. Efficacy and safety of photodynamic therapy for cervical intraepithelial neoplasia: a systemic review. *Photodiagnosis and Photodynamic Therapy.* 2014; 11(2): 104-12.