**CONCORDÂNCIA ENTRE OS RESULTADOS HISTOPATOLÓGICOS DA BIÓPSIA CERVICAL E DA EXÉRESE DA ZONA DE TRANSFORMAÇÃO NA UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO**

JOANA JÚLIA GÓES DE CAMPOS, especializanda na UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

RAYANA VALÉRIA DA CRUZ NEVES, especializanda na UNIFESP, São Paulo (SP), Brasil.

FERNANDA KESSELRING TSO, preceptora do ambulatório de PTGI (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil.

NEILA MARIA DE GÓIS SPECK, coordenadora do NUPREV (UNIFESP), São Paulo (SP), Brasil.

**Resumo**

**Introdução:** O câncer de colo uterino é importante causa de morbimortalidade. Representa o quarto tumor mais frequente na população mundial feminina**.** Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), 99% das lesões precursoras e dos cânceres invasivos do colo do útero são causadas pelo papilomavírus humano (HPV).**Objetivo:** Avaliar a concordância entre os resultados histolopatológicos da biópsia de colo uterino e da exérese da zona de transformação. **Material e Métodos:** Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal e retrospectivo, com amostra obtida em prontuários e laudos de anatomopatológico de pacientes atendidas no ambulatório de Patologias do Trato Genital Inferior (PTGI) da Escola Paulista de Medicina (EPM), no período de 2017 a dezembro de 2021, e que foram submetidas à exérese de zona de transformação (EZT) com o método de cirurgia de alta frequência. **Resultados:** foram incluídas no estudo 474 pacientes. Entre os resultados histopatológicos da biópsia de colo prévia à EZT, obtiveram-se 36 resultados negativos (7,6%), 22 resultados de lesão de baixo grau (4,7%), 5 resultados de metaplasia escamosa atípica (1%) e 411 resultados de lesões de alto grau (86,7%). Dos resultados histopatológicos da EZT por CAF, foram registrados 46 (9,7%) resultados negativos, 30 (6,3%) resultados de lesão de baixo grau, 21 (4,4%) resultados de metaplasia escamosa atípica, 354 (74,7%) resultados de lesão de alto grau e 23 (4,9%) carcinoma invasor. Efetuada comparação entre os resultados, verificou-se que, dos 474 casos, a avaliação histológica da EZT apresentou lesão de mesmo grau em 368 pacientes (77,6%). Em 54 (11,2%) a lesão encontrada na EZT foi menos grave do que a encontrada na biópsia e em 31 (6,54%) pacientes cursaram com o desaparecimento total da lesão. Em 53 (11,2%) a lesão encontrada na EZT foi mais grave do que a encontrada na biópsia. **Conclusão:** A concordância entre os resultados histológicos da biópsia cervical e do produto da exérese da zona de transformação é variável na literatura. Entre os fatores que justificam essa discordância, destaca-se: experiência do colposcopista para adequada realização da biópsia, divergência interobservador na análise de lâminas histopatológicas e terminologia para graduação das lesões utilizada nos estudos.

Palavra Chave: Neoplasias do Colo do Útero, Papilomavírus Humano

1. **INTRODUÇÃO**

         O câncer de colo uterino é uma importante causa de morbimortalidade. Representa o quarto tumor mais frequente na população mundial feminina, atrás apenas dos cânceres de mama, colorretal e de pulmão. Estima-se incidência global de 604.000 casos (de câncer de colo uterino,) com 342.000 mortes/ano.1 No Brasil, excetuando-se o câncer de pele não melanoma, o câncer cervical é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer.2

Segundo dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), 99% das lesões precursoras e dos cânceres invasivos do colo do útero são causadas pelo papilomavírus humano (HPV). Os HPV são classificados de acordo com seu potencial oncogênico em baixo risco (6, 11, 42, 44, 70 e 73), e alto risco (16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 e 68). Essa classificação taxonômica baseia-se na sequência de nucleotídeos dos HPV, claramente correlacionada com o tropismo tissular e o potencial oncogênico. Além destes, existe um grupo intermediário de HPV, os 26, 54 e 70, para os quais ainda não existe base epidemiológica que defina seu real impacto na carcinogênese. Dos 604.000 novos casos de câncer do colo do útero estimados anualmente em todo o mundo, o HPV 16 e o ​​HPV 18 representam 71% dos casos; enquanto os tipos 31, 33, 45, 52 e 58 de HPV são responsáveis ​​pelos outros 19%.3

A história natural do câncer cervical, usualmente, estende-se por um período de 10 a 20 anos e envolve a infecção persistente pelo HPV, com progressão para lesão precursora e finalmente desenvolvimento do câncer invasor. Cerca de 80% das mulheres ao longo da vida irão adquirir pelo menos uma infecção por HPV, o que mostra a natureza onipresente e facilidade de transmissão desse vírus. No entanto, apenas 10% de todas as infecções tornam-se persistentes, podendo evoluir com lesões pré-cancerígenas cervicais.4

Com o objetivo de uniformizar a terminologia diagnóstica das lesões epiteliais escamosas HPV-induzidas do trato anogenital inferior, o consenso LAST (“Lower Anogenital Squamous Terminology”) de 2012 recomenda a categorização das lesões em: (1) lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LIEBG), e (2) lesão intraepitelial escamosa de alto grau (LIEAG). LIEBG traduz a infecção produtiva de partículas virais, de menor risco biológico. Observam-se células proliferativas sem atipias significativas acometendo o terço basal do epitélio, com numerosas células exibindo atipias coilocitóticas nas camadas mais superficiais. Enquanto a LIEAG é a lesão de células epiteliais relacionada à infecção transformante neoplásica, de maior risco biológico. Caracteriza-se por marcante proliferação de células com maior desorganização (imaturidade celular), perda de polaridade, atipias e atividade mitótica significativas, acometendo o terço médio ou a metade superficial do epitélio e podendo ocupar toda a sua espessura. A terminologia diagnóstica de Richard, universalmente utilizada, classificava como NIC-1 as lesões de colo que atualmente correspondem às LIEBG, e como NIC-2/3 as LIEAG atuais. 5

O rastreamento com citologia oncótica é uma estratégia importante na eliminação global do câncer do colo do útero. Enquanto a vacinação contra o HPV visa evitar a neoplasia cervical prevenindo a infecção pelo HPV, o rastreamento visa detectar precocemente lesões precursoras, LIEAG e adenocarcinoma in situ, a fim de tratá-las de forma eficaz para prevenir o câncer invasivo e diminuir a taxa de mortalidade do câncer cervical.

A colposcopia consiste no exame da vagina e do colo do útero mediante visão de um microscópio binocular.  Sua indicação primordial é guiar o local da biópsia, através da localização e delimitação das lesões, sugeridas previamente no exame citológico. Como os sinais colposcópicos são indiretos e inespecíficos, é importante o treinamento adequado dos colposcopistas para correlacionar corretamente as alterações visíveis ao colposcópio com o laudo citopatológico da paciente, optando pela realização da biópsia se necessária.4

O exame histológico é aceito como o "padrão–ouro" para o diagnóstico do câncer cervical. Este método não identifica o vírus, mas observa as alterações patológicas características da infecção pelo mesmo. O material para estudo histopatológico pode ser obtido por meio de biópsia incisional dirigida pela colposcopia, biópsia em cone, curetagem endocervical ou biópsia excisional através da cirurgia de alta frequência (CAF). Apesar de ser o padrão ouro para diagnóstico de câncer, pode haver uma discordância entre o resultado histopatológico, citológico e da imagem colposcópica.6

Confirmado o diagnóstico através da biópsia, o tratamento das lesões intraepiteliais cervicais se faz através da exérese da zona de transformação (EZT). A técnica permite o diagnóstico histológico concomitante ao tratamento, diferentemente dos métodos destrutivos (locais), motivo pelo qual é o método de escolha em casos de LIEAG. A EZT com alça de alta frequência (CAF) quando comparada com à conização a frio tem como vantagens a realização ambulatorial, sob anestesia local e menor sangramento.

 Elaboramos este estudo com o objetivo de avaliar a fidedignidade entre o resultado histológico da biópsia de colo uterino e o da exérese da zona de transformação nas lesões precursoras do câncer de colo uterino.

1. **OBJETIVO**

 Avaliar a concordância entre os resultados histolopatológicos da biópsia de colo uterino e da exérese da zona de transformação.

1. **METODOLOGIA**

Trata-se de um estudo epidemiológico, transversal e retrospectivo. A amostra foi obtida através da análise de prontuários e laudos de anatomopatológico de pacientes atendidas no ambulatório de Patologias do Trato Genital Inferior (PTGI) da Escola Paulista de Medicina (EPM) no período de Janeiro de 2017 a Dezembro de 2021 e que foram submetidas à exérese de zona de transformação (EZT) com o método de cirurgia de alta frequência.

Todos os resultados histológicos foram adaptados à nova terminologia LAST como: cervicite crônica ou metaplasia escamosa sem atipia = negativo; NIC 1 = lesão intraepitelial de baixo grau (LIEBG); NIC 2 ou NIC 3 = lesão intraepitelial de alto grau (LIEAG). Sendo assim, classificados em: negativo, LIEBG, LIEAG, metaplasia escamosa atípica (MEA) e carcinoma invasor.

Foram definidos como critérios de exclusão do estudo: prontuários e laudos anatomopatológicos ausentes ou incompletos, pacientes submetidas a RECAF imediato devido comprometimento de margens.

Para o presente estudo, não houve a necessidade de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por se tratar de uma pesquisa apenas com prontuários, na qual não houve contato com as pacientes ou exposição de dados pessoais das mesmas.

  As informações coletadas foram registradas em planilha de Excel®. Foi realizado teste de concordância (coeficiente kappa) para a comparação entre os resultados histológicos da biópsia cervical e da EZT. O Coeficiente Kappa foi interpretado da seguinte forma: <0 = concordância insignificante; entre 0-0,2 = fraca;  0,21-0,4 = razoável;  0,41-0,6 = moderada; 0,61-0,8 = forte; ou 0,8-1,0 = quase perfeita. Os resultados foram demonstrados em tabelas, e confrontados com a literatura pertinente.

Garantiu-se o sigilo que assegura a privacidade e o anonimato dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa. Respeitaram-se todos os aspectos contidos na Resolução 196/96 que regulamenta pesquisas envolvendo seres humanos.

**4.       RESULTADOS**

 No período entre janeiro de 2017 e dezembro de 2021 foram realizadas 516 EZT por CAF no ambulatório de Patologias do Trato Genital Inferior (PTGI) da Escola Paulista de Medicina (EPM). Destas, foram incluídas 474 pacientes no estudo, após aplicação dos critérios de exclusão.

Os resultados histopatológicos da biópsia de colo prévia à EZT foram divididos entre negativos, metaplasia escamosa atípica, lesões de baixo grau e lesões de alto grau. Obtiveram-se 36 resultados negativos (7,6%), 22 resultados de lesão de baixo grau (4,7%), 5 resultados de metaplasia escamosa atípica (1%) e 411 resultados de lesões de alto grau (86,7%). [Tabela 1]

Tabela 1. Resultados histopatológicos da biópsia

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Histopatológico da biópsia de colo** | **Frequência** | **Porcentagem** |
| Negativo | 36 | 7,6% |
| LIEBG | 22 | 4,7% |
| MEA | 5 | 1% |
| LIEAG | 411 | 86,7% |
| Total | 474 | 100% |

Os resultados histopatológicos da EZT por CAF, também foram divididos entre negativos, lesões de baixo grau, metaplasia escamosa atípica, lesões de alto grau e carcinoma invasivo. Foram registrados 46 (9,7%) resultados negativos, 30 (6,3%) resultados de lesão de baixo grau, 21 (4,4%) resultados de metaplasia escamosa atípica, 354 (74,7%) resultados de lesão de alto grau e 23 (4,9%) carcinoma invasor. [Tabela 2]

Tabela 2. Resultados histopatológicos do EZT por CAF

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Histopatológico da EZT** | **Frequência** | **Porcentagem** |
| Negativo | 46 | 9,7% |
| LIEBG | 30 | 6,3% |
| MEA | 21 | 4,4% |
| LIEAG | 354 | 74,7% |
| Carcinoma invasor | 23 | 4,9% |
| Total | 474 | 100% |

Quando se compararam os resultados do histopatológico da biópsia e da EZT por CAF através da terminologia LAST (Tabela 3), verificou-se que, dos 474 casos, a avaliação histológica da EZT apresentou lesão de mesmo grau em 368 pacientes (77,6%). Em 54 (11,2%) a lesão encontrada na EZT foi menos grave do que a encontrada na biópsia e em 31 (6,54%) pacientes cursaram com o desaparecimento total da lesão. Em 53 (11,2%) a lesão encontrada na EZT foi mais grave do que a encontrada na biópsia. Foram diagnosticados 23 casos de carcinoma invasivo (duas pacientes com biópsia prévia negativa e 21 com biópsia de LIEAG). Observou-se ainda que das 36 pacientes submetidas a EZT por CAF com biópsia prévia negativa (indicada devido à presença de discordância cito-histológica), 17 (47,2%) apresentaram LIEAG na peça da EZT.

Tabela 3. Correlação entre o resultado histológico da biópsia e da EZT por CAF, pela terminologia LAST.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Histopatologia da EZT por CAF** | **Histopatologia da biópsia do colo** | | | | |
|  | **Negativo** | **LIEBG** | **LIEAG** | **MEA** | **Total** |
| **Negativo** | 15 | 5 | 25 | 1 | 46 |
| **LIEBG** | 2 | 6 | 21 | 1 | 30 |
| **LIEAG** | 10 | 10 | 332 | 2 | 354 |
| **MEA** | 7 | 1 | 2 | 11 | 21 |
| **Carcinoma invasor** | 2 | 0 | 21 | 0 | 23 |
| **Total** | 36 | 22 | 411 | 5 | 474 |

Legenda: Azul - EZT negativa (lesões da biópsia desapareceram)

                Verde - lesões de menor grau na EZT em comparação à biópsia

               Amarelo - lesões concordantes na EZT e biópsia

           Vermelho - lesões de maior grau na EZT em comparação à biópsia

**5. DISCUSSÃO**

A colpocitologia oncótica é utilizada como método de rastreamento do câncer cervical por seu baixo custo e alta especificidade. No entanto, devido à baixa sensibilidade, 70,4%, existe significativa quantidade de resultados falsos-negativos.7 A fim de melhorar a sensibilidade do rastreamento populacional, associa-se a colposcopia com biópsia dirigida nos casos de citologia oncótica alterada.

         A prevenção secundária consiste em uma das principais estratégias para redução da morbidade e mortalidade por câncer cervical. Nesse contexto, a colposcopia tem papel essencial no direcionamento do local para realização da biópsia do colo uterino, permitindo o diagnóstico precoce e tratamento das lesões precursoras do câncer de colo do útero.

Ainda não se adotou padrão único para abordagem terapêutica de mulheres com LIEAG. Segundo o Consenso Europeu de 2006, se confirmada a interpretação citológica de LIEAG, a ETZ é recomendada, desde que a mulher não esteja grávida.8

Identificou-se em nosso estudo uma taxa de 77,6 % de concordância entre o resultado histológico da biópsia cervical e da EZT obtida por CAF. Essa taxa varia na literatura em cerca de 42 a 65,9%.9,10 Pode-se atribuir essa variação de concordância na literatura à metodologia utilizada nos estudos. Aqueles que utilizaram a nova classificação LAST apresentaram uma maior taxa de concordância entre biópsia e EZT quando comparada àqueles que empregaram a terminologia de Richart. A terminologia LAST mostra-se, portanto, mais confiável em predizer o real risco biológico das lesões intraepiteliais.11

Quando evidenciada, a discordância de resultados pode ser atribuída a diversos fatores: biópsia dirigida não realizada em local de maior significância colposcópica; lesão pequena que é excisada completamente na biópsia;  reatividade local promovida pela biópsia; material insuficiente para detecção de lesão mais grave; lesão de maior profundidade não detectada pela colposcopia, permanência da lesão no endocérvice devido comprimento inadequado da EZT, ou ainda análise inadequada do resultado histopatológico da biópsia ou da peça da EZT.10

Avaliando a correlação entre a biópsia dirigida colposcopicamente e a histologia pós EZT encontramos uma concordância de 27,3% para as lesões de baixo grau e 81,3% para as lesões de alto grau/metaplasia escamosa atípica. Semelhantemente, Boonlikit et al. obtiveram conformidade de  33,3% para LIEBG e 78,5% para LIEAG.11 Além desses, Duesing et al. concluíram uma concordância de 95,1% para LIEAG e 63,2% para LIEBG.  Evidenciamos, assim, como em outros estudos, maior percentual de concordância para lesões de alto grau em detrimento das lesões de baixo grau.

Em nossa amostra, 11,2% das pacientes apresentaram EZT com lesão mais grave do que a encontrada na biópsia. Dentre as pacientes com biópsia negativa, 47,2% apresentaram LIEAG na peça da EZT e 5,5% carcinoma invasivo. Das pacientes com biópsia compatível com LIEBG, 50% apresentaram LIEAG/MEA no produto da EZT, enquanto 51% das pacientes com biópsia prévia de LIEAG apresentaram-se com carcinoma invasivo ao CAF. Justifica-se o risco de subdiagnóstico fornecido apenas pela biópsia, tendo em vista que a qualidade da mesma é influenciada por diversos fatores, como a experiência do colposcopista, instrumental, tamanho e número de fragmentos obtidos, além do tipo de zona de transformação.13

Como exemplo, Stuebs et al. identificaram lesão de maior gravidade na EZT em 7,3% das pacientes com ZT tipo 1 e 2, enquanto aquelas com ZT tipo 3 apresentaram lesões mais graves em 22,4%.14

Por outro lado, foi identificada lesão menos grave na EZT em 11,2% das pacientes do nosso estudo. Esse fato pode ser justificado por exérese completa de lesão através da biópsia prévia à EZT, ou ainda, trauma local promovido pela biópsia que estimula a imunogenicidade local da paciente auxiliando na regressão parcial ou completa da lesão. Byrom et al. observou taxa de regressão espontânea da LIEAG após realização de biópsia em cerca de 20% das pacientes.15

Kietpeerakool et al. encontraram lesões invasivas ocultas do colo do útero em 17% das mulheres com lesão de alto grau. Os dados obtidos em nosso estudo foram de 21 casos (5,1%) de lesões invasivas detectadas em pacientes com biópsia prévia de LIEAG.16 Ressaltando-se assim, que as lesões microinvasoras precoces podem estar nas criptas do epitélio glandular, de difícil visualização à colposcopia e consequente biópsia inadequada (com amostra glandular insuficiente), o que pode justificar o diagnóstico apenas após a realização da EZT. Vale salientar a importância de um profissional treinado e capacitado, visto que a seleção inadequada do local da biópsia pode ocasionar o não diagnóstico do carcinoma por biópsia.17

**6. CONCLUSÃO**

A concordância entre os resultados histológicos da biópsia cervical e do produto da exérese da zona de transformação é extremamente variável na literatura. Vários fatores justificam essa discordância, com destaque para experiência do colposcopista para adequada realização da biópsia dirigida, divergência interobservador na análise de lâminas histopatológicas e terminologia para graduação das lesões utilizada nos estudos.

Concluímos que a realização da EZT por CAF em pacientes submetidas à biópsia prévia complementa a terapêutica na maioria dos casos e melhora a acurácia diagnóstica em relação à biópsia dirigida de forma isolada.

**7. REFERÊNCIAS**

1.Sung  H,  Ferlay  J,  Siegel  RL,  et  al.  Global  cancer  statistics  2020:  GLOBOCAN  estimates  of  incidence  and  mortality  worldwide  for  36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin.  2021;71:209- 249.

2. Estimativa 2020 : incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro : INCA, 2019.

3.Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uteri: 2021 update. Int J Gynaecol Obstet. 2021 Oct;155 Suppl 1:28-44. doi: 10.1002/ijgo.13865. PMID: 34669203.

4. Sarah L. Bedell, Lena S. Goldstein, Amelia R. Goldstein, Andrew T. Goldstein. Cervical Cancer Screening: Past, Present, and Future. Sexual Medicine Reviews. Volume 8, Issue 1, 2020,Pages 28-37. ISSN 2050-0521.

5. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. Arch Pathol Lab Med. 2012

6. Hongyan Ren, Mengzhe Jia, Shujun Zhao, Hongyu Li & Suzhen Fan (2020): Factors Correlated with the Accuracy of Colposcopy-Directed Biopsy: A Systematic Review and Meta-Analysis, Journal of Investigative Surgery, DOI: 10.1080/08941939.2020.1850944

7. Rosa MI, Sibert P, Silva BR. Acurácia do teste de papanicolau no diafnóstico de lesões precursoras do câncer cervical. [v. 5 n. 2 (2016): Inova Saúde](https://periodicos.unesc.net/ojs/index.php/Inovasaude/issue/view/137).

8. Oliveira PS, Coelho CC, Cerqueira EFS, Lopes FVF, Alves MS, Fernandes A, Monteiro DLM. Conduta na lesão intraepitelial de alto grau em mulheres adultasRevisão • Rev. Col. Bras. Cir. 38 (4) • Ago 2011

9. Duesing N, Schwarz J, Choschzick M, Jaenicke F, Gieseking F, Issa R, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). Arch Gynecol Obstet 2012;286:1549-54

10. Deodhar KK, Banerjee D, Rekhi B, Menon S, Pathuthara S. Study of histopathology reports of loop electrosurgical excision procedure of cervical transformation zone and their correlation with preprocedural cervical biopsy and/or cytology: An audit. Indian J Pathol Microbiol [serial online] 2022

11. Bazani IT, Tsuchiya DS, Junior IV, Iglesias ML, Pereira AM. Correlação entre o resultado histopatológico da biópsia e o da exérese de zona de transformação por cirurgia de alta frequência para prevenção do câncer de colo do útero. Rev. Cient. IAMSPE. 2021

12. Boonlikit S, Asavapiriyanont 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

13.Juliato C, Teixeira J, Derchain S, Barbosa S, Martinez E, Panetta K, Angelo-Andrade L, Correlação entre o Diagnóstico Histológico da Biópsia e o da Conização por Cirurgia de Alta Freqüência por Alça (CAF) no Tratamento da Neoplasia Intra-epitelial Cervical . RBGO 22 (2): 65-70, 2000

14. Stuebs FA, Schulmeyer CE, Mehlhorn G, et al. Accuracy of colposcopy-directed biopsy in detecting early cervical neoplasia: a retrospective study. Arch Gynecol Obstet. 2019;299(2):525–532. doi:10.1007/s00404-018-4953-8.

15. Byrom J, Douce G, Jones PW, Tucker H, Millinship J, Dhar K, et al. Should punch biopsies be used when high grade disease is suspected at initial colposcopic assessment? A prospective study. Int J Gynecol Cancer 2006.

16. Kietpeerakool, C et. al. “Factors predicting occult invasive carcinoma in women undergoing a ‘see and treat’ approach,” Asian Pacifc Journal of Cancer Prevention, vol. 9, no. 2, pp. 209–212, 2008.

17. Yuyeon J. et al. Clinical factors that affect diagnostic discrepancy between colposcopically directed biopsies and loop electrosurgical excision procedure conization of the uterine cervix. Obstet Gynecol Sci 2018;61(4):477-488 <https://doi.org/10.5468/ogs.2018.61.4.477>