

# A utilidade da captura híbrida para o HPV de alto risco em pacientes com atipia de células escamosas na colpocitologia

## *The usefulness of high-risk HPV hybrid capture in patients with squamous cell atypia in cervical cytological examination*

Flora A. Adorno<sup>1,2</sup>; Daniele Cristina F. Lousada<sup>1,2</sup>; Karina M. P. A. Coelho<sup>2</sup>; Paulo Henrique C. França<sup>3</sup>

1. Hospital Municipal São José, Joinville, Santa Catarina, Brasil. 2. Centro de Diagnósticos Anatomopatológicos (CEDAP), Joinville, Santa Catarina, Brasil. 3. Universidade da Região do Joinville (Univille), Joinville, Santa Catarina, Brasil.

### RESUMO

**Introdução:** O exame colpocitológico e a investigação do ácido desoxirribonucleico (DNA)-papilomavírus humano (HPV) de alto risco são ferramentas bem conhecidas para o rastreamento das lesões cervicais, pois permitem o diagnóstico precoce do câncer e suas lesões precursoras. **Objetivo:** Este estudo tem o objetivo de avaliar a capacidade da detecção do DNA-HPV de alto risco pela captura híbrida em prever lesões intraepiteliais e câncer em pacientes com diagnóstico colpocitológico inicial de atipia de células escamosas (ASC). **Método:** Análise retrospectiva de resultados histológicos e colpocitológicos após um ano de seguimento a partir da captura híbrida para pesquisa de DNA-HPV de alto risco em pacientes com diagnóstico prévio de ASC. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivo e negativo da captura híbrida foram calculados em relação à identificação de lesões intraepiteliais escamosas. **Resultados:** Entre as 163 pacientes com diagnóstico de ASC prévio e ausência do DNA-HPV de alto risco, nove (5,5%) apresentaram lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LIEBG) ou alto grau (LIEAG) durante o acompanhamento. Por outro lado, das 110 pacientes com ASC e positividade para o DNA-HPV de alto risco, 43 (39%) apresentaram lesões cervicais em até um ano. Os valores de sensibilidade e especificidade e os valores preditivos positivo e negativo aplicados à captura híbrida para a identificação de lesões intraepiteliais escamosas foram 82,3%, 69,3%, 38,1% e 94,4%, respectivamente. **Conclusão:** Nossos resultados mostraram alto valor preditivo negativo da captura híbrida para detecção de lesões cervicais em pacientes com diagnóstico prévio de ASC, quando a pesquisa do DNA-HPV de alto risco foi negativa.

**Unitermos:** atipia de células cervicais escamosas; detecção precoce de câncer; neoplasia intraepitelial cervical; lesões intraepiteliais escamosas cervicais; infecções por papilomavírus; Brasil.

### ABSTRACT

**Introduction:** The cervical cytological examination and the investigation of high-risk human papillomavirus (HPV) deoxyribonucleic acid (DNA) are well-known valuable tools for screening of cervical lesions, since they allow the early diagnosis of cancer and its precursor lesions. **Objective:** This study aimed to evaluate the ability of high-risk HPV DNA detection by hybrid capture to predict intraepithelial lesions and cancer in patients with initial cervical cytological diagnosis of atypical squamous cells (ASC). **Method:** Retrospective analysis of histological or cervical cytological results after one-year follow-up from hybrid capture for high-risk HPV DNA research in patients with previous ASC diagnosis. Sensitivity, specificity and positive and negative predictive values of hybrid capture were calculated in relation to the identification of squamous intraepithelial lesions. **Results:** Among the 163 patients previously diagnosed with ASC and absence of high-risk HPV DNA, nine (5.5%) showed low-grade (LSIL) or high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) during the follow-up. On the other hand, among the 110 patients presenting ASC and high-risk HPV DNA positivity, 43 (39%) showed cervical lesions within one year. Sensitivity and specificity values and positive and negative predictive

values applied to hybrid capture for the identification of squamous intraepithelial lesions were 82.3%, 69.3%, 38.1%, and 94.4%, respectively. **Conclusion:** Our results showed a high negative predictive value of hybrid capture for cervical lesions detection, in patients with previous diagnosis of ASC, when the high-risk HPV DNA research was negative.

**Key words:** cervical squamous cells of the atypia; early detection of cancer; cervical intraepithelial neoplasia; cervical squamous intraepithelial lesions; papillomavirus infections; Brazil.

---

## RESUMEN

**Introducción:** La colpocitología y la investigación del ácido desoxirribonucleico (ADN) del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo son herramientas bien conocidas para la detección de lesiones cervicales, puesto que permiten el diagnóstico precoz del cáncer y sus lesiones precursoras. **Objetivo:** El objetivo de este estudio es evaluar la capacidad de detección del ADN-VPH de alto riesgo por captura híbrida en predecir lesiones intraepiteliales y cáncer en pacientes con diagnóstico colpocitológico inicial de atipia de células escamosas (ASC). **Método:** Análisis retrospectivo de resultados histológicos y citológicos después de un año de seguimiento desde la captura híbrida para investigación de ADN-VPH de alto riesgo en pacientes con diagnóstico previo de ASC. Se calcularon sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo en relación con la identificación de lesiones intraepiteliales escamosas. **Resultados:** Entre las 163 pacientes con diagnóstico de ASC previo y ausencia de ADN-VPH de alto riesgo, nueve (5,5%) presentaron lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG) o alto grado (LEIAG) durante el seguimiento. Por otra parte, entre las 110 pacientes con ASC y positividad para ADN-VPH de alto riesgo, 43 (39%) presentaron lesiones cervicales en un plazo de un año. Los valores de sensibilidad y especificidad y los valores predictivos positivo y negativo empleados en la captura híbrida para identificar lesiones escamosas intraepiteliales fueron 82,3%, 69,3%, 38,1% y 94,4%, respectivamente. **Conclusión:** Nuestros resultados demostraron alto valor predictivo negativo de la captura híbrida para detectar lesiones cervicales en pacientes con diagnóstico previo de ASC, cuando la investigación de ADN-VPH de alto riesgo ha sido negativa.

**Palabras clave:** atipia en células escamosas del cuello uterino; detección precoz del cáncer; neoplasia intraepitelial cervical; lesiones intraepiteliales escamosas del cuello uterino; infecciones por papillomavirus; Brasil.

---

## INTRODUÇÃO

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2014, o câncer de colo de útero estava entre as cinco neoplasias mais frequentes na população feminina<sup>(1)</sup>, e é a segunda principal causa de morte em mulheres com idades entre 20 e 39 anos, de acordo com a American Cancer Society<sup>(2, 3)</sup>. É o segundo tipo de câncer mais comum entre mulheres em países que não têm acesso a programas de rastreamento<sup>(2)</sup>.

A relação causal entre o papilomavírus humano (HPV) e o câncer cervical e suas lesões precursoras está bem estabelecida na literatura. Reconhece-se que a maioria das infecções do trato genital feminino causadas por diferentes tipos de HPV tem natureza transitória. No entanto, a persistência da infecção pelo HPV de alto risco é condição *sine qua non* para o desenvolvimento de neoplasias intraepiteliais do colo do útero. A integração do ácido desoxirribonucleico (DNA) viral no genoma celular é um evento necessário para desencadear o processo de carcinogênese.

Notavelmente, a superexpressão das proteínas virais oncogênicas E6 e E7 leva a alterações no ciclo celular devido a mutações nos genes que codificam as proteínas supressoras de tumor p53 e Rb (retinoblastoma). Os níveis de ácido ribonucleico RNA mensageiro (mRNA) correspondentes à expressão das proteínas oncogênicas E6 e E7 estão intimamente relacionados com as lesões cervicais, sendo diretamente proporcionais<sup>(4-8)</sup>.

A triagem citológica é um método eficaz que tem um impacto positivo no diagnóstico precoce do câncer do colo do útero. No entanto, alguns estudos sugerem que testes para a detecção de HPV de alto risco exibem maior sensibilidade em comparação com a citologia<sup>(5,7-10)</sup>. De acordo com Sauter *et al.* (2014)<sup>(4)</sup>, a colpocitologia como único método de triagem apresenta sensibilidade de cerca de 73% na detecção de lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (LIEAG) ou carcinomas, enquanto Barut *et al.* (2015)<sup>(11)</sup> observaram sensibilidade e especificidade correspondentes a 57% e 76%, respectivamente, para a colpocitologia como único método. Por sua vez, Mustafa *et al.* (2016)<sup>(7)</sup> observaram taxas de 43%-

94% para sensibilidade e 78%-98% para especificidade atribuída ao exame colpocitológico. Por outro lado, a sensibilidade do método de captura híbrida com o DNA de HPV de alto risco é de aproximadamente 96% e 95,3% para lesões de alto grau intraepitelial (CIN2) e elevado grau 3 (CIN3), respectivamente<sup>(4)</sup>.

Assim, vários estudos sugerem que testes moleculares para a detecção de HPV de alto risco podem ser uma alternativa ao estudo citológico na detecção de lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LIEBG), LIEAG e carcinomas do colo do útero<sup>(2, 8, 10, 12, 13)</sup>. Discute-se a possibilidade de adotar o método de captura híbrida como ferramenta primária de rastreamento do câncer de colo uterino a fim de substituir a citologia na detecção de lesões cervicais, principalmente em mulheres acima de 30 anos. A captura híbrida foi progressivamente incorporada aos programas de rastreamento nos últimos anos, resultando em taxas mais baixas de câncer invasivo nos ciclos de rastreamento subsequentes<sup>(5, 12, 14)</sup>.

O método molecular para a detecção do DNA do HPV considerado o padrão-ouro no mundo, o Hybrid Capture 2 (digene HC2, QIAGEN Corporation, Gaithersburg, Maryland, EUA) foi aprovado pela Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos para a detecção de 13 genótipos de HPV de alto risco. De acordo com as diretrizes americanas, recomenda-se utilizá-lo na investigação da citologia cervical de células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) ou células escamosas atípicas, de significado indeterminado, não podendo excluir lesões intraepiteliais de alto grau (ASC-H), em diagnósticos discordantes ou em coteste com investigação citológica em mulheres com 30 anos ou mais a cada cinco anos<sup>(2, 7, 8, 10, 12, 14)</sup>. Entretanto, mesmo na LIEAG, a triagem de vírus pode ser negativa, e essa questão deve ser estudada antes da instituição da captura híbrida como método primário e único, sendo a triagem simultânea (coteste) a modalidade mais recomendada atualmente<sup>(12)</sup>. No Brasil, as atuais diretrizes do Ministério da Saúde (MS) não recomendam o uso rotineiro de rastreamento do DNA do HPV<sup>(15)</sup>.

Nesse contexto, o objetivo deste estudo foi avaliar a capacidade do método de captura híbrida para o HPV de alto risco em prever a detecção de lesões escamosas intraepiteliais e carcinoma em pacientes que apresentaram células escamosas atípicas na análise colpocitológica.

## MÉTODO

Análise retrospectiva dos resultados dos exames contidos em um banco de dados do Centro de Diagnóstico Anatomopatológico

(CEDAP), em Joinville, Santa Catarina, Brasil, realizados consecutivamente entre novembro de 2015 e maio de 2018.

Os pacientes incluídos no estudo tinham idade média de  $36 \pm 10,1$  anos (18 a 77 anos) e diagnóstico colpocitológico de ASC-US ou ASC-H, resultante na triagem para DNA de HPV de alto risco pelo método de captura híbrida (digene HC2, QIAGEN Corporation, Gaithersburg, Maryland, EUA), realizado como um coteste ou teste subsequente, seguindo as instruções do fabricante. Pacientes que tiveram pelo menos um acompanhamento histológico ou colpocitológico foram considerados até o final do primeiro ano após a colpocitologia com ASC-US ou ASC-H associada ao teste de captura híbrida. A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo da captura híbrida foram calculados com base na identificação de lesões no período definido para o acompanhamento.

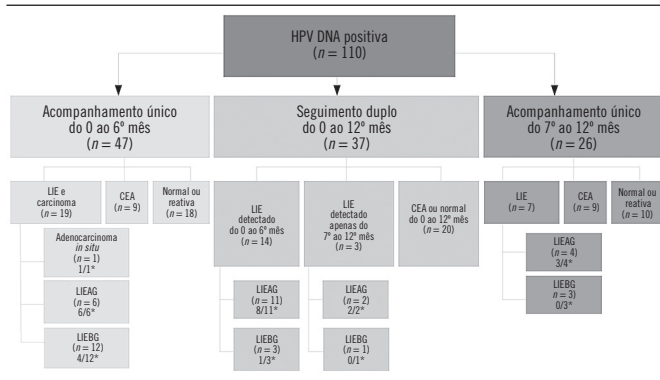
Os diagnósticos obtidos em colpocitologia e histologia foram categorizados de acordo com o Sistema Bethesda, estratificado em normal/reactivo, células escamosas atípicas (CEA), LIEBG e LIEAG.

Os dados foram tabulados e analisados em uma planilha do Microsoft® Excel para Windows 10. O teste qui-quadrado foi utilizado para comparar a distribuição dos casos de lesões (LIEBG e LIEAG) e carcinoma identificados no seguimento entre os grupos de pacientes com captura híbrida positiva e negativa, sendo estimada uma diferença significativa quando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

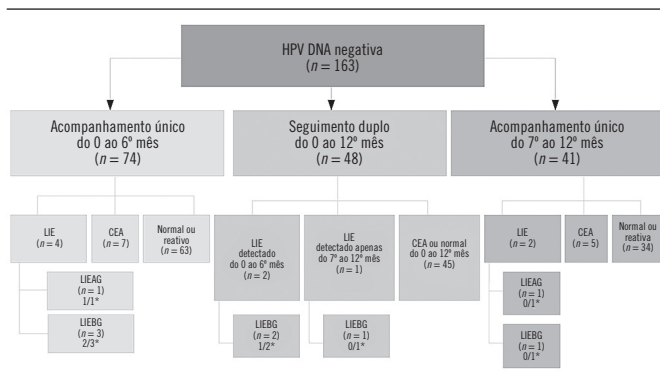
Dos 273 pacientes com CEA incluídos no estudo pela colpocitologia, 110 (40,3%) apresentaram captura híbrida positiva para HPV de alto risco, como mostra a **Figura 1**. Entre estes e ao longo de um ano, 43 (39%) pacientes apresentaram lesões cervicais. Foram detectados pela histologia, 19 casos de LIEBG (cinco diagnósticos histológicos e 14 diagnósticos colpocitológicos), 23 casos de LIEAG (19 diagnósticos histológicos e quatro diagnósticos colpocitológicos) e um caso de adenocarcinoma *in situ* determinado. Dos 57 pacientes submetidos à avaliação colpocitológica ou histológica em seis meses, 33 apresentaram lesões, enquanto 10 pacientes apresentaram lesões na segunda metade do acompanhamento de um ano.

Os 163 (59,7%) casos que apresentaram diagnóstico de CEA por colpocitologia e captura híbrida negativa para HPV de alto risco estão analisados na **Figura 2**. Observou-se que nove (5,5%) pacientes tiveram diagnóstico subsequente de LIEBG ( $n = 7$ ), três determinados histologicamente e os demais por colpocitologia;



**FIGURA 1** – Distribuição dos casos positivos de HPV por captura híbrida para o resultado da avaliação histológica ou da colpocitologia em até um ano de seguimento após identificação de células escamosas atípicas

HPV: papilomavírus humano; DNA: ácido desoxirribonucleico; LIE: lesões intraepiteliais escamosas; CEA: células escamosas atípicas; LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LIEBG: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; \*número de casos com histologia/número total de casos.



**FIGURA 2** – Distribuição dos casos negativos de HPV por captura híbrida para o resultado da avaliação histológica ou colpocitologia em até um ano de seguimento após identificação de células escamosas atípicas

HPV: papilomavírus humano; DNA: ácido desoxirribonucleico; LIE: lesões intraepiteliais escamosas; CEA: células escamosas atípicas; LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LIEBG: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau; \*número de casos com histologia/número total de casos.

ou diagnóstico de LIEAG ( $n = 2$ ), dos quais um determinado por histologia e outro por colpocitologia. Com exceção de um caso de LIEBG, todos os outros foram detectados nos primeiros seis meses do seguimento de um ano.

Os casos de lesão cervical identificados no seguimento estavam significativamente concentrados nos pacientes que, além de apresentarem atipia, apresentaram captura híbrida positiva para HPV de alto risco (39% vs. 5,5%,  $p < 0,05$ ). A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos positivo e negativo são mostrados na **Tabela**.

**TABELA** – Sensibilidade, especificidade e valores preditivos positivos e negativos para LIEAG e LIEBG

Parâmetros (%)	LIEAG	LIEBG	Ambos
Sensibilidade	92	73	82,3
Especificidade	64	63,1	69,3
Valor preditivo positivo	20,9	17,2	38,1
Valor preditivo negativo	98,7	95,7	94,4

LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; LIEBG: lesão intraepitelial escamosa de baixo grau.

## DISCUSSÃO

O alto valor preditivo negativo (98,7%) obtido para a observação do LIEAG dentro de um ano após o diagnóstico de CEA na colpocitologia associada à captura híbrida negativa para HPV de alto risco indica vantagem em associar os dois métodos como ferramenta de rastreamento de lesões no colo uterino. Um alto valor preditivo negativo atribuído à captura híbrida após a identificação da CEA na colpocitologia pode ajudar na definição de condutas subsequentes, na medida em que tranquiliza o médico e o paciente e permite a redução da frequência de procedimentos invasivos, como colposcopia e biópsia<sup>(9,14)</sup>. Segundo Zeferino *et al.* (2018)<sup>(16)</sup>, quando o DNA de HPV de alto risco não for detectável, é muito improvável a ocorrência de lesões precursoras ou câncer de colo do útero.

A relevância de um alto valor preditivo negativo atribuído à captura híbrida é evidente no estudo Kaiser Permanente Northern California (Oakland), que envolveu 315.061 mulheres por mais de cinco anos. Naquelas que apresentaram negatividade para o HPV de alto risco, a incidência de câncer do colo do útero foi extremamente baixa (3,8 mulheres por 100.000/ano). Isso indica que a ausência do DNA do HPV nos testes de captura se correlaciona com baixas taxas de lesões cervicais<sup>(5)</sup>.

No estudo Addressing the Need for Advanced HPV Diagnostics (ATHENA) desenvolvido em 61 centros médicos dos Estados Unidos, 47.208 mulheres com 21 anos ou mais foram submetidas a rastreamento para câncer de colo do útero no período entre maio de 2008 e agosto de 2009. Do total, 1.578 foram diagnosticadas com ASC-US em citologia e submetidas a DNA para HPV de alto risco e biópsia, simultaneamente. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e taxas preditivas negativas atribuídas à captura híbrida foram as seguintes, respectivamente: 87,2% para CIN2 e 91,3% para CIN3; 71,1% para CIN2 e 70% para CIN3; 13,7% para CIN2 e 8,5% para CIN3; e 99,1% para CIN2; 99,6% para CIN3<sup>(9,14)</sup>.

Arbyn *et al.* (2013)<sup>(17)</sup> avaliaram a precisão dos métodos digene HC2 e APTIMA (Gen-Probe Incorp, San Diego, CA) para a

detecção de lesões CIN2 e CIN3. Foram analisados oito estudos com 1.839 mulheres diagnosticadas com ASC-US e 1.887 com citologia LIEBG, todas investigadas quanto à presença de HPV de alto risco. A sensibilidade atribuída aos métodos para pacientes com exame inicial de ASC-US com resultado CIN2 variou de 75% a 100%, e pacientes com resultado CIN3, de 93% a 100%. A especificidade variou de 20% a 81% para CIN2 e 38% a 81% para CIN3.

Sauter *et al.* (2014) estudaram 1.856 amostras colpocitológicas com diagnóstico ASC-US, que resultaram na captura híbrida de HPV de alto risco pelo método HC2. A taxa de sensibilidade atribuída à captura híbrida na modalidade de coteste foi de 96,7% para CIN2 e 95,3% para CIN3. A sensibilidade encontrada para o LIEAG em nosso estudo foi semelhante à relatada pelos autores citados<sup>(4, 5, 12, 14)</sup>.

Em um estudo retrospectivo, Fakhreldin e Elmasry (2016)<sup>(18)</sup> demonstraram que o teste para detecção de DNA de HPV de alto risco por reação em cadeia da polimerase (PCR) seguido de hibridização (HPV-DNA) pode prever dois terços dos casos de ASC-US que podem progredir para LIEAG. No entanto, em nosso estudo, observamos que 39% dos pacientes diagnosticados com CEA e com captura híbrida positiva para HPV de alto risco apresentaram LIEBG e LIEAG no período de um ano após o acompanhamento. Ou seja, apesar da alta sensibilidade em prever a presença ou o desenvolvimento de lesões neoplásicas do colo do útero, o método digene HC2 possui especificidade limitada.

De acordo com as atuais diretrizes brasileiras do MS para o rastreamento do câncer de colo uterino, em 2016, mulheres com mais de 30 anos de idade que apresentaram diagnóstico de ASC-US no exame citológico devem repetir a investigação colpocitológica após seis meses. Ao apresentar duas citologias negativas subsequentes, as mulheres devem ser aconselhadas a continuar a triagem citológica trienal. No entanto, se o resultado da repetição da citologia for igual ou sugestivo de lesão intraepitelial ou câncer, a paciente deve ser encaminhada para colposcopia<sup>(15)</sup>. No caso de maiores achados anormais (sugestivos de CIN2 ou CIN3) ou suspeita de invasão da colposcopia, biópsia deve ser realizada. Devido a não necessidade de biópsia após a detecção de CEA, nem todos os casos do nosso estudo foram confirmados por histologia. Em relação ao uso da captura híbrida para a investigação do HPV de alto risco, as diretrizes brasileiras do MS não recomendam seu uso rotineiramente, pois implica o uso de tecnologia não amplamente disponível no Sistema Único de Saúde (SUS) e não dispensa a citologia<sup>(15)</sup>.

Zeferino *et al.* (2018)<sup>(16)</sup> propuseram uma revisão e atualização das Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero do MS de 2016. Segundo os autores, os testes para detecção de DNA do HPV de alto risco devem ser aplicados de acordo com os recursos de cada município brasileiro e utilizados em mulheres com mais de 30 anos. No caso de colposcopia com ASC-US ou ASC-H, poderia ser utilizada a captura em vez da citologia na reavaliação após seis meses. Se positiva

para tipos oncogênicos, a paciente deve ser encaminhada para colposcopia. No caso de citologia negativa e triagem positiva para HPV, a captura deve ser repetida em 12 meses.

## CONCLUSÃO

---

Concluímos que o método HC2 para investigar a presença de DNA de HPV de alto risco tem um alto valor preditivo negativo para LIEBG e, principalmente, para LIEAG. Isso pode ajudar a definir o acompanhamento das pacientes com CEA à colpocitologia e reduzir os custos associados à triagem em longo prazo para a possível redução no número de colposcopias e biópsias indicadas para essas pacientes.

## AGRADECIMENTOS

---

Os autores gostariam de agradecer à equipe técnica do CEDAP pelo apoio indispensável.

## DECLARAÇÃO DE ÉTICA

---

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Regional Hans Dieter Schmidt de Joinville (Aprovação nº 3016825).

## CONFLITO DE INTERESSES

---

Os autores não têm conflitos de interesse a declarar.

## FINANCIAMENTO

---

Nenhum financiamento foi recebido para este estudo.

## CONTRIBUIÇÕES DO AUTOR

---

Adorno FA e Lousada DCF contribuíram igualmente para concepção e delineamento do estudo, aquisição e análise de dados, análise estatística e elaboração do manuscrito. Coelho KMPA e França PHC revisaram criticamente o manuscrito quanto ao conteúdo intelectual, bem como realizaram análise de dados complementares e aprovação final.

## REFERÊNCIAS

- McGuire S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. Adv Nutr. 2016; 7(2): 418-9. Publicado em 9 mar 2019. doi:10.3945/an.116.012211.
- Levi AW, Bernstein JI, Hui P, Duch K, Schofield K, Chheng DC. A comparison of the roche cobas HPV test with the hybrid capture 2 test for the detection of high-risk human papillomavirus genotypes. Arch Pathol Lab Med. 2016; 140(2): 153-7. doi: 10.5858/arpa.2015-0027-AO.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: Cancer J Clin. 2019; 69(1): 7-34. doi: 10.3322/caac.21551.
- Sauter JL, Mount SL, St. John TL, Wojewoda CM, Bryant RJ, Leiman G. Testing of integrated human papillomavirus mRNA decreases colposcopy referrals: could a change in human papillomavirus detection methodology lead to more cost-effective patient care? Acta Cytol. 2014; 58: 162-6. doi: 10.1159/000358246.
- Zhao C, Li Z, Nayar R, et al. Prior high-risk human papillomavirus testing and Papanicolaou test results of 70 invasive cervical carcinomas diagnosed in 2012: results of a retrospective multicenter study. Arch Pathol Lab Med. 2015; 139: 184-8. doi: 10.5858/arpa.2014-0028-OA.
- Liu L, Zhang Q, Chen Y, Guo F. Role of E6/E7 mRNA in discriminating patients with high-risk human papillomavirus-positive associated with cytology-negative and atypical squamous cells of undetermined significance. Biomed Res. 2017; 28: 3986-90.
- Mustafa RA, Santesso N, Khatib R, et al. Systematic reviews and meta-analyses of the accuracy of HPV tests, visual inspection with acetic acid, cytology, and colposcopy. Int J Gynaecol Obstet. 2016; 132(3): 259-65. doi: 10.1016/j.ijgo.2015.07.024.
- Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. Obstet Gynecol. 2015; 125(2): 330-7. doi: 10.1097/AOG.0000000000000669.
- Cox JT, Castle PE, Behrens CM, et al. Comparison of cervical cancer screening strategies incorporating different combinations of cytology, HPV testing, and genotyping for HPV 16/18: results from the ATHENA HPV study. Am J Obstet Gynecol. 2013; 208(3): 184.e1-184.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2012.11.020.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW, et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology Screening Guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. CA Cancer J Clin. 2012; 62(3): 147-72. doi: 10.3322/caac.21139.
- Barut MU, Kale A, Kuyumcuoğlu U, et al. Analysis of sensitivity, specificity, and positive and negative predictive values of smear and colposcopy in diagnosis of premalignant and malignant cervical lesions. Med Sci Monit. 2015; 21: 3860-7. doi: 10.12659/MSM.895227.
- Noël J-C, Simon P. Limitations on the detection rate of high-risk HPV by hybrid capture 2 methodology in high grade intraepithelial (HSIL) or atypical squamous cells-cannot exclude HSIL (ASC-H) cytological lesions with proved CIN2+. Anal Cell Pathol (Amst). 2015; 2015: 746502. doi: 10.1155/2015/746502.
- Bouchard-Fortier G, Hajifathalian K, McKnight MD, Zacharias DG, Gonzalez-Gonzalez LA. Co-testing for detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer compared with cytology alone: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Public Health. 2014; 36: 46-55. doi: 10.1093/pubmed/ftd057.
- Stoler MH, Wright TC Jr, Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL; ATHENA HPV Study Group. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. Am J Clin Pathol. 2011; 135: 468-75.
- Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção. Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. 2 ed. Rio de Janeiro, RJ: INCA; 2016.
- Zeferino LC, Bastos JB, Vale DBAP, Zanine RM, Melo YLMF, Primo WQSP. Guidelines for HPV-DNA Testing for Cervical Cancer Screening in Brazil. Rev Bras Ginecol Obstet. 2018; 40(6): 360-8. doi: 10.1055/s-0038-1657754.
- Arbyn M, Roelens J, Cuschieri K, et al. The APTIMA HPV assay versus the hybrid capture 2 test in triage of women with ASC-US or LSIL cervical cytology: a meta-analysis of the diagnostic accuracy. Int J Cancer. 2013; 132: 101-8. doi: 10.1002/ijc.27636.
- Fakhreldin M, Elmasry K. Improving the performance of reflex human papillomavirus (HPV) testing in triaging women with atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US): a retrospective study in a tertiary hospital in United Arab Emirates (UAE). Vaccine. 2015; 34(6): 823-30. doi: 10.1016/j.vaccine.2015.12.011.

### AUTOR CORRESPONDENTE

Flora Ávila Adorno  0000-0003-1637-9118  
e-mail: floraadorno@hotmail.com



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.