

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
FACULDADE DE MEDICINA  
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**SUELENE BRITO DO NASCIMENTO TAVARES**

---

**EFICIÊNCIA DO PRÉ-ESCRUTÍNIO RÁPIDO, REVISÃO  
ALEATÓRIA DE 10% E CRITÉRIOS CLÍNICOS DE RISCO COMO  
MÉTODOS DE CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE DOS  
EXAMES CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS**

---

**GOIÂNIA  
2007**

**SUELENE BRITO DO NASCIMENTO TAVARES**

---

**EFICIÊNCIA DO PRÉ-ESCRUTÍNIO RÁPIDO, REVISÃO  
ALEATÓRIA DE 10% E CRITÉRIOS CLÍNICOS DE RISCO COMO  
MÉTODOS DE CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE DOS  
EXAMES CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS**

---

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

**Área de concentração:** Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita Goreti Amaral

**GOIÂNIA  
2007**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA  
CENTRAL DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**

Dados Internacionais de Catalogação-na-apuiop-Publicação  
(CIP)(GPT/BC/UFG)

T231e Tavares, Suelene Brito do Nascimento.  
Eficiência do pré-escrutínio rápido, revisão aleatória de 10% e critérios clínicos de risco como métodos de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos cervicais / Suelene Brito do Nascimento Tavares. – 2007.  
125 f. : il.

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Rita Goreti Amaral.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Goiás, Faculdade de Medicina, 2007.

Bibliografia: f.99-103.  
Inclui listas de siglas.  
Anexos.

1. Câncer cervical – Citopatologia – Controle de qualidade  
2. Colo uterino – Câncer – Prevenção 3. Câncer – Citopatologia – Resultados falso-negativos I. Amaral, Rita Goreti. II. Universidade Federal de Goiás. **Faculdade de Medicina.** IV. Título.

CDU: 618.14-006

**SUELENE BRITO DO NASCIMENTO TAVARES**

**EFICIÊNCIA DO PRÉ-ESCRUTÍNIO RÁPIDO, REVISÃO  
ALEATÓRIA DE 10% E CRITÉRIOS CLÍNICOS DE RISCO  
COMO MÉTODOS DE CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE  
DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS CERVICAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás, para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde - Área de concentração: Patologia, Clínica e Tratamento das Doenças Humanas, aprovada em 06 de setembro de 2007, pela banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:

**Presidente**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita Goreti Amaral

**Membros**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marise Amaral Rebouças Moreira

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Maria de Castro

**Suplentes**

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Janaína Valadares Guimarães

Prof. Dr. Délio Marques Conde

**Data: 06/09/2007**

## *Dedico essa dissertação especialmente...*

*À minha querida Vó Didi (in memorian), que me acolheu com carinho e entusiasmo para eu continuar meus estudos, que me incentivou desde o início e não pode esperar o resultado. A quem não posso dar nada mais do que meu reconhecimento e gratidão. Muito obrigada, vovó por sua força, paciência, carinho e amor. Com muitas saudades...*

*Aos meus pais, Moacir e Zeunina, que além de me permitirem a vida, sempre estiveram ao meu lado. Nos momentos de lágrimas era em vocês que eu buscava o consolo e sempre me acolheram e me aconselharam com muita sabedoria! Nos momentos de alegria também estavam ali juntos comigo. Vocês são para mim exemplos de caráter e coragem, meus verdadeiros Mestres, pois graças à educação e formação que me deram, consegui estudar e alcançar os meus objetivos.*

*Ao meu amor e amigo Luíz André, parceiro de sonhos e dificuldades. Meu incentivador maior, sempre ao meu lado ajudando nas horas difíceis. Saiba que esse trabalho tem muito de você, exemplo de garra, caráter e perseverança.*

*Te amo muito!*

*Às minhas amadas filhas, Mariana e Ana Clara, por me fazerem ver o quanto a vida me é generosa, e que deve ser comemorada todos os instantes. Mariana você é meu exemplo de responsabilidade e determinação. Ana Clara você me mostra, a cada descoberta, o que é realmente importante. O amor e a alegria de vocês, meninas, tornam a minha vida mais completa e mais feliz.*

## *Dedico ainda...*

*Aos meus irmãos Neto, Heliane, Adriane e Christiane, obrigada pelo carinho e amizade. Que Deus continue sempre fazendo com que o amor que existe entre nós nunca se acabe, pelo contrário, aumente a cada dia, e que possamos sempre contar uns com os outros. Amo muito vocês! Neto, obrigada pelo carinho e paciência sempre que lhe pedi ajuda.*

*Aos meus sogros Luíz Augusto e Conceição por me aceitarem como filha.*

*Às minhas tias Maria, Cleoní e Cleusa, por terem feito parte dessa jornada. Sempre me acolhendo e me ajudando. Vocês são especiais!*

*Aos meus sobrinhos Leonor, Netinho, Amanda, Vanessa, Edighar, Erich, Analidia e Fábio Luíz. Vocês são alegria!*

*Aos meus cunhados Graça, Edmar, Lídia e Fabinho.*

*À minha amiga Luzia e à minha sobrinha Leonor que na minha ausência cuidaram das minhas filhas com dedicação e carinho. Não tenho palavras para demonstrar meu agradecimento a vocês!*

# Agradecimentos

*A Deus meu maior mestre, obrigado pela vida e saúde. Obrigado por me ensinar que ser mestre é amar as pessoas e ser amado, é ser feliz e transmitir felicidade, é ser formador de opinião de suas obras e ter fé, é sabedoria, discernimento e amor incondicional.*

*À querida amiga e orientadora Dra. Rita Goreti Amaral, que tem me ensinado muito a cada dia. Eu a vejo como uma pessoa que ama a vida e as oportunidades que Deus lhe tem concedido. Seu entusiasmo é contagiante, sua maneira admirável de ensinar nos faz ter sede de conhecimento e vontade de lutar. Os primeiros passos para iniciar este trabalho foram dados por você. As dificuldades vieram, mas você como uma grande amiga e uma excelente educadora, me orientou com sua inquestionável sabedoria sobre o que fazer. Hoje nosso trabalho ficou pronto graças à sua orientação segura. Eu só tenho a lhe agradecer, por ter sempre acreditado na minha capacidade. Que bom saber que posso contar com você na minha caminhada! Que Deus lhe abençoe sempre! Muito obrigada!!!*

*Ao Dr. Luíz Carlos Zeferino, obrigado por sua colaboração. Seus conhecimentos, experiência e sugestões pontuais foram muito importantes para a conclusão desse trabalho.*

*Aos professores doutores que fizeram parte das bancas de qualificação e defesa, Marco Túlio Zappata, Marise Amaral e Ana Maria, por suas críticas e considerações oportunas que contribuíram para o aperfeiçoamento deste trabalho.*

*Às amigas e colegas de trabalho Nádja, Professora Zair, Edna e Maria de Lourdes por terem colaborado durante o desenvolvimento desse trabalho, sempre com amor e dedicação. Obrigada pelo companheirismo. Sem vocês esse trabalho não seria possível.*

*À Profa. Dra. Sílvia Helena, por sua disponibilidade para realização das revisões dos esboços para definição do diagnóstico final, contribuindo com seus conhecimentos e experiência.*

*Aos meus colegas do Laboratório de Pesquisa da Doença de Chagas. Especialmente ao professor Luquetti, por ter me aberto as portas para a pesquisa e me ensinado a conduzi-la de maneira ética e profissional. Obrigada pela compreensão que teve comigo, principalmente durante a realização das disciplinas. Especialmente, ainda, à minha amiga e colega Rosângela, pelas inúmeras vezes que me ajudou. Obrigada por sua amizade e companheirismo!*

*Aos alunos da graduação, Diego, Andriele, Luciana e Patrícia por colaborarem com a digitação dos resultados no banco de dados.*

*A todos os amigos e funcionários do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha pela amizade e colaboração.*

*Aos colegas da Faculdade de Farmácia que me acolheram com carinho.*

*À estatística Gislaine que com grande competência realizou a análise dos dados.*

*Aos professores do Programa de Pós-graduação, pela generosidade ao dividirem sua experiência e conhecimentos.*

*Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico – CNPq, pelo apoio financeiro.*

*Às pacientes que aceitaram participar desse estudo, minha gratidão e que Deus abençoe vocês.*

*A todos que contribuíram de alguma forma para a realização desse trabalho.*



*Se você abre uma porta, você pode ou não entrar em uma nova sala. Você pode não entrar e ficar observando a vida. Mas se você vence a dúvida, o temor, e entra, dá um grande passo: nesta sala vive-se! Mas, também, tem um preço... São inúmeras outras portas que você descobre. Às vezes curte-se mil e uma. O grande segredo é saber quando e qual porta deve ser aberta. A vida não é rigorosa, ela propicia erros e acertos. Os erros podem ser transformados em acertos quando com eles se aprende. Não existe a segurança do acerto eterno. A vida é generosa, a cada sala que se vive, descobrem-se tantas outras portas. E a vida enriquece quem se arrisca a abrir novas portas. Ela privilegia quem descobre seus segredos e generosamente oferece afortunadas portas. Mas a vida também pode ser dura e severa. Se você não ultrapassar a porta, terá sempre a mesma porta pela frente. É a repetição perante a criação, é a monotonia monocromática perante a multiplicidade das cores, é a estagnação da vida... Para a vida, as portas não são obstáculos, mas diferentes passagens!*

**(Içami Tiba)**

# Estrutura da Dissertação

---

Esta dissertação está sendo apresentada no formato alternativo de disponibilização de dissertações de mestrado e teses de doutorado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS**.

Inclui uma introdução sobre o tema, os objetivos e a metodologia utilizada, um artigo de revisão bibliográfica sobre o tema e dois artigos originais - respondendo aos objetivos específicos - submetidos às revistas: *Revista Brasileira de Cancerologia*, *Cytopathology* e *Cancer Cytopathology*, respectivamente. E, por fim, as conclusões, as considerações finais, as referências bibliográficas e os anexos.

As etapas e experimentos necessários ao desenvolvimento desta pesquisa foram realizados nas Unidades Básicas de Saúde do Município de Goiânia e no Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da UFG.

Este estudo teve o apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (Edital MCT/CNPq 02/2006 – Universal).

# Resumo

---

O exame citopatológico é um método eficiente para prevenir o câncer do colo do útero, no entanto, apresenta altas taxas de resultados falso-negativos (RFN). Para reduzir os RFN, são necessárias medidas de controle interno e externo da qualidade na rotina dos laboratórios. O método de revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos (R-10%) é o mais utilizado, no entanto, não é eficiente para reduzir os RFN. Porém, há evidências de que a revisão dos esfregaços selecionados por critérios clínicos de risco (RCCR) e o pré-escrutínio rápido (PER) apresentam bons resultados. Esse estudo comparou o desempenho do PER, R-10% e RCCR como métodos de controle interno da qualidade dos esfregaços cervicais. A casuística foi constituída por 6.135 esfregaços citopatológicos cervicais de mulheres atendidas nas Unidades Básicas de Saúde de Goiânia – GO, no período de março de 2006 a março de 2007. Os resultados citopatológicos foram classificados de acordo com o Sistema de Bethesda 2001. Inicialmente 6.135 esfregaços foram submetidos ao PER e em seguida ao escrutínio de rotina (ER). Após o ER os esfregaços classificados como negativos foram selecionados com base em critérios clínicos de risco e aleatoriamente 10% do total de esfregaços e submetidos às respectivas revisões. Quatro citologistas foram responsáveis pelo PER, ER, R-10% e RCCR e três pelas revisões dos esfregaços alterados e discordantes em qualquer revisão. Os esfregaços com resultados negativos no PER, ER, R-10% e RCCR foram considerados diagnóstico final (DF). Os esfregaços com resultados suspeitos ou insatisfatórios, pelo PER, foram analisados separadamente por dois outros citologistas. Também os esfregaços cujos resultados foram considerados alterados ou insatisfatórios pelo ER, R-10% e/ou RCCR foram igualmente revisados. Quando os dois citologistas revisores emitiram diagnósticos concordantes estes foram considerados DF. Os resultados discordantes foram analisados por um terceiro citologista e em uma reunião de consenso foi definido o DF. Todas as etapas do estudo foram realizadas às cegas, exceto na reunião de consenso. Os esfregaços classificados como negativos pelo ER que foram suspeitos pelo PER e/ou alterados nas R-10% e RCCR e confirmados pelo DF foram considerados RFN. Dos 6.135 esfregaços, 5.522 foram classificados como negativos, 84 como insatisfatórios e 529 como alterados pelo DF. A sensibilidade do PER foi de 63,0% para todas as anormalidades e de 96,7% para lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) quando comparado ao ER. A sensibilidade do PER foi de 74,9% para todas as anormalidades e de 95,0% para HSIL quando comparado ao DF. A sensibilidade da R-10% foi de 53,8% para todas as anormalidades quando comparado ao DF e não detectou nenhuma HSIL, enquanto a sensibilidade da RCCR foi de 64,0% para todas as anormalidades e de 75,0% para HSIL quando comparado ao DF. O PER acrescentou 132 (2,15%) esfregaços alterados, enquanto que a R-10% e a RCCR acrescentaram sete (0,11%) e 32 (0,52%), respectivamente. Enfim, o PER é uma alternativa eficiente de controle interno da qualidade, apresentando maior sensibilidade que as R-10% e RCCR na detecção de RFN. Permite, ainda, monitorar a taxa de RFN do laboratório, assim como avaliar continuamente o desempenho tanto do pré-escrutinador quanto do escrutinador de rotina.

**Palavras-chave:** Câncer cervical. Controle da qualidade. Resultados falso-negativos. Pré-escrutínio rápido. Revisão com base em critérios clínicos de risco. Revisão aleatória de 10%.

# Abstract

---

Cytopathology is an effective method of screening for cervical cancer; however, this method has high rates of false-negative results (FNR). To reduce FNR, routine measures of internal and external quality control are required in laboratories. The 10% random review of negative smears (R-10%) is the most commonly used method; however, it is not effective in reducing FNR. Nevertheless, there is evidence that the review of smears selected according to clinical risk factors (RCRF) and rapid prescreening (RPS) of all smears present good results. This study evaluated the performance of RPS, R-10% and RCRF as methods of internal quality control of cervical smear testing. The sample was composed of a total of 6,135 cervical smears from women who had attended Basic Health Clinics in Goiânia – Goiás between March 2006 and March 2007. The cytopathological results were classified according to the 2001 Bethesda System. Initially, 6,135 smears were submitted to RPS followed by routine scrutiny (RS). Following RS, smears classified as negative were selected on the basis of clinical risk criteria, while 10% of all the smears were selected randomly, both sets then being submitted to the respective reviews. Four cytologists were responsible for RPS, RS, R-10% and RCRF, and three for reviewing the abnormal and discordant smears from any of the reviews. The smears classified as negative in RPS, RS, R-10% and RCRF were considered to have a final diagnosis (FD) of negative. Smears considered suspect or unsatisfactory at RPS were analyzed separately by two other cytologists. Smears considered abnormal or unsatisfactory at RS, R-10% and/or RCRF were likewise reviewed. When the two reviewing cytologists reached concordant diagnoses, these were considered the FD. Discordant results were analyzed by a third cytologist and a consensus meeting was held to define the FD. All stages of the study were performed blinded except for the consensus meeting. Smears classified as negative at RS, which were suspect at RPS and/or considered abnormal at R-10% and RCRF and confirmed abnormal in the FD, were considered FN results. Of the 6,135 smears, 5,522 were classified as negative, 84 as unsatisfactory and 529 as abnormal in the FD. Sensitivity of RPS was 63.0% for all abnormalities and 96.7% for *high-grade squamous intraepithelial lesion* (HSIL) compared to RS. The sensitivity of RPS was 74.9% for all abnormalities and 95.0% for HSIL compared to FD. The sensitivity of R-10% was 53.8% for all abnormalities when compared to FD. R-10% failed to detect any cases of HSIL. The sensitivity of RCRF was 64.0% for all abnormalities and 75.0% for HSIL compared to the FD. RPS identified an additional 132 (2.15%) abnormal smears, whereas R-10% and RCRF identified an additional 7 (0.11%) and 32 (0.52%), respectively. In conclusion, RPS is an effective method of internal quality control and has better sensitivity than R-10% and RCRF for the detection of FN results. It also allows the FN rate of the laboratory to be monitored and permits continuous evaluation of the prescreening cytologist and the routine screening cytologist.

**Key words:** Cervical cancer. Quality control. False-negative results. Rapid prescreening. Review based on clinical risk criteria. 10% random review.

# Lista de Siglas

---

- AGC** *Atypical glandular cells*  
(Células glandulares atípicas)
- ASCUS** *Atypical squamous cells of undetermined significance*  
(Células escamosas atípicas de significado indeterminado)
- ASC-US** *Atypical squamous cells of undetermined significance*  
(Células escamosas atípicas de significado indeterminado)
- ASC-H** *Atypical squamous cells cannot exclude HSIL*  
(Células escamosas atípicas, não é possível excluir HSIL)
- CIQ** Controle Interno da Qualidade
- CNPq** Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- COEP** Comitê de Ética em Pesquisa
- DF** Diagnóstico final
- ER** Escrutínio de rotina
- HSIL** *High-grade squamous intraepithelial lesion*  
(Lesão intra-epitelial escamosa de alto grau)
- IC 95%** Intervalo de confiança a 95%
- LSIL** *Low-grade squamous intraepithelial lesion*  
(Lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau)
- PER** Pré-escrutínio rápido
- RCCR** Revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco
- R-10%** Revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos
- RFN** Resultado falso-negativo
- SUS** Sistema Único de Saúde
- TCLE** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- UFG** Universidade Federal de Goiás

# Sumário

---

RESUMO	
ABSTRACT	
LISTA DE SIGLAS	
<b>1. INTRODUÇÃO*</b>	<b>13</b>
<b>2. OBJETIVOS</b>	<b>21</b>
2.1. OBJETIVO GERAL	21
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	21
<b>3. METODOLOGIA</b>	<b>22</b>
3.1. DESENHO DO ESTUDO	22
3.2. TAMANHO DA AMOSTRA	22
3.3. SELEÇÃO DE CASUISTICA	22
3.4. VARIÁVEIS	23
3.5. COLETA DE DADOS	26
3.6. PROCEDIMENTO TÉCNICO E OPERACIONAL	26
<b>4. PUBLICAÇÕES</b>	<b>32</b>
4.1. ARTIGO 1	32
4.2. ARTIGO 2	54
4.3. ARTIGO 3	72
<b>5. CONCLUSÕES</b>	<b>96</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS</b>	<b>97</b>
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*	99
ANEXOS	104

# 1. Introdução\*

---

O câncer de colo do útero ainda é um problema de saúde pública com aproximadamente 500.000 novos casos por ano no mundo (FERRAZ et al., 2005). No Brasil, estima-se que seja a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres, sendo superado pelo câncer de pele (não-melanoma) e pelo câncer de mama, e a quarta causa de morte por câncer em mulheres. O número de casos novos esperados em 2006 foi de 19.260, com um risco estimado de 20 casos a cada 100.000 mulheres (INCA, 2007).

O câncer do colo do útero é uma doença com alta incidência e alta prevalência, com história natural longa, sendo possível identificar suas lesões precursoras, que nesta fase de evolução têm alta possibilidade de regredir espontaneamente, podem permanecer estáveis por tempo desconhecido e um contingente muito menor pode progredir até tornar-se carcinoma invasor. Essa dinâmica evolutiva das lesões precursoras tem implicações no planejamento do rastreamento e das ações diagnósticas e terapêuticas, pois se diagnosticadas nessa fase de evolução são tratáveis e curáveis (CANTOR et al., 2005; LEAL et al., 2003; ZEFERINO et al., 1996, 1998).

O exame citopatológico foi sugerido como uma ferramenta para a detecção precoce do câncer do colo do útero desde 1941 (MOHAR; FRÍAS-MENDÍVIL, 2000; MORIN et al., 2000; ORTIZ-VÁZQUEZ; DUARTE-TORRES; CORTEZ-ORTEGA, 2001). É considerado um método eficiente, pois identifica as lesões precursoras, podendo levar a um significativo decréscimo da mortalidade (BERGERON et al., 2000; COCCHI et al., 1997; DEMAY, 1997; GUIMARÃES; SILVA, 1995; JOSTE; CRUM; CIBAS, 1995; ORTIZ-VÁZQUEZ; DUARTE-TORRES; CORTEZ-ORTEGA, 2001; TABBARA; SIDAWY, 1996). Em países onde os programas de rastreamento são bem estruturados e organizados, as taxas de incidência e mortalidade reduziram em aproximadamente 70% (FERRAZ et al., 2005). Entretanto, isso não acontece em

---

\* MENDES, M.T.R.; CRUZ, A.C.; CURTY, M.G. Citações: quando, onde e como usar (NBR 10520/2002). Niterói: Intertexto, 2002. 63p.

países onde os programas de rastreamento são ineficazes e não há medidas efetivas de controle da qualidade e a incidência e mortalidade continuam altas (DEMAY, 1997; FERRAZ et al., 2005; MOHAR; FRÍAS-MENDÍVIL, 2000).

Um programa eficaz para o rastreamento do câncer do colo do útero, deve compreender métodos para detecção de alta sensibilidade, especificidade e facilidade de implementação (BERGERON et al., 1997). O exame citopatológico tem sido alvo de muitas críticas devido à sua baixa sensibilidade, pois a despeito de repetidos exames, certo número de mulheres desenvolvem o câncer cervical invasivo, em parte devido às taxas de RFN que podem variar de 2% a 50% (BERGERON et al., 2000; DEHNER, 1993; DOORNEWAARD, 1997; FERRAZ et al., 2005; GAY; DONALDSON; GOELLNER, 1985; MITCHELL; MEDLEY, 1995; ROWE; MARSHALL; BENTZ, 2002).

As principais causas de RFN estão relacionadas ao erro de coleta, ao erro de escrutínio e ao erro de interpretação do diagnóstico (DOORNEWAARD et al., 1997; FERENCZY; FRANCO, 2001; MITCHELL; MEDLEY, 1995; ORTIZ-VÁZQUEZ; DUARTE-TORRES; CORTEZ-ORTEGA, 2001). O erro de coleta é responsável por 20% a 39% dos RFN e ocorre devido a não representatividade da mucosa cervical, à escassez de células neoplásicas, à necrose e inflamação presentes nos esfregaços as quais podem prejudicar a análise (DEMAY, 1997; FERENCZY; FRANCO, 2001; ORTIZ-VÁZQUEZ; DUARTE-TORRES; CORTEZ-ORTEGA, 2001; RENSHAW, 1997; VECCHIONE; CENCI, 1999).

O erro de escrutínio varia de 10% a 67% e ocorre quando as células neoplásicas estão representadas no esfregaço, mas não são identificadas pelo escrutinador. Contribuem para esse erro fatores relacionados ao processo de escrutínio, como a falta de atenção e concentração, tempo insuficiente para analisar o esfregaço e a pouca experiência do profissional. Fatores relacionados à qualidade do esfregaço citopatológico também contribuem, tais como a presença de células anormais escassas e pequenas (BERGERON et al., 1997; DEMAY, 1997; DOORNEWAARD et al., 1997; MELAMED, 1996; PAJTLER et al., 2006; PITTOLI et al., 2003; VECCHIONE; CENCI, 1999).

O erro de interpretação ocorre quando as células neoplásicas são reconhecidas, mas são interpretadas como benignas, ou mesmo são subavaliadas



e classificadas erroneamente (GAY, DONALDSON; GOELLNER, 1985). Esse erro é atribuído principalmente à pouca experiência do escrutinador, bem como a informações clínicas inadequadas (RENSHAW, 1997; VECCHIONE; CENCI, 1999).

Para melhorar a qualidade do exame citopatológico e conseqüentemente reduzir os RFN, é necessário implementar medidas, tais como programas de controle interno e externo da qualidade na rotina dos laboratórios, que garantam a qualidade dos exames citopatológicos em todos os setores, desde a coleta até emissão dos laudos (COCCHI et al. 1997; FARRELL et al., 1997; FERRAZ et al., 2005; MICHELOW; MCKEE; HLONGWANE, 2006; RENSHAW, 2001). Um programa da qualidade em citopatologia tem como objetivo final melhorar o desempenho do exame citopatológico em detectar anormalidades escamosas e glandulares e, conseqüentemente, reduzir as taxas de RFN (PAJTLER et al., 2006; VOOIJS, 1996).

O controle interno da qualidade (CIQ) deve ser composto por um conjunto de ações sistematizadas e realizadas regularmente, que abranjam a observação do tempo de escrutínio, o controle da carga de trabalho do escrutinador, a revisão hierárquica dos esfregaços e a revisão dos esfregaços negativos. Há vários métodos ou ações de CIQ, tais como a análise da correlação cito-histológica, revisão retrospectiva dos exames, monitoramento estatístico da freqüência das lesões e da adequabilidade da amostra, inclusão proposital de esfregaços anormais na rotina e qualificação do pessoal que pode incluir exame de proficiência (MODY et al., 2000).

Algumas das estratégias recentemente propostas para a redução dos problemas relacionados à adequabilidade da amostra estão concentradas em novos sistemas de fixação do espécime, onde o material escovado e/ou raspado é imediatamente colocado em um frasco contendo um líquido fixador, sendo o esfregaço posteriormente realizado no laboratório. Essa metodologia é denominada “citologia em amostra líquida”, “em base líquida”, “em camada delgada” ou em “monocamada” (PEREIRA et al., 2003; VELASCO, 2001).

Para minimizar os erros de escrutínio e de interpretação do diagnóstico, a melhor maneira, provavelmente, é a revisão. Essa pode ser feita através de uma dupla leitura, revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos no ER, revisão de uma porcentagem dos esfregaços interpretados como negativos no ER ou revisão utilizando sistemas automatizados como PAP NET, AUTO PAP, associados a

treinamento contínuo, por meio de atualização e aprimoramento, para todos os profissionais responsáveis pela realização dos exames citopatológicos (AMARAL et al., 2005; DI LORETO et al., 1997; DOORNEWAARD et al., 1997; ORTIZ-VÁZQUEZ; DUARTE-TORRES; CORTEZ-ORTEGA, 2001).

A revisão dos esfregaços previamente interpretados como negativos, é um método de CIQ inicialmente designado para resolver problemas inerentes ao exame citopatológico (MELAMED, 1996). Sem dúvida, o melhor método para evitar erros seria a revisão dupla de todos os esfregaços; prática que não seria ideal, pois é de difícil aplicação, visto que duplica o trabalho, diminui a produtividade e eleva os custos (ORTIZ-VÁZQUEZ; DUARTE-TORRES; CORTEZ-ORTEGA, 2001).

Nos EUA, as normas que dizem respeito a boas práticas para laboratórios estão contidas no *The Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988* (CDC, 1992). Para o exame citopatológico está estabelecida a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos (R-10%) como método de garantia interna da qualidade (CDC, 1992; ORTIZ-VÁZQUEZ; DUARTE-TORRES; CORTEZ-ORTEGA, 2001).

No Brasil, através do Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama (Viva-Mulher), o Ministério da Saúde recomenda a revisão de, no mínimo, 10% dos exames realizados. Esses exames deverão ser selecionados para o monitoramento interno da qualidade, conforme os seguintes critérios: todos os casos do roteiro de critérios clínicos de risco e citopatológicos; todos os exames insatisfatórios em decorrência de hemorragia; casos negativos aleatórios perfazendo, no mínimo, 5% do total dos exames realizados (BRASIL, 2002).

O método de R-10% consiste em escrutinar 10% dos esfregaços negativos selecionados aleatoriamente com o mesmo tempo gasto pelo ER, analisando todos os campos do esfregaço.

Kruger e Naryshkin (1994) consideraram o método de R-10%, uma alternativa para monitorar a qualidade do escrutínio dos esfregaços citopatológicos. No entanto, apesar de ser o mais utilizado, parece não ser eficiente para detectar as lesões não diagnosticadas no ER e dessa forma reduzir as altas taxas de RFN. Normalmente, mesmo que se detecte alguma discordância ou discrepância diagnóstica na amostra de 10%, não se revisam os 90% restantes, e ainda pode

demandar um tempo adicional de trabalho (DUDDING et al., 2001; FERRAZ et al., 2005; MELAMED, 1996; PAJTLER, et al., 2006).

Rohr (1990) confirma esse fato ao avaliar a R-10%, onde detectou apenas seis RFN em 2.980 esfregaços revisados, requerendo 348 horas de trabalho. Esses dados são consistentes com os resultados de Manrique et al. (2006) que encontraram apenas um RFN em 289 esfregaços negativos revisados, em um tempo total de aproximadamente 24 horas de trabalho. Para tentar minimizar a baixa sensibilidade, Koss (1993) sugeriu ampliar o número de esfregaços negativos revisados, pois revisando 20% dos esfregaços negativos detectou 3,9% de RFN do ER.

O método de revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco (RCCR) tem como critério a revisão de todos os esfregaços negativos no ER que contenham indicação de alterações observadas a partir de informações clínicas relevantes, antecedentes e sintomas referidos pela mulher que podem estar associadas com maior risco para neoplasias intra-epiteliais ou carcinoma invasivo do colo do útero, tais como hemorragia genital pós-menopausa; sangramento ectocervical de contato; evidência de doenças sexualmente transmissíveis ao exame ginecológico (inclusive HIV); alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou à colposcopia; radioterapia e/ou quimioterapia prévia; exame citopatológico anterior alterado (DI LORETO et al., 1997; BRASIL, 2002). Assim como a R-10% dos esfregaços negativos, essa revisão consiste em analisar todos os campos do esfregaço com o mesmo tempo gasto no ER.

Para as mulheres consideradas de alto risco com base em critérios clínicos, a revisão dos esfregaços negativos no ER potencialmente poderia detectar maior número de RFN nessa população. Hutchinson (1996) mostrou que esse método pode aumentar a sensibilidade do exame citopatológico cerca de 5% e é melhor que a R-10%. Estudo semelhante mostrou que a R-10% obteve uma taxa de RFN de 3% e a RCCR obteve uma taxa de 5,9% (MULLIGAN, 1998).

Manrique et al. (2006) relataram, entretanto, que a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos detecta mais exames com RFN do que a revisão somente dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco. Isso pode ser parcialmente explicado pelo fato de que o escrutinador diante de uma

informação clínica importante em relação a determinado esfregaço, ficaria mais atento ao escrutínio, o que pode resultar em uma taxa menor de RFN nesse grupo. É possível inferir que a boa qualidade das informações relacionadas aos critérios clínicos de risco poderia melhorar o desempenho dessa sistemática de controle da qualidade.

A revisão rápida de todos os esfregaços previamente interpretados como negativos foi descrita pela primeira vez em 1957, com a finalidade de substituir os métodos padrões de escrutínio, mas não foi utilizada. Apenas na década de 1990 o método ganhou popularidade ao ser introduzido no Reino Unido como uma alternativa eficiente de CIQ (DUDDING et al., 2001; FARAHER, 2001; FARAHER; BOXER, 1996; HUTCHINSON, 1996; PAJTLER et al., 2006). A revisão rápida consiste em escrutinar rapidamente durante 30 a 120 segundos todos os esfregaços interpretados previamente como negativos ou insatisfatórios para análise. Durante a revisão rápida, os esfregaços identificados como suspeitos são posteriormente submetidos a uma revisão detalhada por um profissional experiente, que determinará o diagnóstico final (DF) (AMARAL et al., 2005; BAKER, MELCHER; SMITH, 1995; FARAHER; BOXER, 1996; FERRAZ et al., 2005; ORTIZ-VÁZQUEZ; DUARTE-TORRES; CORTEZ-ORTEGA, 2001).

Arbyn e Schenck (2000) em um estudo de metanálise, concluíram que a revisão rápida de todos os esfregaços negativos é um método eficiente e tem melhor relação custo-benefício como garantia interna da qualidade do que a R-10%. Em outro estudo, Amaral et al. (2005) compararam o desempenho dos métodos de revisão rápida de 100% e R-10% como métodos de garantia interna da qualidade. Observaram que a revisão rápida de 100% apresentou uma sensibilidade de 73,5% ao passo que a R-10% obteve uma sensibilidade de 40,9%. Manrique et al. (2006) compararam o desempenho dos métodos de revisão rápida de 100% e R-10% em 2.887 esfregaços negativos. A revisão rápida detectou 92 esfregaços suspeitos, dos quais 42 foram considerados positivos, ao passo que dos 289 esfregaços submetidos ao método de R-10% apenas um foi confirmado como positivo.

Michelow; Mckee; Hlongwane (2006) selecionaram aproximadamente 26% (62.866) dos esfregaços negativos ou insatisfatórios de uma população de alto risco, os quais foram submetidos à revisão rápida, e detectaram 0.59% (373) esfregaços

suspeitos, após revisão detalhada 101 esfregaços foram reclassificados como lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) ou células escamosas atípicas não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H), 43 como lesão intra-epitelial escamosa de baixo grau (LSIL) ou células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) e 33 esfregaços como células glandulares atípicas (AGC).

Outro método que tem sido sugerido com a finalidade de aumentar a sensibilidade do exame citopatológico é o pré-escrutínio rápido (PER), que consiste no escrutínio durante um tempo limitado de no máximo 120 segundos, antes do ER (BROOKE; DUDDING; SUTTON, 2002; DJEMLI; KHETANI; AUGER, 2005; FARREL et al., 1997; SAVILLE; MITCHELL, 2004; SMITH et al., 2003). A exemplo da revisão rápida esse método tem sido praticado principalmente no Reino Unido. Duas vantagens do PER são descritas sobre a revisão rápida: primeira, o trabalho fica mais interessante para os escrutinadores porque a prevalência das anormalidades é maior devido ao fato de que todos os esfregaços são submetidos à pré-avaliação, ao passo que na revisão rápida, os esfregaços anormais identificados no ER são separados e somente os negativos são revisados; segunda, a sensibilidade relativa do PER e do ER pode ser determinada (ARBYN et al., 2003; DJEMLI; KHETANI; AUGER, 2005).

Farrell et al. (1997) mostraram que utilizando o tempo de um minuto, o PER detectou 86% dos casos de HSIL, 60% das LSIL e 48% das células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), detectados posteriormente pelo ER. Do total dos diagnósticos anormais, 11,8% dos casos de ASCUS, 10% das LSIL e 3,8% das HSIL foram identificados apenas pelo PER.

Outro estudo avaliou o desempenho do PER e também a variação interobservador na identificação das anormalidades. Observou-se que a sensibilidade do PER variou de 54% a 92% para as anormalidades de alto grau e de 33% a 75% para todos os graus. Os autores concluíram que o PER poderá ser utilizado como método de CIQ, bem como, para avaliar o desempenho de toda a equipe (BROOKE; DUDDING; SUTTON, 2002).

Em um estudo de metanálise, sobre o PER de esfregaços cervicais observou-se a sensibilidade média de 64,9% para todas as anormalidades, 72,6% para HSIL ou lesões mais severas. Aproximadamente 3% foram detectadas apenas

pelo PER (ARBYN et al., 2003).

Placid et al. (2004) compararam o desempenho do PER de 7.047 esfregaços com o ER, observaram uma sensibilidade para ASCUS de 83% (128/154), para LSIL de 87% (58/66), para HSIL de 100% (18/18). A proporção de esfregaços positivos detectados apenas no PER foi de 6,5%.

Enfim, as altas taxas de RFN é um dos maiores problemas enfrentados pelos laboratórios de citopatologia e o método de R-10%, que é o mais utilizado, não tem sido eficiente como método de CIQ. Entretanto, há evidências de que a RCCR e o PER apresentam bons resultados na detecção de RFN. Portanto, essa proposta precisa ser mais bem analisada e para isso é importante que se amplie e faça uma avaliação mais detalhada entre esses métodos de revisão em diferentes serviços para verificar se há concordância nos resultados.

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi avaliar o desempenho do PER, R-10% e RCCR para identificar aquele que oferece melhor desempenho como método de CIQ dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero.

Espera-se que os resultados desse estudo possam servir de subsídios na definição de um método de CIQ que apresente melhor desempenho e eficiência para a redução dos RFN dos exames citopatológicos. Dará também maior segurança às mulheres com resultados negativos que participam dos programas de rastreamento do câncer do colo do útero, conseqüentemente contribuirá com a redução da mortalidade por esse tipo de câncer.

## 2. Objetivos

---

### 2.1. OBJETIVO GERAL

Comparar o desempenho do pré-escrutínio rápido, revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos e revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco como métodos de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos cervicais.

### 2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

2.2.1. Comparar a eficiência do pré-escrutínio rápido dos exames citopatológicos com a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina.

2.2.2. Comparar a eficiência do pré-escrutínio rápido dos exames citopatológicos com a revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco.

2.2.3. Avaliar a eficiência do pré-escrutínio rápido dos exames citopatológicos em relação ao escrutínio de rotina.

2.2.4. Comparar a frequência dos resultados falso-negativos identificados através do pré-escrutínio rápido, revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos e revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco em relação ao diagnóstico final.

## 3. Metodologia

---

### 3.1. DESENHO DO ESTUDO

Este foi um estudo do tipo de teste de diagnóstico.

### 3.2. TAMANHO DA AMOSTRA

Para calcular o tamanho da amostra foi usada a fórmula para estudos de uma proporção. Para tal adotou-se como sendo infinita a população de estudo, onde se desejava ter a precisão de 5% e o percentual de resultados verdadeiros positivos (resultados falso-negativos do escrutínio de rotina) do pré-escrutínio rápido, tendo como base o trabalho de FARREL et al. (1997). A partir destes dados chegou-se ao tamanho amostral de 6.000 exames e foram incluídos nesse estudo 6.135 exames citopatológicos.

### 3.3. SELEÇÃO DE CASUÍSTICA

Este estudo teve como base a população feminina usuária do Sistema Único de Saúde (SUS) atendida nas Unidades Básicas de Saúde do município de Goiânia que se submeteu ao exame citopatológico cervical, no período de março de 2006 a março de 2007. A análise dos esfregaços foi realizada pela equipe de citologistas do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (UFG), o qual possui infra-estrutura e equipe para o seu desenvolvimento. Portanto, contou com profissionais de nível superior especialistas em citologia clínica responsáveis pela análise dos esfregaços citopatológicos, conferência e assinatura dos resultados. Contou também com técnicos responsáveis pelo recebimento e coloração das amostras, arquivo de lâminas e digitação dos laudos.



### 3.3.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos no estudo somente os esfregaços de mulheres que já iniciaram a atividade sexual (INCA, 2002); maiores que 18 anos na data da coleta e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A).

### 3.3.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Foram excluídos do estudo os esfregaços de mulheres que não iniciaram a atividade sexual; menores que 18 anos na data da coleta e que não assinaram o TCLE.

## 3.4. VARIÁVEIS

As variáveis e suas categorias estudadas foram:

**Roteiro de critérios clínicos de risco** - são alterações observadas a partir dos exames clínicos, antecedentes e sintomas referidos pela mulher que podem estar associadas com a presença de lesões intra-epiteliais escamosas ou carcinoma invasivo do colo do útero, tais como hemorragia genital pós-menopausa; sangramento ectocervical de contato; evidência de doenças sexualmente transmissíveis ao exame ginecológico (inclusive HIV); alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou à colposcopia; radioterapia e/ou quimioterapia prévia; exame citopatológico anterior com qualquer um dos diagnósticos especificados nos critérios citopatológicos (BRASIL, 2002).

**Adequabilidade da amostra** - propriedades do esfregaço citopatológico que permitem descrever suas características, avaliadas pelo escrutinador, de acordo com a presença de elementos celulares como: satisfatória para análise, fatores que podem obscurecer parcialmente o esfregaço e insatisfatória para análise (SOLOMON; NAYAR, 2004).

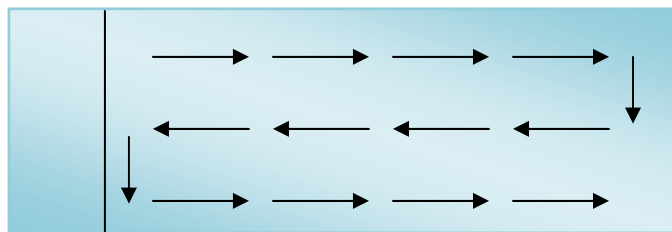
**Resultado citopatológico** - resultado do exame citopatológico, categorizado de acordo com a classificação do Sistema de Bethesda 2001 (SOLOMON; NAYER, 2004):

- Negativo para lesão intra-epitelial ou malignidade

- Anormalidades em células epiteliais escamosas:
  - Células Escamosas Atípicas
    - de significado indeterminado (ASC-US)
    - não é possível excluir lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (ASC-H)
  - Lesão Intra-epitelial Escamosa de Baixo Grau (LSIL) – (abrangendo: HPV/displasia leve/NIC 1)
  - Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau (HSIL) – (abrangendo: displasia moderada e severa, CIS; NIC 2, NIC 3)
  - Lesão Intra-epitelial Escamosa de Alto Grau, com características suspeitas de invasão
  - Carcinoma Escamoso Invasivo
- Anormalidades em células glandulares:
  - Atipias (AGC – SOE)
    - Células endocervicais atípicas, sem outras especificações
    - Células endometriais atípicas, sem outras especificações
    - Células glandulares atípicas, sem outras especificações
  - Atipias (AGC – NEO)
    - Células endocervicais atípicas, possivelmente neoplásicas
    - Células glandulares atípicas, possivelmente neoplásicas
  - Adenocarcinoma endocervical *in situ*
  - Adenocarcinoma invasivo
    - Endocervical
    - Endometrial
    - Extra-uterino
    - Sem outras especificações
  - Outras neoplasias malignas

**Pré-escrutínio rápido (PER)** - método de CIQ, onde o escrutinador analisa rapidamente todos os esfregaços antes do ER, utilizando a objetiva com aumento de 10x do microscópio e o tempo médio de um minuto, analisando no mínimo 50 campos do esfregaço. A técnica de escrutínio rápido utilizada foi a *Whole*, como indicado na Figura 1 (MONTEMOR et al., 2006). O resultado do PER é dado como

suspeito, negativo ou insatisfatório. Quando o resultado do PER e do escrutínio de rotina são discordantes entre si o esfregaço é revisado detalhadamente (FARRELL, et al. 1997).



**Figura 1.** Representação gráfica da Técnica *Whole*

**Escrutínio de rotina (ER)** – é a análise de todos os campos do esfregaço de rotina através do microscópio óptico, para o rastreamento do câncer do colo do útero, utilizando o tempo médio de 6 a 10 minutos.

**Revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina (R-10%)** - método de CIQ, que consiste em revisar 10% dos esfregaços que foram considerados negativos no ER, selecionados aleatoriamente, analisando todos os campos do esfregaço com o mesmo tempo gasto para o ER (BRASIL, 2002; CDC, 1992).

**Revisão dos esfregaços selecionados por critérios clínicos de risco (RCCR)** - método de CIQ, que consiste em revisar esfregaços que foram considerados negativos pelo ER, selecionados de acordo com o roteiro de critérios clínicos de risco, analisando todos os campos do esfregaço com o mesmo tempo gasto para o ER (BRASIL, 2002; CDC, 1992).

**Diagnóstico Final (DF)** - os esfregaços citopatológicos identificados como suspeitos ou alterados por qualquer um dos métodos de controle interno da qualidade foram analisados separadamente por dois citologistas; os casos concordantes foram considerados DF, quando os resultados foram discordantes, um terceiro citologista revisou o esfregaço e em uma reunião de consenso foi definido o DF. Os esfregaços identificados como negativos pelo ER e que não foram considerados suspeitos por qualquer um dos métodos de CIQ foram considerados DF.

**Resultado falso-negativo (RFN)** - esfregaços que foram classificados como suspeitos pelo método de PER ou que foram identificados como alterados pelos métodos de R-10% e RCCR e que não foram identificados pelo ER e confirmados como alterados pelo DF, foram considerados RFN.

### **3.5. COLETA DE DADOS**

Para esse estudo foi utilizada a ficha de requisição e resultado do exame citopatológico, padronizada pelo Ministério da Saúde - Programa Viva Mulher de Controle do Câncer de Colo de Útero e Mama (Anexo B). A identificação da mulher e as informações relevantes do roteiro de critérios clínicos de risco foram preenchidas nas unidades de saúde pelos médicos e enfermeiros responsáveis pela coleta da amostra. Os dados foram obtidos a partir das fichas de requisição com os respectivos resultados e das planilhas utilizadas no PER, R- 10%, RCCR, revisões dos esfregaços alterados e insatisfatórios no ER e revisão dos esfregaços discordantes (Anexos C, D, E, F, G e H).

### **3.6. PROCEDIMENTO TECNICO E OPERACIONAL**

Participaram desse estudo sete citologistas, todos com título de Especialista em Citologia Clínica.

Dois citologistas com experiência de dois e 10 anos foram responsáveis pela realização do ER. Dois citologistas com experiência de seis e 13 anos foram responsáveis pela realização do PER e pelas R-10% e RCCR, os quais se alternaram mensalmente nessas funções.

Outros três citologistas, dos quais dois são doutores, com experiência entre 13 e 15 anos, foram responsáveis pelas revisões detalhadas dos esfregaços suspeitos ou alterados identificados pelo ER e/ou por qualquer um dos métodos de CIQ, assim como a revisão dos casos discordantes para a definição do DF.

Devido o não conhecimento do método de PER, os citologistas inicialmente foram treinados. Durante o treinamento, os citologistas tiveram a oportunidade de não só conhecerem e aprenderem o método de PER, como também observar que ao escrutinarem um esfregaço em apenas um minuto eram capazes de identificar

alguma alteração. Entendeu-se que para as R-10% e RCCR não era preciso treinamento, pois são os métodos de CIQ atualmente utilizados no laboratório. No entanto, com a finalidade de atender a todos os quesitos e procedimentos estabelecidos na metodologia do estudo, sem alterar a rotina do laboratório, foi realizado um estudo piloto para definir a operacionalização do estudo.

Para evitar a fadiga e conseqüentemente a falta de concentração dos pré-escrutinadores, o PER foi realizado como primeira atividade diária, bem como não foi ultrapassado o limite de 40 lâminas por dia.

As seqüências de eventos foram definidas e executadas da seguinte maneira:

Inicialmente, todos os esfregaços citopatológicos da rotina foram submetidos ao PER. Os resultados foram classificados como suspeitos, negativos ou insatisfatórios e anotados na planilha (Anexo C). O pré-escrutinador utilizou o tempo médio de um minuto por esfregaço e não teve acesso à ficha de requisição que continha as informações da mulher e não participou do ER.

Após o PER, todos os esfregaços foram submetidos ao ER (Anexo B), sendo analisados todos os campos do esfregaço no tempo médio de seis a 10 minutos. Os citologistas responsáveis pelo ER não sabiam do resultado do PER, razão pela qual não foram realizadas identificações ou marcas nos esfregaços.

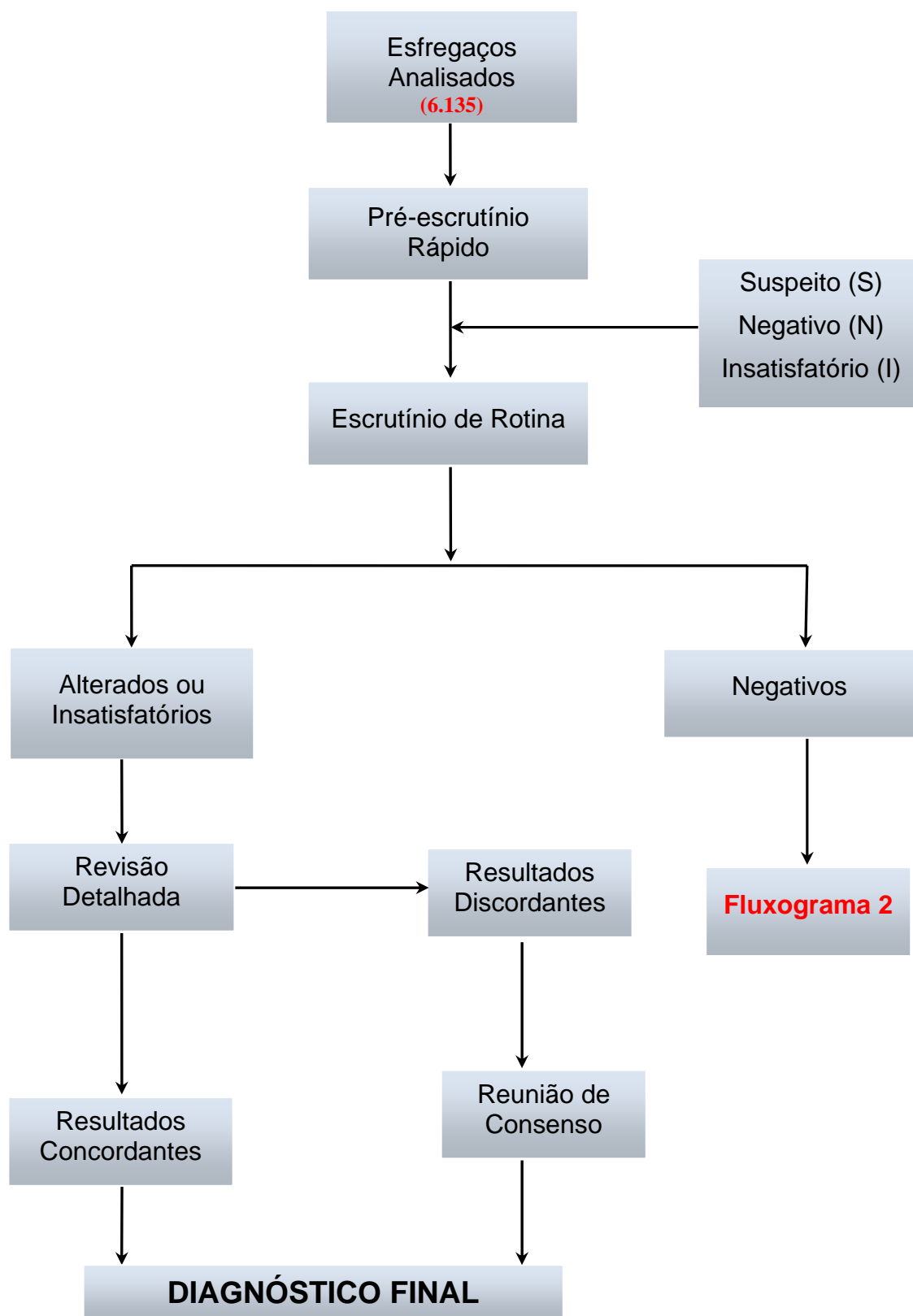
Em seguida ao ER, todos os esfregaços classificados como alterados ou insatisfatórios foram submetidos à revisão detalhada (Anexo F e G). Enquanto que os esfregaços classificados como negativos e que continham algum critério clínico de risco e 10% dos esfregaços negativos selecionados aleatoriamente foram submetidos às respectivas RCCR e R-10% (Anexo D e E). Os resultados dessas revisões foram classificados como negativos, alterados ou insatisfatórios.

Todos os esfregaços suspeitos, alterados ou insatisfatórios identificados pelo ER ou por qualquer um dos métodos de CIQ foram submetidos à revisão detalhada, a qual foi realizada por dois citologistas que não participaram de nenhuma etapa anterior. Quando os dois citologistas emitiram diagnósticos concordantes, estes foram considerados DF. Os resultados discordantes foram analisados por um terceiro citologista e em uma reunião de consenso foi definido o DF (Anexo F, G e H).

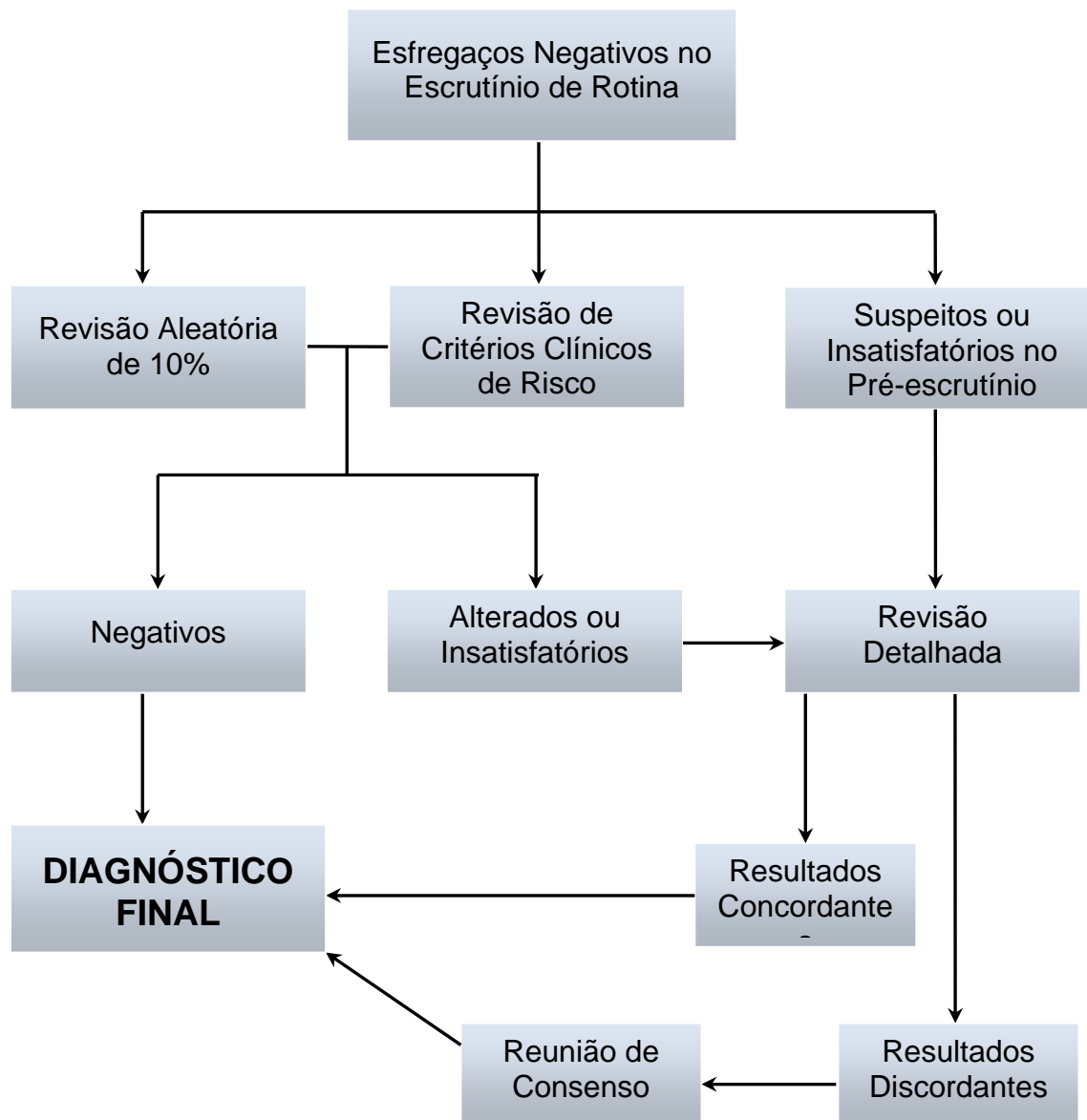
Os esfregaços que foram identificados como negativos pelo PER e pelo ER e

que não foram selecionados para a R-10% e RCCR foram considerados DF.

O procedimento técnico operacional está representado nos fluxogramas 1 e 2.



Fluxograma 1. Procedimento técnico operacional



**Fluxograma 2.** Procedimento técnico operacional (continuação)

### 3.7. PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados foram armazenados em banco de dados utilizando-se o programa Epi Info TM Versão 3.3.2, a partir das informações contidas nas:

- Ficha de requisição e resultados do exame citopatológico do colo do útero (Anexo B);
- Planilha do pré-escrutínio rápido (Anexo C);
- Planilha de revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina (Anexo D);
- Planilha de revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco (Anexo E);
- Planilha de revisão dos esfregaços alterados no escrutínio de rotina (Anexo F);
- Planilha de revisão dos esfregaços insatisfatórios no escrutínio de rotina (Anexo G);
- Planilha de revisão dos esfregaços com diagnósticos discordantes (Anexo H);

Após a digitação, os dados das planilhas foram conferidos, caso identificado algum erro, as correções eram feitas e novamente submetidas à digitação.

A taxa de RFN foi calculada tendo como numerador o total de RFN e como denominador o total de esfregaços analisados.

Para avaliar o desempenho dos métodos de PER, ER, R-10% e RCCR foi considerado o DF (BROOKE; DUDDING; SUTTON, 2002).

Para a análise estatística dos dados foi utilizado o programa SAS (SAS, 2001). Foram estimadas a sensibilidade e a especificidade com seus respectivos intervalos de confiança de 95%, bem como o valor preditivo positivo e valor preditivo negativo dos métodos de PER e ER (FLEISS, 1981). As variáveis foram estudadas de maneira descritiva, através do cálculo de frequências absolutas e relativas. Para estudar a associação das variáveis categóricas com a variável resposta, estudou-se cada uma delas bivariadamente através do cálculo da Razão de Prevalência (RP) e seu respectivo intervalo de confiança.



### 3.8. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudo teve como base informações contidas na ficha de requisição do exame citopatológico e nas planilhas dos métodos de CIQ. Os esfregaços foram submetidos aos procedimentos de CIQ de acordo com a rotina estabelecida na seção de citologia do Centro de Análises Clínicas Rômulo Rocha. Além disso, foram realizados procedimentos adicionais nos esfregaços que aumentaram a acurácia do exame. Os resultados citopatológicos enviados às pacientes foram os estabelecidos pelo DF.

Os pesquisadores não tiveram contato direto com as mulheres, cuja identificação constou apenas na ficha de requisição. Essa foi preenchida por profissionais das Unidades de Saúde responsáveis pela coleta das amostras. Nas planilhas adicionais utilizadas para as revisões não foi incluído o nome da mulher, ficando apenas como identificação o número de registro e o número da citologia.

As mulheres foram convidadas a participar deste estudo e foram informadas sobre os objetivos e metodologia da pesquisa pelo profissional responsável pela coleta e tiveram assegurado o direito de não aceitarem participar. As que aceitaram como voluntárias, participar leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

Os dados obtidos foram utilizados de maneira confidencial, obedecendo aos preceitos do Código de Ética Médica para a utilização científica de dados de pacientes e respeitada os princípios enunciados na Declaração de Helsinque III (2000) emendada em Edimburgo, Escócia, e na Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (BRASIL, 1996).

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (COEP-UFG) em 07/12/2005 (Anexo I) e foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através do Edital MCT/CNPq 02/2006 – Universal.

## 4. Publicações

---

### 4.1. ARTIGO 1

#### **Controle da Qualidade em Citopatologia Cervical: Revisão de Literatura**

Suelene Brito do Nascimento Tavares<sup>1</sup>, Rita Goreti Amaral<sup>1</sup>,  
Edna Joana Cláudio Manrique<sup>1</sup>, Nadja Lindany Alves de Sousa<sup>1</sup>,  
Zair Benedida Pinheiro de Albuquerque<sup>1</sup>, Luiz Carlos Zeferino<sup>2</sup>

Publicado na **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v.53, n.3, p.355-64, jul./ag. 2007

**Controle da Qualidade em Citopatologia Cervical: Revisão de Literatura**  
**Quality control in cervical cytopathology: a literature review**

Suelene Brito do Nascimento Tavares<sup>1</sup>, Rita Goreti Amaral<sup>1</sup>,  
Edna Joana Cláudio Manrique<sup>1</sup>, Nadja Lindany Alves de Sousa<sup>1</sup>,  
Zair Benedita Pinheiro de Albuquerque<sup>1</sup>, Luiz Carlos Zeferino<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Setor de Citologia Clínica, Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás (GO)

<sup>2</sup>Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas (SP)

**Correspondência**

Luiz Carlos Zeferino

E-mail: [zeferino@hc.unicamp.br](mailto:zeferino@hc.unicamp.br)

Rua Alexander Fleming 101 Campinas (SP) - Brasil - CEP: 13083-881

Telefone: (19) 3788-9305 - Fax: (19) 3289-9302

**Título resumido: Controle da Qualidade em Citologia Cervical**

## Resumo

O exame citopatológico é importante ferramenta para a detecção das lesões precursoras do câncer do colo uterino que, quando nesta fase, são tratáveis, resultando em significativo decréscimo da mortalidade. Entretanto, o exame citopatológico apresenta falhas, pois a taxa de resultados falso-negativos pode variar de 2% a 50%. Os resultados falso-negativos ocorrem principalmente devido a erro de coleta, de escrutínio e de interpretação. O controle interno e externo da qualidade na rotina dos laboratórios tem como objetivo final melhorar o desempenho diagnóstico do exame citopatológico, além de possibilitar a avaliação do desempenho do escrutinador e a identificação de causas de erros relacionados à coleta. O controle interno da qualidade pode ser realizado regularmente e abrange o monitoramento da adequabilidade da amostra, a observação do tempo de escrutínio, o controle da carga de trabalho do escrutinador, a revisão hierárquica dos esfregaços e a revisão dos esfregaços negativos. O controle interno da qualidade também pode compreender a análise da correlação cito-histológica, a revisão de exames anteriores, o monitoramento estatístico da frequência das lesões e da adequabilidade da amostra, a inclusão proposital de esfregaços anormais na rotina. Educação continuada, qualificação do pessoal e exame de proficiência periódico são estratégias a serem adotadas. Revisão aleatória ou total dos exames, revisão rápida ou detalhada são métodos que têm vantagens e desvantagens na detecção dos resultados falso-negativos. Cabe ao laboratório definir a melhor estratégia de controle interno da qualidade que permita a melhoria do processo técnico e, conseqüentemente, da qualidade do serviço dos laboratórios de citopatologia.

**Palavras-chave:** Câncer cervical, Controle da qualidade, Falso-negativos, Erro de escrutínio, Sensibilidade, Teste de Papanicolaou

## **Abstract**

Gynecologic cytopathology is an important tool for the detection of precursor lesions of cervical cancer, which at that stage are treatable, and results in a significant decrease in mortality. However, gynecologic cytopathology has drawbacks, the rate of false-negative results vary between 2% and 50%. False-negative results occur principally due to errors in the collection of samples, in examination and in interpretation. The ultimate objective of routine internal and external quality control in laboratories is to improve the diagnostic performance of the test, evaluate the performance of the screener, and to identify the causes of errors related to sample collection. Internal quality control may be carried out regularly and involves monitoring the adequacy of the sample, observing the duration of the examination, the control of screener's workload, hierarchical review of smears and review of negative smears. Internal quality control may also include analysis of the cytology/histology correlation, review of previous exams, monitoring of statistics on the frequency of lesions and sample adequacy, and the deliberate inclusion of abnormal smears in routine exams. Continued education, personnel training and periodic proficiency exams are strategies that should be adopted. Random or 100% review of smears, rapid review or detailed reviews are methods that have advantages and disadvantages for the detection of false-negative results. It is the laboratory's task to define the best strategy for internal quality control that will lead to an improvement in the technical procedures and consequently in the quality of the service provided by cytopathology laboratories.

**Keywords:** Cervical cancer, Quality control, False-negative results, Screening error, Sensitivity, Pap smear

## Introdução

O exame citopatológico foi sugerido como uma ferramenta para a detecção precoce do câncer do colo do útero, em 1941<sup>1</sup>. É considerado um método eficiente, pois tem a habilidade de identificar lesões precursoras do câncer do colo do útero, que naquele momento são tratáveis, podendo resultar em significativo decréscimo da mortalidade por esse tipo de câncer<sup>2-8</sup>.

Na prática, há regiões ou países que têm realizado rotineiramente o exame citopatológico, porém sem apresentar redução da mortalidade<sup>6</sup>. É fato que o exame citopatológico tem sido alvo de muitas críticas devido aos resultados falso-negativos, cujas taxas podem variar de 2% a 50%<sup>7,9-13</sup>. Como consequência, mais recentemente, tem sido questionada a sua validade nos programas de rastreamento do câncer do colo do útero<sup>2,13,14</sup>.

Os resultados falso-negativos ocorrem principalmente devido aos erros de coleta, de escrutínio e de interpretação do diagnóstico<sup>8,10,11,16-19</sup>. O erro de coleta é responsável por 20% a 39% dos resultados falso-negativos e ocorre devido a não representatividade ou escassez de células neoplásicas, fundo necrótico ou inflamação presentes nos esfregaços que podem prejudicar a análise<sup>3,5,6,8,10,19-23</sup>.

O erro de escrutínio varia de 10% a 67% e ocorre quando as células neoplásicas estão representadas no esfregaço, porém não são reconhecidas ou identificadas pelo escrutinador. Contribuem para esse erro fatores relacionados ao processo de escrutínio, como: falta de atenção e concentração, tempo insuficiente para analisar o esfregaço e a pouca experiência do profissional. Fatores relacionados à qualidade do esfregaço citopatológico também contribuem, tais como a presença de células anormais escassas e pequenas<sup>6,10,20-22,24,25</sup>.

O erro de interpretação é responsável por resultados falso-negativos e ocorre quando as células neoplásicas são reconhecidas, porém são interpretadas como benignas, ou mesmo são subavaliadas e classificadas erroneamente<sup>26</sup>. Esse erro é atribuído principalmente à experiência insuficiente, bem como a informações clínicas inadequadas<sup>22,23</sup>.

Para melhorar a qualidade do exame citopatológico é necessário implementar medidas, tais como programas de controle interno e externo da qualidade na rotina dos laboratórios<sup>2,3,5,12,13,27-29</sup>. Um programa da qualidade em citopatologia tem como objetivo final melhorar o desempenho do exame citopatológico em detectar anormalidades escamosas e glandulares e, conseqüentemente, reduzir as taxas de resultados falso-negativos<sup>25,30</sup>.

O controle interno da qualidade deve ser composto por um conjunto de ações sistematizadas e realizadas regularmente, que abrange o monitoramento da adequabilidade da amostra, a observação do tempo de escrutínio, o controle da carga de trabalho do escrutinador, a revisão hierárquica dos esfregaços e a revisão dos esfregaços negativos. Há vários métodos ou ações de controle interno da qualidade, tais como a análise da correlação cito-histológica, a revisão retrospectiva de exames, o monitoramento estatístico da freqüência das lesões e a adequabilidade da amostra, a inclusão proposital de esfregaços anormais na rotina e a qualificação do pessoal que pode incluir exame de proficiência<sup>31</sup>.

Esta revisão objetivou uma análise de artigos publicados em periódicos indexados nas bases de dados Medline e SciELO, abordando o controle da qualidade do exame citopatológico cervical. Os unitermos utilizados foram: câncer cervical, controle da qualidade, falso-negativos, erro de escrutínio, sensibilidade e teste de Papanicolaou, tendo sido selecionados artigos a partir de 1957 até a data corrente. No total, 70 artigos ou documentos foram analisados, incluindo manuais técnicos do Ministério da Saúde do Brasil e *Regulations for implementing clinical laboratory improvement of 1988- CLIA 88*. Neste artigo deu-se ênfase às vantagens e desvantagens (Quadro 1) dos métodos de controle interno da qualidade relacionados aos exames de citopatologia do colo uterino.

### **Revisão dos esfregaços selecionados por critérios clínicos de risco**

A revisão dos esfregaços selecionados por critérios clínicos de risco é um método que consiste na revisão de todos os esfregaços negativos no escrutínio de rotina que contenham indicação de alterações observadas a partir de informações clínicas relevantes, antecedentes e sintomas referidos pela mulher que podem estar

associadas com maior risco para neoplasias intra-epiteliais ou carcinoma invasivo do colo do útero, tais como hemorragia genital pós-menopausa; sangramento ectocervical de contato; evidência de doenças sexualmente transmissíveis ao exame ginecológico (inclusive HIV); alterações macroscópicas significativas ao exame especular ou à colposcopia; radioterapia e/ou quimioterapia prévia; exame citopatológico anterior alterado<sup>14,32</sup>.

Para as mulheres consideradas de alto risco com base em critérios clínicos, a revisão dos esfregaços negativos no escrutínio de rotina, potencialmente, poderia detectar maior número de resultados falso-negativos nessa população. Hutchinson<sup>33</sup> mostrou que esse método pode aumentar a sensibilidade do exame citológico em cerca de 5% e é melhor que a revisão aleatória de 10%. Estudo semelhante mostrou que a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos obteve uma taxa de resultados falso-negativos de 3% e a revisão dos esfregaços selecionados por critérios clínicos de risco obteve uma taxa de 5,9%<sup>34</sup>.

Manrique et al.<sup>35</sup> relataram, entretanto, que a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos detecta mais exames com resultados falso-negativos do que a revisão somente dos esfregaços selecionados por critérios clínicos. Isso pode ser parcialmente explicado pelo fato de que o escrutinador, diante de uma informação clínica importante em relação a determinado esfregaço, ficaria mais atento ao escrutínio, o que poderia resultar em uma taxa menor de resultados falso-negativos nesse grupo. É possível inferir que a boa qualidade das informações relacionadas aos critérios clínicos poderia melhorar o desempenho dessa sistemática de controle da qualidade.

### **Revisão de esfregaços cervicais prévios negativos em mulheres com lesão intra-epitelial ou carcinoma invasivo**

A *Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988* (CLIA 88)<sup>36</sup> e o Manual Técnico para Laboratórios<sup>32</sup> recomendam a revisão dos esfregaços prévios negativos, realizados nos últimos cinco anos, sempre que for feito o diagnóstico de lesão intra-epitelial escamosa de alto grau (HSIL) ou carcinoma invasivo, para que se identifiquem os resultados falso-negativos do exame citopatológico<sup>24</sup>. Hatem &



Wilbur<sup>37</sup>, ao revisarem esfregaços negativos de 17 pacientes com diagnóstico de displasia severa ou carcinoma invasivo, observaram que 88% dos esfregaços apresentavam alguma anormalidade. Outro estudo revisou 8.096 esfregaços prévios negativos, nos últimos cinco anos, de mulheres com resultado positivo e reclassificou 284 (3,5%) como lesão intra-epitelial ou carcinoma, 474 (5,9%) como células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASCUS), 7 (0,09%) como células glandulares atípicas de significado indeterminado (AGUS) ou adenocarcinoma, e 39 (0,5%) como insatisfatórios, sendo que 93% desses resultados falso-negativos foram identificados em esfregaços dos últimos três anos. Concluíram, então, que revisar esfregaços citológicos previamente diagnosticados como negativos para casos correntes diagnosticados como lesão intra-epitelial escamosa ou AGUS poderá identificar erros de escrutínio e de diagnóstico<sup>38</sup>.

A revisão crítica destas amostras é um exercício eficiente de educação continuada e permite entender melhor a causa de resultados citopatológicos incorretos, bem como planejar formas de melhorar o desempenho da equipe<sup>24</sup>. Todavia como esses resultados falso-negativos são detectados retrospectivamente, esse método não oferece benefício para a mulher.

### **Correlação entre os resultados citológicos e histológicos**

Desde a introdução do esfregaço cérvico-vaginal no rastreamento do câncer de colo do útero, os indicadores obtidos pela correlação cito-histológica têm sido apontados como um dos indicadores para medir e garantir a qualidade dos diagnósticos citológicos<sup>3,14</sup>. Di Loreto et al.<sup>14</sup> correlacionaram 157 esfregaços citopatológicos cérvico-vaginais com suas respectivas biopsias e observaram uma concordância em 75,8% dos casos. Todavia os dados obtidos por Di Loreto variam amplamente em relação a estudos semelhantes ou envolvendo outros observadores.

Algumas razões podem explicar as discordâncias ou discrepâncias cito-histológicas. A análise histológica e, principalmente, a citológica tem forte componente de subjetividade que pode resultar em alta variabilidade diagnóstica intra e interobservador. Conceitos e padrões adotados na interpretação dos esfregaços, assim como a falta de representatividade da lesão no esfregaço podem ser

detectados por meio desse método<sup>14</sup>. Razões como estas podem explicar, em parte, um caso classificado como negativo no exame citológico, apesar de a biopsia revelar uma neoplasia intra-epitelial cervical de grau 3 (NIC 3)<sup>39</sup>.

Dois comentários devem ser destacados em relação a esse método. A correlação cito-histológica tem valor quando as amostras para ambos os exames forem colhidas no mesmo momento, pois caso contrário, diferenças no diagnóstico cito-histológico poderão ocorrer devido à regressão ou progressão da lesão. Assim, quanto maior for o intervalo entre as coletas menor é o significado dessa análise. O segundo comentário é que esse método é aplicável somente aos casos submetidos à biopsia e, portanto, não tem utilidade para os esfregaços negativos no escrutínio de rotina.

### **Revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos do escrutínio de rotina**

É o método de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos mais utilizado, recomendado pela Academia Internacional de Citologia e pelo Ministério da Saúde no Brasil<sup>13,32,40,41</sup>. Kriger & Naryshkin<sup>42</sup> consideraram esse método uma alternativa para monitorar a qualidade do escrutínio dos esfregaços citopatológicos. No entanto não é eficiente para detectar as lesões não diagnosticadas no escrutínio de rotina e pode demandar um tempo adicional de trabalho.

Estudos têm demonstrado ser uma metodologia ineficiente para detectar resultados falso-negativos<sup>13,14,25,27,33,40,41,43-46</sup>. Pelo fato de esse método selecionar aleatoriamente apenas 10% dos esfregaços negativos, a maior porcentagem dos esfregaços não é revisada<sup>33,45,46</sup>. Rohr et al.<sup>44</sup> confirmaram esse fato ao avaliarem a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos, em que foram detectados apenas 6 falso-negativos em 2.980 esfregaços revisados, requerendo 348 horas de trabalho. Esses dados são consistentes com os resultados de Manrique et al.<sup>35</sup> que encontraram apenas um resultado falso-negativo em um grupo de 289 esfregaços negativos revisados, em um tempo total de aproximadamente 24 horas de trabalho. Para tentar minimizar a baixa sensibilidade, Koss<sup>47</sup> sugeriu ampliar o número de esfregaços negativos revisados, pois revisando 20% dos esfregaços negativos detectou 3,9% de resultados falso-negativos do escrutínio de rotina.

Amaral et al.<sup>45</sup> compararam o desempenho dos métodos de revisão rápida de 100% e revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos e observaram que a revisão de 10% é um método de baixo desempenho para detectar resultados falso-negativos e serve apenas para monitorar a qualidade do laboratório, sem, todavia, fornecer indicadores de qualidade que sejam eficientes para orientar o planejamento das ações ou intervenções que visem a abordar pontos fracos dos escrutinadores.

### **Revisão de 100% dos esfregaços**

A revisão de 100% dos esfregaços é o método mais minucioso para reduzir os erros do escrutínio de rotina, pois consiste no duplo escrutínio detalhado de todos os esfregaços<sup>48</sup>. Potencialmente essa modalidade de revisão deveria reduzir o maior número de resultados falso-negativos (18,7%), ainda que consuma maior tempo e recursos<sup>33</sup>. Tendo em vista que esse método revisa todos os casos, pode ser utilizado como padrão para avaliar o desempenho de estratégias alternativas de controle interno da qualidade<sup>33</sup>.

### **Revisão dos esfregaços negativos utilizando a automação**

A vantagem da automação é a detecção de células atípicas, mesmo quando escassas, associada à facilidade de se trabalhar com imagens digitais<sup>49,50</sup>. Os seguintes equipamentos de visualização e detecção automatizada foram identificados em trabalhos publicados: o *AutoPap Primary Screening System (Tripath Imaging)* que aglutina as tecnologias do *Autocyte Screen* (Roche), do *AutoPap (Neopath)* e do *PapNet* (Neuramedical Systemns); o *Thinprep Imaging System (Cytoc)* e o *InPath (Molecular Diagnostics)*<sup>49-54</sup>.

Os dois sistemas automatizados mais utilizados no controle interno da qualidade dos exames citopatológicos são o *PapNet* e o *AutoPap*. Eles são capazes de detectar resultados falso-negativos devido a erro de escrutínio, mas não oferecem informações relativas a erros de amostragem ou de interpretação<sup>23</sup>.

O *AutoPap System* tem demonstrado ser mais eficiente para seleccionar a amostra com maior risco de ter anormalidades do que a amostra aleatória de 10%<sup>23</sup>. Em um

estudo clínico, 12.000 esfregaços negativos foram revisados pelo *AutoPap* e os esfregaços selecionados foram revisados detalhadamente, observando-se que o *AutoPap* aumentou a sensibilidade do escrutínio de rotina em 9,83%<sup>33</sup>. Outro estudo que revisou 25.124 esfregaços negativos pelo *AutoPap* demonstrou que o sistema foi capaz de diminuir a taxa de resultados falso-negativos em até 25%<sup>28</sup>.

Segundo Koss et al.<sup>55</sup> todos os esfregaços deveriam ser escrutinados duas vezes e, que com a ajuda de uma máquina como o *PapNet*, revisar todos os esfregaços como uma medida de controle interno da qualidade poderia ser proveitoso, já que esse método demonstrou alta capacidade para detectar esfregaços anormais. Outro estudo, analisando 46 esfregaços prévios negativos de pacientes com HSIL e 920 esfregaços negativos como grupo-controle, detectou com o *PapNet* 20% de resultados falso-negativos no grupo de risco, e 1,6% no grupo-controle<sup>10</sup>. Entretanto a habilidade do *PapNet* em detectar o erro de escrutínio parece ser similar ao da revisão manual<sup>23</sup> ou pior, como demonstram Ashfaq et al.<sup>56</sup> e Vicchione & Cenci<sup>22</sup> que revisaram, respectivamente, 2.238 e 4.958 esfregaços negativos com o *PapNet* e encontraram apenas 0,2% e 0,42%, respectivamente, resultados falso-negativos. No, entanto, Arbyn et al.<sup>40</sup> em um estudo de meta-análise concluíram que a revisão automatizada pode ser mais sensível do que a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos, entretanto a um custo consideravelmente maior.

### **Revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos**

A revisão rápida ou parcial de todos os esfregaços previamente classificados como negativos foi descrita pela primeira vez em 1957, com a finalidade de substituir o método padrão de escrutínio<sup>57</sup>. Todavia, apenas na década de 1990, o método tornou-se mais conhecido ao ser introduzido no Reino Unido como uma alternativa de controle interno da qualidade.<sup>13,25,33,40,41,46,58-62</sup> A revisão rápida consiste em escrutinar rapidamente, durante 30 segundos a 120 segundos, todos os esfregaços interpretados pelo escrutínio de rotina como negativos ou insatisfatórios para análise. Durante a revisão rápida, os esfregaços identificados como suspeitos são posteriormente submetidos a uma revisão detalhada por um profissional experiente, que determinará o diagnóstico final<sup>18,13,25,35,40,45,60,63</sup>.

Arbyn et al.<sup>40</sup>, em um estudo de metanálise, concluíram que a revisão rápida de todos os esfregaços negativos é um método eficiente e tem boa relação custo-benefício como garantia interna da qualidade em relação à revisão aleatória de 10%. Em outro estudo, Amaral et al.<sup>45</sup> compararam o desempenho dos métodos de revisão rápida de 100% e revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos como método de garantia interna da qualidade. Observaram que a revisão de 10% apresentou uma sensibilidade de 41%, enquanto a revisão rápida apresentou uma sensibilidade de 74% e a especificidade foi próxima de 99% para ambos os métodos. Os autores concluíram que a revisão rápida de 100% é um método eficiente para detectar resultados falso-negativos do escrutínio de rotina, além de fornecer indicadores de desempenho que permitem identificar deficiências específicas de cada escrutinador. Manrique et al.<sup>35</sup> realizaram um estudo semelhante em 2.887 esfregaços negativos. A revisão rápida detectou 92 esfregaços suspeitos, dos quais 42 foram considerados positivos, mas dos 289 esfregaços submetidos ao método de revisão de 10% dos esfregaços negativos apenas um foi confirmado como positivo.

Michelow et al.<sup>29</sup> selecionaram aproximadamente 26% (62.866) dos esfregaços negativos ou insatisfatórios de uma população de alto risco, os quais foram submetidos à revisão rápida, e detectaram 0,59% (373) esfregaços suspeitos, posteriormente classificados como HSIL ou células escamosas atípicas não se pode excluir lesão de alto grau (ASC-H) (101 casos), LSIL ou células escamosas atípicas de significado indeterminado (ASC-US) (43 casos) e atipias glandulares (AG) (33 casos). No estudo de Pajtler et al.<sup>25</sup> a frequência de esfregaços falso-negativos foi de 1,14%.

A importante vantagem da revisão rápida é avaliar o desempenho do escrutinador de rotina e permitir planejar programas de educação continuada<sup>25,29,46</sup>. A revisão rápida não requer investimentos adicionais ou custos logísticos, todavia, deve considerar o custo do tempo de trabalho, determinado pela duração da revisão rápida e o tempo necessário para checar os esfregaços suspeitos<sup>29,40</sup>. O tempo de duração da revisão rápida pode ser de até dois minutos, porém não agrega ganho adicional significativo em relação ao tempo de um minuto<sup>27</sup>. Entretanto os laboratórios devem padronizar o tempo necessário, o revisor não deve ultrapassar 50 lâminas por sessão de leitura rápida e os revisores devem ser cuidadosamente

treinados<sup>45,46,64</sup>. Um fator limitante do método é o fato de não ser possível medir sua sensibilidade, pois o número de resultados falso-negativos não identificados pela revisão rápida é desconhecido<sup>65</sup>.

Outra desvantagem da revisão rápida é a ocorrência potencial de erros devido ao fato de o revisor reduzir a concentração por saber que esfregaços alterados já foram retirados e sobraram apenas alguns ou nenhum esfregaço falso-negativo<sup>46,65,66</sup>. Logo, um falso-negativo não identificado pela revisão rápida pode refletir tanto um escrutinador muito bom, quanto um revisor pouco experiente<sup>66</sup>.

### **Pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços**

Outro método que tem sido abordado com a finalidade de aumentar a sensibilidade do exame citopatológico é o pré-escrutínio rápido, que consiste no escrutínio rápido de todos os esfregaços, durante um tempo limitado de no máximo 120 segundos, antes do escrutínio de rotina. Assim como na revisão rápida, todos os esfregaços identificados como suspeitos e que não foram identificados pelo escrutínio de rotina são posteriormente submetidos a uma revisão detalhada por um profissional experiente, que determinará o diagnóstico final<sup>25,27,54,58,65,67-69</sup>. A exemplo da revisão rápida, esse método tem sido praticado principalmente no Reino Unido. Duas vantagens do pré-escrutínio rápido em relação à revisão rápida são descritas: primeira, o trabalho fica mais interessante para os escrutinadores porque a prevalência das anormalidades é maior devido ao fato de que todos os esfregaços são submetidos à pré-avaliação, ao passo que na revisão rápida pós-escrutínio de rotina, os esfregaços anormais identificados são separados e somente os negativos são revisados; segunda, a sensibilidade relativa do pré-escrutínio rápido e do escrutínio de rotina pode ser estimada<sup>29,46,54,62,65,67,69</sup>.

Em 1991, Baker & Milcher<sup>58</sup>, utilizando o pré-escrutínio rápido em 2.030 esfregaços cervicais por 30 segundos, detectaram 100% das HSIL e 70% das LSIL. Farrell et al.<sup>27</sup> mostraram que, utilizando o tempo de um minuto, o pré-escrutínio rápido detectou 86% dos casos de HSIL, 60% das LSIL e 48% das ASCUS, detectados posteriormente pelo escrutínio de rotina. Do total dos diagnósticos anormais, 11,8%

dos casos de ASCUS, 10% das LSIL e 3,8% das HSIL foram identificados apenas pelo pré-escrutínio rápido.

Outro estudo avaliou o desempenho do pré-escrutínio rápido e também a variação interobservador na identificação das anormalidades. Observou-se que a sensibilidade do pré-escrutínio rápido variou de 54% a 92% para as anormalidades de alto grau e de 33% a 75% para todos os graus. Demonstrou um aumento de 88 resultados falso-negativos para 139, quando comparou o método de pré-escrutínio rápido com a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos. Os autores concluíram que o pré-escrutínio rápido pode ser utilizado como método de controle interno da qualidade, bem como avaliar o desempenho de toda a equipe<sup>65</sup>.

Em um estudo de meta-análise, utilizando o pré-escrutínio rápido de esfregaços cervicais como método de controle interno da qualidade, observou-se a sensibilidade média de 64,9% para todas as anormalidades e 72,6% para HSIL ou lesões mais severas. Aproximadamente 3% das lesões foram detectadas apenas pelo pré-escrutínio rápido<sup>62</sup>.

Placid et al.<sup>70</sup> compararam o desempenho do pré-escrutínio rápido em 7.047 esfregaços com o escrutínio de rotina, e observaram uma sensibilidade para ASCUS de 83% (128/154), para LSIL de 87% (58/66), para HSIL de 100% (18/18). A proporção de esfregaços positivos detectados apenas no pré-escrutínio foi de 6,5%. No estudo de Pajtler et al.<sup>25</sup>, essa proporção foi de 9,8%.

Assim, o pré-escrutínio rápido pode ser uma alternativa eficiente para detectar resultados falso-negativos, pois todos os esfregaços pré-escrutinados serão posteriormente analisados pelo escrutínio de rotina. Possibilita também avaliar o desempenho individual, detectando diferenças ou dificuldades dos profissionais com relação à interpretação dos resultados citopatológicos, bem como identificar o profissional da equipe com melhor perfil, tanto para o escrutínio de rotina, quanto para o pré-escrutínio.

Entretanto, o método, ao contrário da revisão rápida, apresenta um alto índice de falso-positivos, ou seja, um número maior de esfregaços considerados como suspeitos são encaminhados para revisão detalhada<sup>46</sup>. Arbyn et al.<sup>62</sup> relataram que

essa taxa pode chegar a 3,2%. Outra limitação do método é o fato de que todos os esfregaços devem ser pré-escrutinados, aumentando por isso o volume de trabalho<sup>67</sup>.

## **Conclusão**

A revisão aleatória de 10% é muito recomendada por órgãos governamentais e sociedades científicas, porém tem a importante restrição de não revisar 90% dos esfregaços considerados negativos no escrutínio de rotina, o que compromete sua eficiência. A revisão de 100% aumenta muito a eficiência do controle de qualidade, mesmo quando realizada de forma rápida.

Considerando que o exame citopatológico tem sido alvo de críticas devido às altas taxas de resultados falso-negativos, é importante que se avaliem outros métodos alternativos de controle interno da qualidade, ainda que a um custo maior do que a revisão aleatória de 10% dos esfregaços. No cenário brasileiro, as alternativas ao exame citopatológico para o rastreamento do câncer do colo uterino também têm maior custo.

Atualmente, diante dos resultados obtidos por vários estudos, os métodos que apresentam melhor desempenho são aqueles que permitem a revisão de maior número possível de esfregaços, como a revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos, o pré-escrutínio rápido e a revisão automatizada.

Entretanto cada laboratório deve escolher o método de controle interno da qualidade que melhor seja adequado às suas condições, levando em conta o custo-benefício de cada um. Somando-se a isso é necessário observar o padrão da qualidade da coleta e fase pré-analítica dos exames, pois são fatores importantes a serem considerados para diminuir a taxa de resultados falso-negativos.

Em qualquer sistema de controle interno da qualidade, a educação continuada de toda a equipe deve ser uma constante na rotina laboratorial. Outro aspecto a ser observado é o limite da carga de trabalho e o perfil do profissional para exercer cada uma das atividades da rotina.



Enfim, a melhor estratégia de controle interno da qualidade é aquela que permite a melhoria do processo técnico e, conseqüentemente, a qualidade do serviço dos laboratórios de citopatologia.

## Referências

1. Morin C, Bairati IB, Bouchard C, Fortier M, Roy M, Moore L, et al. Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in women with an ASCUS pap smear. *Acta Cytol.* 2000;44:576-85.
2. Guimarães E, Silva AM. Erros em citopatologia ginecológica: por que ocorrem? *J Bras Ginecol.* 1995;05:397-404.
3. Joste NE, Crum CP, Cibas, ES. Cytologic/Histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1,582 paired cases. *Am J Clin Pathol.* 1995;103(1):32-34.
4. Tabbara SO, Sidawy MK. Evaluation of 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. *Diagn Cytopathol.* 1996;14:84-87.
5. Cocchi V, Carretti D, Fanti S, Baldazzi P, Casotti MT, Piazzini R, et al. *Diagn Cytopathol.* 1997;16:87-92.
6. Demay RM. Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:229-38.
7. Bergeron C, Masseroli M, Ghezi A, Lemarie A, Mango L, Koss LG. Quality control of cervical cytology in high-risk women. PapNet system compared with manual rescreening. *Acta Cytol.* 2000;44:151-57.
8. Ortiz-Vázquez G, Duarte-Torres R, Cortez-Ortega RH, Murguía-Riebers L, Sosa-Cazarín C, Robles-Sánchez S, et al. Control de calidad interno en citología cérvico-vaginal mediante revisión rápida. Evaluación de la capacidad del personal del laboratorio para utilizar el procedimiento. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2001;64:6-10.
9. Dehner LP. Cervicovaginal cytology, false-negative results, and standard of practice. *Am J Clin Pathol.* 1993;99(1):45-47.
10. Doornewaard H, Seijp H, Woudt JMC, Yolanda G, Tweel JG. Negative cervical smears before CIN 3/ carcinoma. Reevaluation with the PapNet testing system. *Acta Cytol.* 1997;41:74-78.
11. Mitchell H, Medley G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. *Cytopathology.* 1995;6:368-75.

12. Rowe LR, Marshall CJ, Bentz JS. One hundred percent thorough quality control rescreening of liquid-based monolayers in cervicovaginal cytopathology. *Cancer Cytopathol.* 2002;96:325-29.
13. Ferraz MGMC, Agnol MD, di Loreto C, Pirani WM, Utagawa ML, Pereira SMM, et al. 100% rapid rescreening for quality assurance in a quality control program in a public health cytologic laboratory. *Acta Cytol.* 2005;46:639-43.
14. Di Loreto C, Maeda MYS, Utagawa ML, Longato Filho A, Alves VAF. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histopatológica. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43:195-98.
15. Roberto Neto A, Ribalta JCL, Focchi J, Bacarat EC. Avaliação dos métodos empregados no Programa Nacional de Combate ao Câncer do Colo Uterino do Ministério da Saúde. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2001;23:209-15.
16. Attwood ME, Woodman CBJ, Luesley D, Jordan JA. Previous cytology in patients with invasive carcinoma of the cervix. *Acta Cytol.* 1985;29:108-10.
17. Koss LG. The Papanicolaou test for cervical cancer detection. A triumph and a tragedy. *JAMA.* 1989;261:737-43.
18. Bosch MMC, Rietveld-Scheffers PEM, Boon ME. Characteristics of false-negative smears tested in the normal screening situation. *Acta Cytol.* 1992;36:711-16.
19. Ferenczy A, Franco E. Cervical cancer screening beyond the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2:27-32.
20. Melamed MR. Rescreening for quality control in cytology [Editorial]. *Acta Cytol.* 1996;40:12-13.
21. Bergeron C, Debaque H, Ayivi J, Amaizo S, Fagnani F. Cervical smear histories of 585 women with biopsy – proven Carcinoma *in situ*. *Acta Cytol.* 1997;41:676-679.
22. Vecchione A, Cenci M. The false negative smears: facts and solutions. In: Testa R, Jakob CA, Huguet JO (eds). *Proceedings of the X World Congress of Cervical Pathology & Colposcopy*; 1999 Nov 7-11; Buenos Aires, Argentina. Bologna: Italy; 1999:53-57.
23. Renshaw AA. Analysis of error in calculating the false-negative rate in the interpretation of cervicovaginal smears. *Cancer Cytopathol.* 1997;81:264-71.

24. Pittoli JE, Mello ES, Pereira SMM, Maeda MYS, Utagawa ML, Celestino JD, et al. Revisão de esfregaços negativos em pacientes com lesões intra-epiteliais de alto grau. *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39:219-21.
25. Pajtler M, Audy-Jurkovic S, Skopljanac-Macina L, Antulov J, Barisic, Milicic-Juhas V. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. *Cytopathology.* 2006;17:121-26.
26. Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytology studies. *Acta Cytol.* 1985;29:1043-1046.
27. Farrell DJ, Bilkhu S, Gibson LM, Cummings L, Wadehra V. Rapid screening of cervical smears as a method of internal quality control. For how long should we rescreen? *Acta Cytol.* 1997;41:251-60.
28. Renshaw AA. Accurate and precise methodologies for routine determination of false-negative rate of Papanicolaou smear screening. *Cancer Cytopathol.* 2001;93:86-92.
29. Michelow P, Mckee G, Hlongwane F. Rapid rescreening of cervical smears as quality control method in a high-risk population. *Cytopathology.* 2006;17:110-15.
30. Vooijs GP. Opinion poll on quality assurance and quality control. *Acta Cytol.* 1996;40:14-24.
31. Mody DR, Davey DD, Branca M, Raab SS, Schench UG, Stanley MW, et al. Quality assurance and risk reduction guidelines. *Acta Cytol.* 2000;44:496-507.
32. Ministério da Saúde. Prevenção do câncer do colo do útero. Manual Técnico para Laboratórios: 2002. Brasília (DF); 2002.
33. Hutchinson ML. Assessing the costs and benefits of alternative rescreening strategies [Editorial]. *Acta Cytol.* 1996;40:4-8.
34. Mulligan NJ, Morenas A, Soto-Wright V, O'Brien MJ. Percentages of cervical cytologic diagnosis as a quality assurance method. *Acta Cytol.* 1998;42:928-32.
35. Manrique EJ, Amaral RG, Souza NLA, Tavares SBN, Albuquerque ZBP, Zeferino LC. Evaluation of 100% rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. *Cytopathology.* 2006;17:116-20.

36. CLIA 88: Centers For Disease Control: Regulations for implementing clinical laboratory improvement of 1988: A summary. *J Am Med Assoc.* 1992;267:1725-734.
37. Hatem F, Wilbur DC. High grade squamous cervical lesions following negative Papanicolaou smears: false-negative cervical cytology or rapid progression. *Diagn Cytopathol.* 1995;12:135-41.
38. Jones BA. Rescreening in gynecologic cytology. Rescreening of 8096 previous cases for current low-grade and indeterminate-grade squamous intraepithelial lesion diagnoses – A College of American Pathologists Q-Probes Study of 323 laboratories. *Arch Pathol Lab Med.* 1996;120:519-22.
39. Al-Nafussi AI, Colquhoun MK. Mild cervical intraepithelial neoplasia (CIN 1): a histological overdiagnosis. *Histopathology.* 1990;17:557-61.
40. Arbyn M, Schenck U. Detection of false negative Pap Smears by rapid reviewing. A metaanalysis. *Acta Cytol.* 2000;44:949-57.
41. Lemay C, Meisels A. 100% rapid (partial) rescreening for quality assurance. *Acta Cytol.* 1999;43:86-88.
42. Krieger P, Naryshkn S. Random rescreening of cytologic smears: a practical and effective component of quality assurance programs in both large and small cytology laboratories (guest editorial). *Acta Cytol.* 1994;38:291-98.
43. Melamed MR. Presidential address: XX Annual Scientific Meeting of the American Society of Cytology. *Acta Cytol.* 1973;17:285-88.
44. Rohr LR. Quality assurance in gynecologic cytology. What is practical? *Am J Clin Pathol.* 1990;94(6):754-58.
45. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E, Westin MCA, Martinez EZ, Montemos EB. Quality assurance of cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. *Acta Cytol.* 2005;49:244-48.
46. Dudding N. Rapid screening: Alternative to 1:10? *Diagn Cytopathol.* 2001;24:219-21.
47. Koss LG. Cervical (Pap) smear: New directions. *Cancer.* 1993;71(4 suppl):1406-412.
48. Kaminsky FC, Burke RJ, Haberle KR, Mullins DL. An economic model for comparing alternative policies for cervical cytologic smear screening. *Acta Cytol.* 1995;39:232-38.

49. Giménez Mas JA, Moncasi PS, Torres JA, Hörndler C, Marcilla EU. Evaluación de dispositivos automatizados para diagnóstico citológico en la prevención del cancer de cerviz. *Rev Esp Patol.* 2002;35:301-14.
50. Birdsong GG. Automated screening of cervical cytology specimens. *Hum Pathol.* 1996;27:468-81.
51. Minge L, Fleming M, VanGeem T, Bishop JW. AutoCyte Prep System vs. conventional cervical cytology. Comparison based on 2,156 cases. *J Reprod Med.* 2000;45:179-84.
52. Doornewaard H, Van der Schouw YT, Van der Graaf Y, Bos AB, Habbema JDF, Van der Tweel JG. The diagnostic value of computer-assisted primary cervical smear screening: a longitudinal cohort study. *Mod Pathol.* 1999;12:995-1000.
53. Bishop JW, Cheuvront DA, Sims KL. Evaluation of AutoCyte Screen System in clinical cytopathology laboratory. *Acta Cytol.* 2000;44:128-36.
54. Renshaw AA. Rescreening in cervical cytology for quality control. When bad data is worse than no data or what works, what doesn't, and why. *Clin Lab Med.* 2003;23:695-708.
55. Koss LG, Lin E, Schreiber K, Elgert P, Mango L. Evaluation of the PapNet cytologic screening system for quality control of cervical smears. *Am J Clin Pathol.* 1994;101(2):220-29.
56. Ashfaq R, Liang Y, Saboorian MH. Evaluation of PapNet system for rescreening of negative cervical smears. *Diagn Cytopathol.* 1995;13:31-36.
57. Simon TR, Ricci A. The efficiency of vaginal and cervical smears [Abstract]. In: *Transactions of the V Annual Meeting of the Intersociety Cytology Council, Augusta, Georgia, USA, 1957.*
58. Baker A, Melcher D. Rapid cervical cytology screening. *Cytopathology.* 1991;2:299-302.
59. Faraker CA. Partial rescreening of all negative smears: An internal method of quality assurance in laboratories undertaking cervical screening. *Cytopathology.* 1993;4:47-50.
60. Faraker CA, Boxer ME. Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. *J Clin Pathol.* 1996;49:587-91.

61. Faraker CA. Rapid review: current practice (Invited Commentary). *Cytopathology*. 2001;12:249-50.
62. Arbyn M, Schenck U, Ellison E, Hanselaar A. Meta analysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of Pap smears. *Cancer Cytopathol*. 2003;99:9-16.
63. Baker A, Melcher D, Smith R. Role of re-screening of cervical smears in internal quality control. *J Clin Pathol*. 1995;48:1002-1004.
64. Amaral RG, Santos SHR, Catharino JMR, Silva LCB, Westin MCA, Cotta AC, et al. Revisão rápida de esfregaços cervicais como método de garantia de qualidade. *J Bras Pat Med Lab*. 2003;39:151-55.
65. Brooke D, Dudding N, Sutton J. Rapid (partial) prescreening of cervical smears: the quality control method of choice? *Cytopathology*. 2002;13:191-99.
66. Croos P. Rapid screening in cervical cytology – a simple method with a big impact [Editorial]. *Cytopathology*. 2004;15:71.
67. Smith J, Nicholas D, Boyd K, Deacon-Smith R. Rapid pre-screening: a validated quality assurance measure in cervical cytology. *Cytopathology*. 2003;14:275-80.
68. Saville M, Mitchell H. Randomized controlled trial evaluating rapid pre-screen of cervical cytology specimens. *Cytopathology*. 2004;15:12-17.
69. Djemli A, Khetani K, Auger M. Rapid prescreening of Papanicolaou smears. *Cancer Cytopathol*. 2005;108:21-26.
70. Placidi A, Manca G, Mania E, Arbyn M. Rapid pre-screening of Pap smears in quality control: an Italian experience. *Cytopathology*. 2004;15:121-23.

**Quadro 1-** Vantagens e desvantagens dos métodos de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos

<b>MÉTODO DE REVISÃO</b>	<b>DESVANTAGENS</b>	<b>VANTAGENS</b>
Esfregaços selecionados por critérios clínicos de risco	- apenas os esfregaços com informações clínicas são revisados	- mais sensível que a revisão aleatória de 10%
Esfregaços cervicais prévios negativos em mulheres com lesão intra-epitelial ou carcinoma invasivo	- os resultados falso-negativos só serão detectados retrospectivamente	- a revisão dessas amostras é um exercício eficiente de educação continuada - permite analisar as causas de resultados falso-negativos - fornece subsídios para planejar cursos de educação continuada
Correlação cito-histológica	- aplicável somente aos casos submetidos à biopsia - as amostras para ambos os exames devem ser colhidas no mesmo momento	- a má representatividade da lesão no esfregaço pode ser detectada - aprimora o diagnóstico citopatológico
Revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos do escrutínio de rotina	- apenas 10% dos esfregaços são revisados - pouco eficiente para detectar resultados falso-negativos	- auxilia no monitoramento da qualidade do laboratório de citopatologia
Revisão de 100% dos esfregaços	- consome maior tempo e recursos	- dupla análise de todos os esfregaços - pode ser utilizado como padrão para avaliar o desempenho de alternativas de controle interno da qualidade
Revisão dos esfregaços negativos utilizando a automação	- não oferece informações relativas aos erros de amostragem/interpretação - alto custo	- detecção de células atípicas, mesmo quando escassas - facilidade de trabalhar com imagens digitais
Revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos	- somente esfregaços com resultados negativos são revisados	- permite avaliar o desempenho individual - fornece subsídios para planejar cursos de educação continuada - não requer investimentos adicionais ou custos logísticos
Pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços	- alto índice de resultados falso-positivos - aumento do volume de trabalho	- mais interessante para os escrutinadores do que a “revisão rápida de 100% dos esfregaços negativos” - a sensibilidade relativa do “pré-escrutínio rápido de todos os esfregaços” e do “escrutínio de rotina” pode ser estimada - permite avaliar o desempenho individual

## 4.2. Artigo 2

### **Rapid prescreening of cervical smears as a method of internal quality control in the cytopathological exams**

Suelene Brito do Nascimento Tavares<sup>1</sup>, Nadja Lindany Alves de Sousa<sup>1</sup>, Edna Joana  
Cláudio Manrique<sup>1</sup>, Zair Benedida Pinheiro de Albuquerque<sup>1</sup>, Luiz Carlos Zeferino<sup>2</sup>,  
Rita Goreti Amaral<sup>3</sup>

**Aceito para publicação na Revista “Cytopathology” (Anexo: J)**



## **Rapid prescreening of cervical smears as a method of internal quality control in the cytopathological exams**

**Suggested running headline:** Rapid prescreening of cervical smears.

Suelene Brito do Nascimento Tavares<sup>1</sup>, Nadja Lindany Alves de Sousa<sup>1</sup>, Edna Joana Cláudio Manrique<sup>1</sup>, Zair Benedida Pinheiro de Albuquerque<sup>1</sup>, Luiz Carlos Zeferino<sup>2</sup>, Rita Goreti Amaral<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Cytologist, School of Pharmacy, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil.

<sup>2</sup> Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo, Brazil.

<sup>3</sup> Professor of Pathology and Clinical Cytology, School of Pharmacy, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil.

### **Correspondence:**

Dr. Rita Goreti Amaral

Avenida Belo Horizonte, Quadra 39, Lote 04, Setor Jaó

74673-020 Goiânia, Goiás, Brazil.

Telephone: +55 (62) 3209-6044, Extension 224.

E-mail: [amaral@farmacia.ufg.br](mailto:amaral@farmacia.ufg.br)

## Abstract

**Objective:** To evaluate the performance of rapid prescreening (RPS) as a method of internal quality control in the cytopathological exams of cervical smears for cervical cancer screening.

**Methods:** The sample consisted of 6,135 cervical smears submitted to the RPS and routine screening (RS) methods. The smears classified as negative in RPS and RS were considered final diagnoses and were not, therefore, submitted to any additional review. The smears identified as suspect or unsatisfactory according to RPS were analyzed separately by two other cytologists independent of the diagnosis reached in RS. Smears considered abnormal or unsatisfactory at RS were also reviewed. When both cytologists issued concordant diagnoses, this was considered the final diagnosis. Discordant results were analyzed by a third cytologist and a consensus meeting was held to define the final diagnosis.

**Results:** Compared to RS, RPS had a sensitivity of 63.0% for the detection of all abnormal smears and 96.7% for HSIL. When compared to the final diagnosis, a sensitivity of RPS for all abnormal smears was 74.9% and for HSIL 95.0%. Of the 529 abnormal smears confirmed by the final diagnosis, 2.14% were detected only by the RPS.

**Conclusion:** RPS is an effective alternative of internal quality control with high sensitivity for the detection of more severe lesions. It also permits monitoring of the laboratory rate of false negatives results, and allows constant evaluation of the performance both of the prescreening and routine screening cytologists.

**Key Words:** rapid prescreening; quality control; quality improvement; cervical cancer; cervical screening; false-negative.

## Introduction

The objective of a program of quality control in cytopathology is to monitor the rate of false-negative results and, consequently, to evaluate the performance of the screener and to identify the causes of errors.<sup>1,2</sup> In the US, the 10% random review of negative smears and the review of previously negative cervical smears in women with an abnormal result have been established as methods of internal quality control.<sup>3,4</sup> In Europe, the methods recommended are the rapid review of all smears that are considered negative or unsatisfactory at routine screening or the rapid prescreening of all smears.<sup>5,6</sup>

Although the 10% random review of negative smears is the most commonly used method, it has not been effective in reducing the high rates of false-negative results.<sup>7-10</sup> Normally, even when there is discordance or discrepancy in the diagnosis among the smears of the 10% randomized sample, the other 90% are not reviewed.<sup>11</sup>

The rapid review of all the smears interpreted as negative in routine scrutiny has been used as a method of internal quality control and is more effective than 10% random review in the detection of false-negative results.<sup>9,10,12-16</sup>

Another method that has been considered in an attempt to increase the sensitivity of cytopathology is rapid prescreening, which consists in the rapid screening of all smears prior to routine screening.<sup>5,17-20</sup> This methodology has been carried out principally in the United Kingdom and, although the sensitivity of the method is still lower than that of routine screening, the act of rapidly prescreening all smears may result in a higher detection of false-negative results when compared to 10% random review.<sup>21,22</sup> This method also permits

evaluation of the relative sensitivity between rapid prescreening and routine screening.<sup>5,23</sup>

Since one of the principal problems of cytopathology laboratories is the high rate of false-negative results and since 10% random review has not been effective in detecting these false-negatives, the objective of this study was to evaluate the efficiency of rapid prescreening as a method of internal quality control of cervical cytopathological exams carried out as screening for cervical cancer.

## **Methods**

This study was developed in the *Rômulo Rocha* Center of Analysis of the School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Brazil, and was approved by the Internal Review Board of this institution. The sample was composed of 6,135 cervical smears from women who had been submitted to cervical smear examination within the Brazilian national healthcare service in Goiânia, Goiás, Brazil between March 2006 and March 2007. The smears were submitted to cytopathology using rapid prescreening (RPS) and routine screening (RS).

Seven cytologists from the same laboratory participated in this study, two of whom were responsible for the RPS, two for the RS and the remaining three for the review of abnormal and discordant smears.

First, RPS was carried out on all smears, using a 10x objective lens, in a mean time of one minute during which at least 50 fields of the smear were analyzed. The results of RPS were

classified as suspect, negative or unsatisfactory. The cytologist performing RPS had no access to the woman's medical records and did not participate in the routine screening.

Following RPS, all the smears were submitted to RS, all fields being analyzed in times ranging from 6 to 10 minutes. The cytologists responsible for routine screening were unaware of the result of RPS and to guarantee that they were blinded, the smears were not identified or marked in any way.

The smears classified as negative by RPS and RS were considered final diagnoses and were not, therefore submitted to any additional review. The smears identified as suspect or unsatisfactory by RPS were analyzed separately by two other cytologists irrespective of the diagnosis given by RS. Smears considered abnormal or unsatisfactory by RS were also reviewed. When the two reviewing cytologists issued concordant diagnoses, these were considered the final diagnoses. Discordant results were analyzed by a third cytologist and a consensus meeting was held to define the final diagnosis.

The exams considered suspect according to RPS, but classified as negative by RS and later confirmed as abnormal in the final diagnosis were considered false-negative results (FNR). The FNR rate was calculated using the total number of FNR as the numerator and the total number of smears analyzed as the denominator. The results of RS and the final diagnoses were classified according to the 2001 Bethesda System.<sup>24</sup>

The final diagnosis was considered the gold standard for evaluation of the performance of RPS. Sensitivity and specificity were calculated with their respective 95% confidence

intervals, as well as the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) of RPS and RS.<sup>25</sup>

## Results

Of the total of 6,135 smears analyzed, 5,522 (90.0%) were classified as negative in the final diagnosis, 84 (1.4%) as unsatisfactory and 529 (8.6%) as abnormal (Table 1).

RPS detected 394 of the abnormal smears that had this diagnosis confirmed in the final diagnosis, of which 120 were classified as atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), 52 as atypical squamous cells, cannot exclude high-grade intraepithelial lesion (ASC-H), 135 as low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL), 76 as high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and 11 as atypical glandular cells (AGC) (Table 1).

RS detected 377 of the abnormal smears confirmed in the final diagnosis, of which 112 were classified as ASC-US, 55 as ASC-H, 122 as LSIL, 72 as HSIL and 16 as AGC (Table 2).

The sensitivity of RPS was 63.0% for all abnormal smears when compared with RS and varied in accordance with the abnormalities found: 47.4% for ASC-US, 52.6% for ASC-H, 85.5% for LSIL, 96.7% for HSIL and 26.5% for AGC (Table 3).

The sensitivity of RPS was 74.9% for all abnormal smears when compared to the final diagnosis, and this varied in accordance with the abnormalities found: 64.5% for ASC-US, 65.0% for ASC-H, 84.4% for LSIL, 95.0% for HSIL and 55.0% for AGC (Table 3).

Of the 529 abnormal smears confirmed in the final diagnosis, 2.15% were detected only during RPS and were classified as ASC-US (1.04%), ASC-H (0.38%), LSIL (0.56%), HSIL (0.11%) and AGC (0.06%) (Table 4).

## **Discussion**

The results of this study show that RPS as a method of internal quality control detected an additional two abnormal cytological diagnoses in every 100 smears analyzed. These results confirm the analysis of previous studies in which the detection of FNR was as high as 9.8%.<sup>5,23,26</sup>

RPS had a sensitivity of 63.0% for all abnormalities, and for HSIL a sensitivity of 96.7% detecting the most of suspect cases of HSIL detected by RS, whereas 0.11% of more severe lesions were identified only by RPS. These data are similar to the results of Farrel et al.<sup>17</sup>, who detected 86% of cases of HSIL identified by RS and detected an additional 4% of accentuated lesions that were not detected by RS. These results show that RPS of all smears may be an alternative for internal quality control of RS, since this method was successful in detecting the majority of cases of HSIL classified by RS and, in addition, detected others that had not been identified by RS. These severe lesions represent the greatest risk for progression and, therefore, require immediate treatment.

Nevertheless, sensitivity was fairly low with RPS in cases of LSIL compared to cases of HSIL; however, even so, the performance of this technique was good. The lowest rates of sensitivity were observed for the detection of squamous and glandular atypia. These data are consistent with findings of other studies in which sensitivity varied for the detection of

atypical cells between 42.9% and 87.1% and for LSIL between 4.3% and 47.6%,<sup>17,18,26</sup> suggesting that many, less severe abnormalities remained unidentified during RS.

This variability may be explained by the fact that the sensitivity of RPS may depend on the time spent on each smear and a mean time of one minute per smear may be insufficient to detect cells with discrete atypia, particularly when they are atypical squamous or glandular cells, since this diagnosis generally requires a longer time of observation of the suspect cells. Another factor to be considered is that these are borderline abnormalities and therefore involve greater interobserver variability, which justifies in part their under-evaluation both in RPS and in RS. In this study, the mean time used by the prescreening cytologist for each smear was approximately 1 minute, similar to that of the study carried out by Cross<sup>27</sup>, in which 55.5% of abnormalities were detected. Nevertheless, it is believed that the performance of the prescreening cytologist will tend to improve as he/she acquires experience.

In the present study, RPS detected 577 suspect smears, of which only 68.5% were considered abnormal in the final diagnosis. At first sight, this may appear to represent a lot of smears to be reviewed; however, this number is not so high if one considers that for the 10% random review of negative smears 565 smears would be selected and probably fewer FNR would be detected. In the study carried out by Manrique et al.<sup>28</sup> in which 289 negative smears were reviewed in the 10% rapid review method, only one was reclassified as positive in the final diagnosis. In another study, Amaral et al.<sup>16</sup> reviewed 261 smears that were considered negative in RS and detected only six FNR using the 10% rapid review of smears.



One of the concerns of the team that conducted this study was the over-estimation of abnormalities, increasing the number of borderline cases. However, according to the recommendations of the 2001 Bethesda System,<sup>24</sup> the rate of atypical squamous cells should not exceed 2-3 times the number of squamous intraepithelial lesions. The rate of abnormal results found in this study was 8.6% of which 268 were classified as atypical squamous cells and 241 as LSIL/HSIL, resulting in a proportion of 1.11 smears classified as atypical squamous cells for each squamous lesion detected.

This study also found that of the 152 smears with false-negative results at RS that were confirmed in the final diagnosis, 86% were identified only at RPS and 14% were identified by the methods of 10% random review of negative smears and review of the smears based on clinical risk criteria, which are the methods routinely used in the laboratory, in accordance with the Brazilian Ministry of Health regulations.

RPS appears to be more laborious than rapid review since all the smears are pre-screened whereas in rapid review only the smears identified as negative in RS are reviewed.<sup>19</sup> One inherent characteristic of the method is that a greater number of smears are separated for a more detailed review. This may occur due to the fact that the prescreening cytologist knows that his/her work is being constantly monitored by RS and consequently he/she tends to over-evaluate inflammatory abnormalities. Another characteristic is the fact that the smears are analyzed rapidly using a 10x objective lens. This may lead the prescreening cytologist to evaluate accentuated inflammatory processes as atypia.

Although the objective of this study was not to evaluate the individual performance of the team, the fact that all the smears were pre-scrutinized and later analyzed by RS made it

possible to compare the results of RPS with those of RS, thus identifying the discrepancies and inter-observer variability with respect to the interpretation of cytopathological results. Consequently, this information may be useful for planning and implementing courses of continued education within the laboratory routine.

Rapid prescreening may also help define the team, since it permits identification of the professional with the best profile for RS or for RPS. Brooke et al (2002) found that the sensitivity of the team for the detection of abnormal smears using RPS varied from 54% to 92% for HSIL and from 33% to 75% for all abnormalities. In another study, Djemli et al (2006) suggested that a specific examiner profile may be required for the different steps in the cytopathological exam.

In conclusion, RPS is an effective alternative method of internal quality control with a high sensitivity for the detection of more severe lesions. It also permits monitoring of the laboratory's FNR, and allows continuous evaluation of the performance of the cytologists involved in prescreening and in routine screening.

#### **Acknowledgments:**

The authors would like to thank the team at the *Rômulo Rocha* Center of Clinical Analysis of the School of Pharmacy, particularly Dr. Sílvia Helena Rabelo dos Santos, for their collaboration in defining final diagnoses, Gislaine A. Fonsechi-Carvasan for the statistical analysis, and Andréa Alves Ribeiro and Maria de Lourdes Siqueira Batista.

**Financial support:** The National Council for Scientific Development and Technology (CNPq), Grant MCT/CNPq 02/2006 – Universal.

## References

1. Vooijs GP. Opinion poll on quality assurance and quality control. Conducted by the Committee on Continuing Education and Quality Assurance of the International Academy of Cytology. *Acta Cytol* 1996;**40**:14-24.
2. Cocchi V, Carretti D, Fanti S, et al. Interlaboratory quality assurance in cervical/vaginal cytology: evaluation of intercytologist diagnostic reproducibility. *Diagn Cytopathol* 1997;**16**:87-92.
3. Centers for Disease Control. Regulations for implementing Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary. *JAMA* 1992;**267**(13):1725-7, 1731-4.
4. Ortiz-Vázquez G, Duarte-Torres R, Cortez-Ortega RH, et al. Control de calidad interno en citología cérvico-vaginal mediante revisión rápida. Evaluación de la capacidad del personal del laboratorio para utilizar el procedimiento. *Rev Med Hosp Gen (Mex)* 2001;**64**:6-10.
5. Djemli A, Khetani K, Auger M. Rapid prescreening of Papanicolaou smears: a practical and efficient quality control strategy. *Cancer* 2006;**108**:21-6.
6. Wiener HG, Klinkhamer P, Schenck U, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for cytology laboratories. *Cytopathology* 2007;**18**:67-78.
7. Baker A, Melcher D, Smith R. Role of re-screening of cervical smears in internal quality control. *J Clin Pathol* 1995;**48**:1002-4.

8. Melamed MR. Rescreening for quality control in cytology (editorial). *Acta Cytol* 1996;**40**:12-3.
9. Dudding N. Rapid rescreen: a viable alternative to 1:10? *Diagn Cytopathol* 2001;**24**:219-21.
10. Pajtler M, Audy-Jurkovic S, Skopljanac-Macina L, et al. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. *Cytopathology* 2006;**17**:121-6.
11. Ferraz MGMC, Agnol MD, Di Loreto C, et al. 100% rapid rescreening for quality assurance in a quality control program in a public health cytologic laboratory. *Acta Cytol* 2005;**49**:639-43.
12. Faraker CA, Boxer ME. Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. *J Clin Pathol* 1996;**49**:587-91.
13. Hutchinson ML. Assessing the costs and benefits of alternative rescreening strategies (editorial). *Acta Cytol* 1996;**40**:4-8.
14. Arbyn M, Schenck U. Detection of false negative Pap Smears by rapid reviewing. A metaanalysis. *Acta Cytol* 2000;**44**:949-57.
15. Faraker CA. Rapid Review: current practice (Invited Commentary). *Cytopathology* 2001;**12**:249-50.
16. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E, et al. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. *Acta Cytol* 2005;**49**:244-8.
17. Farrell DJ, Bilkhu S, Gibson LM, Cummings L, Wadehra V. Rapid screening of cervical smears as a method of internal quality control. For how long should we rescreen? *Acta Cytol* 1997;**41**:251-60.
18. Brooke D, Dudding N, Sutton J. Rapid (partial) prescreening of cervical smears: the quality control method of choice? *Cytopathology* 2002;**13**:191-9.

19. Smith J, Nicholas D, Boyd K, Deacon-Smith R. Rapid pre-screening: a validated quality assurance measure in cervical cytology. *Cytopathology* 2003;**14**:275-80.
20. Saville M, Mitchell H. Randomized controlled trial evaluating rapid pre-screen of cervical cytology specimens. *Cytopathology* 2004;**15**:12-7.
21. Baker A, Melcher D. Rapid cervical cytology screening. *Cytopathology* 1991;**2**:299-301.
22. Johnson SJ, Hair T, Gibson L, Ridley B, Wandehra V. An assessment of partial re-screening as an internal quality control method for cervical smears. *Cytopathology* 1995;**6**:376-87.
23. Arbyn M, Schenck U, Ellison E, Hanselaar A. Metaanalysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of Pap smears. *Cancer* 2003;**99**:9-16.
24. Solomon D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology. New York: Springer-Verlag. 2004:191.
25. Fleiss JL. Statistical methods for rates and proportions. 2nd ed. New York: John Wiley and Sons. 1981, 321p.
26. Placidi A, Manca G, Mania E, Arbyn M. Rapid pre-screening of Pap smears in quality control: an Italian experience. *Cytopathology* 2004;**15**:121-3.
27. Cross PA. Rapid rescreening of cervical smears as a quality control method. *Cytopathology* 1997;**8**:79-84.
28. Manrique EJC, Amaral RG, Souza NLA, et al. Evaluation of 100% rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. *Cytopathology* 2006;**17**:116-20.

**Table 1.** Comparison of the performance of rapid prescreening with final diagnosis in 6,135 smears analyzed

Rapid prescreening	Final diagnosis							TOTAL
	Unsatis	Negative	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	AGC	
	n	n	n	n	n	n	n	
<b>Unsatisfactory</b>	75	5	1	1	1	0	0	83
<b>Negative</b>	9	5333	66	28	25	4	9	5474
<b>Suspect</b>	0	184	120	52	135	76	11	578
<b>Total</b>	84	5522	187	81	161	80	20	6135

**Unsatis:** unsatisfactory; **ASC-US:** atypical squamous cells of undetermined significance; **ASC-H:** atypical squamous cells, cannot exclude high-grade intraepithelial lesion; **LSIL:** low-grade squamous intraepithelial lesion; **HSIL:** high-grade squamous intraepithelial lesion; **AGC:** atypical glandular cells.

**Table 2.** Comparison of the performance of routine screening with final diagnosis in 6,135 smears analyzed

Routine screening	Final diagnosis							TOTAL
	Unsatis	Negative	ASC-US	ASC-H	LSIL	HSIL	AGC	
	n	n	n	n	n	n	n	
<b>Unsatisfactory</b>	72	18	0	0	0	0	0	90
<b>Negative</b>	10	5447	75	26	39	8	4	5609
<b>ASC-US</b>	0	36	105	6	21	3	0	171
<b>ASC-H</b>	2	6	3	44	1	5	0	61
<b>LSIL</b>	0	0	4	0	97	9	0	110
<b>HSIL</b>	0	0	0	3	3	54	0	60
<b>AGC</b>	0	15	0	2	0	1	16	34
<b>Total</b>	84	5522	187	81	161	80	20	6135

**Unsatis:** unsatisfactory; **ASC-US:** atypical squamous cells of undetermined significance; **ASC-H:** atypical squamous cells, cannot exclude high-grade intraepithelial lesion; **LSIL:** low-grade squamous intraepithelial lesion; **HSIL:** high-grade squamous intraepithelial lesion; **AGC:** atypical glandular cells.

**Table 3.** Performance of rapid prescreening compared to routine screening and final diagnosis in 6,135 smears analyzed

Cytopathological result	Sensitivity (%) – 95% CI	
	Routine screening	Final diagnosis
<b>All lesions</b>	63.0 (58.4 - 67.5)	74.9 (71.1 - 78.6)
ASC-US	47.4 (39.9 - 54.9)	64.5 (57.6 - 71.4)
ASC-H	52.6 (39.7 - 65.6)	65.0 (54.5 - 75.5)
LSIL	85.5 (78.8 - 92.0)	84.4 (78.7 - 90.0)
HSIL	96.7 (92.1 - 101.2)	95.0 (90.2 - 99.8)
AGC	26.5 (11.6 - 41.3)	55,0 (33,2 – 76,8)
<b>Specificity</b>	94.5%	96.7%
<b>Positive predictive value</b>	47.1%	68.1%
<b>Negative predictive value</b>	97.1%	97.6%

**IC:** confidence interval; **ASC-US:** atypical squamous cells of undetermined significance; **ASC-H:** atypical squamous cells, cannot exclude high-grade intraepithelial lesion; **LSIL:** low-grade squamous intraepithelial lesion; **HSIL:** high-grade squamous intraepithelial lesion; **AGC:** atypical glandular cells.



**Table 4.** Frequency of abnormal results in rapid prescreening (RPS) and in the final diagnosis (FD) in 6,135 smears analyzed

<b>Cytopathological result</b>	<b>RPS</b>	<b>FD</b>	<b>Detected only by RPS</b>	<b>Rate of FNR in RS detected by RPS (%)</b>
ASC-US	120	187	64	1.04
ASC-H	52	81	23	0.38
LSIL	135	161	34	0.56
HSIL	76	80	7	0.11
AGC	11	20	4	0.06
<b>Total</b>	<b>394</b>	<b>529</b>	<b>132</b>	<b>2.15</b>

**NB:** The rate of false-negative results was calculated using the total number of smears analyzed as a denominator.

**FNR:** false-negative results; **ASC-US:** atypical squamous cells of undetermined significance; **ASC-H:** atypical squamous cells, cannot exclude high-grade intraepithelial lesion; **LSIL:** low-grade squamous intraepithelial lesion; **HSIL:** high-grade squamous intraepithelial lesion; **AGC:** atypical glandular cells.

**4.3. ARTIGO 3**

**Comparison of the performance of rapid prescreening, 10% random review and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology**

Suelene Brito do Nascimento Tavares<sup>1</sup>, Nadja Lindany Alves de Sousa<sup>1</sup>, Edna Joana Cláudio Manrique<sup>1</sup>, Zair Benedita Pinheiro de Albuquerque<sup>1</sup>, Luiz Carlos Zeferino<sup>2</sup>, Rita Goreti Amaral<sup>3</sup>

**Submetido para publicação na Revista “Cancer Cytopathology”**

**Comparison of the performance of rapid prescreening, 10% random review and clinical risk criteria as methods of internal quality control in cervical cytopathology**

**Running title:** Rapid prescreening of cervical smears

Suelene Brito do Nascimento Tavares<sup>1</sup>, Nadja Lindany Alves de Sousa<sup>1</sup>, Edna Joana Cláudio Manrique<sup>1</sup>, Zair Benedita Pinheiro de Albuquerque<sup>1</sup>, Luiz Carlos Zeferino<sup>2</sup>, Rita Goreti Amaral<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Cytologist, School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil.

<sup>2</sup> PhD, Professor of Obstetrics and Gynecology, School of Medical Sciences, State University of Campinas, Brazil.

<sup>3</sup> PhD, Professor of Pathology and Clinical Cytology, School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil.

**Address for correspondence:**

Dr. Rita Goreti Amaral

Avenida Belo Horizonte, Qd 39, Lt 04, Setor Jaó

CEP: 74 673 – 020, Goiânia, Goiás, Brazil.

Telephone: +55 (62) 3204 1930

E-mail: [rita@prppg.ufg.br](mailto:rita@prppg.ufg.br)

Number of text pages: 16

Number of Tables: 5

**Manuscript category:** Original Article

**Financial support:** National Council for Scientific and Technological Development (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico - CNPq) (Grant # MCT/CNPq 02/2006 – Universal).

**Acknowledgment:** The authors are grateful to the team at the *Romulo Rocha* Clinical Analysis Center, School of Pharmacy, and to Dr. Sílvia Helena Rabelo dos Santos and Gislaine A. Fonsechi-Carvasan for their contributions to the study.

RPS is an effective option of IQC and performs better than RCRC and R-10% in the detection of FN results. This method also permits the FN result rate of the laboratory to be monitored and the individual performance of the team to be evaluated.

## Abstract

**Background:** The objective of this study was to compare the performance of rapid prescreening (RPS), 10% random review of negative smears (R-10%) and review based on clinical risk criteria (RCRC) as methods of internal quality control (IQC) in cervical cytopathology.

**Methods:** A total of 6,135 smears were submitted to RPS, followed by routine screening (RS). After routine screening, smears classified as negative underwent selection for R-10% and RCRC. Smears with suspect or unsatisfactory results identified by RPS, RS, R-10% and/or RCRC were analyzed separately by two other cytologists. When both cytologists issued concordant diagnoses, these were considered the final diagnosis (FD). Discordant results were analyzed by a third cytologist and FD was defined at a consensus meeting. The smears classified as negative according to RS, but considered suspect according to RPS and/or abnormal at R-10% or RCRC and later confirmed as positive in the FD were considered false negative (FN) results of RS.

**Results:** Of the 6,135 smears analyzed, 6.15% were classified as abnormal by RS and confirmed in the FD. RPS added another 132 (2.15%) abnormal smears, whereas R-10% and RCRC added 7 (0.11%) and 32 (0.52%), respectively. RPS had sensitivity of 74.9%, while RCRC and R-10% had sensitivity of 64.0% and 53.8%, respectively.

**Conclusions:** RPS is an effective option of IQC and performs better than RCRC and R-10% in the detection of FN results. This method also permits the FN result rate of the laboratory to be monitored and the individual performance of the team to be evaluated.

**Key words:** cytology smears; quality control; false-negative; routine screening; rapid prescreening; review based on clinical risk criteria; 10% random review.

## Introduction

Cytopathology is the method used worldwide to screen for cervical cancer, since it is capable of identifying treatable precursor lesions, and may lead to a significant decrease in mortality from this type of cancer.<sup>1-3</sup>

Nevertheless, some countries have routinely carried out cytopathology for cervical cancer screening but have achieved no reduction in mortality rates.<sup>4</sup> It is a fact that cytopathology has been the target of much criticism due to its high rate of false-negative (FN) results.<sup>5-8</sup> Consequently, its validity in cervical cancer screening programs has been questioned.<sup>1,8,9</sup>

FN results in cytopathology may occur due to an error in screening because of lack of attention and concentration, insufficient time to analyze the smear or because of the lack of experience of the professional. Factors related to the quality of the cytopathological smear, such as the presence of sparse and small abnormal cells, also contribute towards increasing FN rates.<sup>3,10-12</sup> Errors in interpretation are also responsible for FN results and occur when neoplastic cells are recognized but interpreted as benign or are under-evaluated and classified erroneously.<sup>13</sup> This error is principally attributed to lack of experience, as well as to insufficient clinical information.<sup>14</sup>

To reduce the number of FN results consequential to errors in screening and interpretation, various strategies of internal quality control (IQC) have been proposed. Random review of 10% of all negative smears (R-10%) is the method of IQC most used in cytopathology in the US and is recommended by the International Academy of Cytology and by the Clinical Laboratory Improvement Amendment of 1988 (CLIA 1988). To perform this type of review, a proportion of the high-risk cases should be included in accordance with the criteria established by the individual laboratory.<sup>3,15</sup> Kriger & Naryshkin<sup>16</sup> considered this method an

alternative for monitoring the screening quality of cytopathological smears. However, it has been shown to be ineffective in reducing the rate of FN results.<sup>17-20</sup>

The review of smears based on clinical risk criteria (RCRC) has been shown to be more sensitive than R-10% in detecting FN results.<sup>21,22</sup> Manrique et al.,<sup>23</sup> reported, however, that rapid review of 100% of all negative smears is more effective in detecting FN results than RCRC.

As an alternative, rapid prescreening (RPS) of all smears has been considered with the objective of increasing the sensitivity of cytopathology. It has been carried out principally in the United Kingdom and two important characteristics inherent to the method have been described: first, the task becomes more interesting for the examiners because the prevalence of abnormalities is greater due to the fact that all smears are submitted to pre-evaluation; secondly, the method permits the sensitivity of RPS and of routine screening (RS) to be calculated.<sup>24-28</sup>

In summary, the high rates of FN results are one of the principal problems faced by cytopathology laboratories and the R-10% method, which is the most commonly used method of quality control, is ineffective for this purpose. However, there is evidence that RPS of cytopathological smears may be effective in detecting FN results. Therefore, the objective of this study was to compare the performance of RPS, R-10% and RCRC as methods of IQC in cervical cytopathology exams.

## **Methods**

This study was carried out at the *Romulo Rocha* Clinical Analysis Center at the School of Pharmacy, Federal University of Goiás, Goiânia, Goiás, Brazil and was approved by the Internal Review Board of this institution.

A total of 6,135 cervical smears were collected at the basic healthcare centers of the city of Goiânia between March 2006 and March 2007.

Two cytologists with 2 and 10 years of experience, respectively, participated in this study and were responsible for performing RS. Another two cytologists with 6 and 13 years of experience, respectively, were responsible for RPS and for R-10% and RCRC, alternating monthly between these latter two tasks. Another three cytologists, two of whom have doctorate degrees, both with 15 years' experience, were responsible for the detailed review of suspect or abnormal smears identified in RS and/or by any other of the IQC methods, as well as for the review of discordant cases for the definition of final diagnosis (FD).

Since the cytologists had no prior knowledge of the RPS method, they initially underwent training in the technique. During training, the cytologists had the opportunity not only of getting to know and learning how to perform the RPS method but also of observing that by screening a smear for only one minute they were able to identify abnormalities. It was understood that no training was required for R-10% and RCRC, since these were well established methods, routinely used as IQC in the laboratory. To avoid fatigue and a consequent lack of concentration in the prescreeners, the method was carried out as the first activity of the day, and limited to the examination of 40 slides per day.

In order to fulfill all the requirements and procedures established in the methodology of the study without altering the routine of the laboratory, the sequence of events was defined and the steps were carried out as follows:

Initially, all the routine cytopathological smears were submitted to RPS. The results were classified as suspect, negative or unsatisfactory and recorded on a spreadsheet. The prescreening examiner used a mean time of one minute per slide and had no access to the woman's data. He/she did not participate in RS.



Following RPS, all slides were submitted to RS during which all the fields of the smear were analyzed in a mean time of 6-10 minutes. The cytologists responsible for RS were unaware of the result of RPS and for this reason the slides were not identified or marked in any way.

Following RS, all smears classified as abnormal or unsatisfactory were submitted to detailed review, whereas the slides classified as negative that had some clinical risk criteria, and 10% of all negative smears, selected at random, were submitted respectively, to RCRC and R-10%. The results of these reviews were classified as negative, abnormal or unsatisfactory.

All suspect, abnormal or unsatisfactory smears identified by RS or by any one of the IQC methods were reviewed in detail by two cytologists. When the two cytologists issued concordant diagnoses, these were considered FD. Discordant results were analyzed by a third cytologist and FD was reached at a consensus meeting. The smears that were identified as negative by RPS and RS and which were not selected for R-10% and RCRC were considered FD. All steps of the review were carried out blindly except for the consensus meeting. The results were classified in accordance with the 2001 Bethesda System.<sup>29</sup>

The smears identified as suspect according to RPS or abnormal according to R-10% or RCRC and later confirmed as abnormal in the FD, but that had been classified as negative at RS were considered FN results of RS.

The criteria for the selection of smears for RCRC were: postmenopausal genital bleeding; contact ectocervical bleeding; evidence of sexually transmitted diseases at gynecological examination (including HIV); significant macroscopic abnormalities at specular examination or colposcopy; previous radiotherapy and/or chemotherapy; and previous abnormal cytology.

The sensitivity and specificity were calculated with their respective 95% confidence intervals (95%CI), as well as the positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV)

for RPS, RS, R-10% and RCRC.

## Results

Of the 6,135 smears submitted to RPS, 578 were identified as suspect and, of these, 394 were confirmed as abnormal in the FD and classified as: 120 atypical squamous cells of undetermined significance (ASC-US), 52 atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion (ASC-H), 135 low-grade squamous intraepithelial lesions (LSIL), 76 high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and 11 atypical glandular cells (AGC). RPS had a sensitivity of 74.9% for all abnormalities and specificity of 96.7% (Table 1).

Of the 6,135 smears submitted to RS, 436 were classified as abnormal, 377 of which were confirmed in the FD and classified as 112 ASC-US, 55 ASC-H, 122 LSIL, 72 HSIL and 16 AGC. RS had sensitivity of 71.3% for all abnormalities and specificity of 99.0% (Table 1).

Of the 1,196 smears submitted to RCRC, 36 were considered abnormal. Of these, 32 were confirmed in the FD and classified as: 15 ASC-US, 3 ASC-H, 11 LSIL and 3 HSIL, showing sensitivity of 64.0% and specificity of 99.6%. No cases of AGC were detected in this review (Table 2).

Of the 565 smears submitted to R-10%, 11 were considered abnormal. Of these, 7 were confirmed in the FD and classified as: 2 ASC-US and 5 LSIL, with sensitivity of 53.8% and specificity of 99.3%. No cases of HSIL or AGC were detected by this review (Table 3).

Of the 6,135 smears analyzed, 6.15% were classified as abnormal by RS and confirmed in the FD. RPS added a further 132 abnormal smears (2.15%), whereas R-10% and RCRC added 7 (0.11%) and 32 (0.52%), respectively (Table 4).

Of the 1,196 smears with clinical risk criteria, RPS identified 43 smears with FN results, which were classified in the FD as: 20 ASC-US, 6 ASC-H, 12 LSIL, 4 HSIL and 1 AGC. RCRC detected 32 smears with FN results, which were classified in the FD as: 15 ASC-US, 3 ASC-H, 11 LSIL and 3 HSIL. Of these FN results, 15 were detected only by RPS and 5 of these corresponded to more severe abnormalities, whereas 4 were detected only by RCRC and corresponded to less severe abnormalities (Table 5).

## Discussion

This study shows that RPS is an effective method for detecting FN results, adding 2.15% of abnormal smears not detected by RS. The methods of R-10% and RCRC added 0.11% and 0.52% abnormal smears, respectively. RPS detected 18.9 times more FN results than R-10% and 4.1 times more than RCRC. These results are consistent with those observed by Farrel et al.<sup>30</sup> and Mulligan et al.<sup>22</sup>.

RPS also showed sensitivity approximately 1.6 times greater than that of R-10% and 1.4 times greater than that of RCRC. Although there are no studies comparing these three methods, our data are similar to those comparing RCRC and/or R-10% with rapid review of 100% negative smears.<sup>20,23,31</sup>

Using the RPS method, Djemli et al.<sup>27</sup> detected 17 FN results of which 13 were classified as ASCUS, 3 as LSIL and one as HSIL, whereas R-10% detected 5 cases of ASC-US, 2 LSIL and no cases of HSIL. The authors concluded that RPS of all smears is a more effective method of internal quality control than R-10%. In another study, Bonilha et al.<sup>32</sup> compared the review of 100% negative smears, RPS and R-10% and concluded that RPS performed better than R-10%.

In the present study, RPS detected six times more cases of severe abnormalities among the FN

results compared to RCRC, while R-10% detected none. The RCRC and R-10% methods have a serious limitation in that they do not review all the smears identified as negative in RS. Obviously, the majority of false-negative smears were in the group of smears not reviewed by these methods. On the other hand, RPS analyzes all smears.

Our results were consistent with those observed by Baker et al.<sup>33</sup> These authors compared the performance of rapid review of 100% negative smears with R-10% and RCRC and found that rapid review identified 14 cases of HSIL, whereas R-10% and RCRC detected 5 cases and 1 case of HSIL, respectively. They also concluded that the errors related to RS are not more frequent in high risk women although the prevalence of lesions is greater in this group.

Our results also show that when the performance of RPS was compared with that of RCRC only with respect to smears with clinical risk criteria, RPS detected more FN results than RCRC. RPS detected all the more severe abnormalities detected by RCRC and added another 5 not detected by this review technique.

RCRC would have been expected to identify more smears with FN results bearing in mind that these smears belong to a group of women with a higher probability of developing some kind of lesion. Some studies have shown that RCRC makes a more appropriate selection of the smears more subject to errors of interpretation than R-10%<sup>17,34,35</sup>. Nevertheless, it is important to emphasize that when the reviewer is aware of the relevant clinical information at the time of analysis, he/she is more attentive to possible abnormalities and consequently the rate of errors of interpretation and diagnosis in this group tends to decrease.

Another fact that should also be mentioned is that at the time of collection, the professional may interpret a benign abnormality as being something more significant and report the case erroneously as if the woman were part of a risk group. This results in a greater number of

reviews and requires more time to be spent, thereby making the review more laborious and less effective.

Although the objective of this study was not to evaluate the cost-benefit relationship of the methods, it was found that 120 hours were necessary to review 1,196 smears based on clinical risk criteria during which 32 smears with FN results were found, and 57 hours to review 10% of all negative smears during which 7 smears with FN results were identified, whereas for RPS 102 hours were required for prescreening 6,135 smears in which 132 smears with FN results were identified. Hutchinson<sup>21</sup> analyzed the cost-benefit ratio of IQC methods and concluded that R-10% and RCRC, despite lower costs, are ineffective in detecting FN results.

It is expected that FN results of RS would correspond to less severe abnormalities, since they would be those qualitatively and quantitatively less evident in this screening. The diagnoses of ASC-US/H are reported by many investigators as being the most frequent FN results identified by rapid review.<sup>20,33,36</sup> They are also the FN results most often detected by RPS.<sup>37,38</sup> Our results were similar to those of these other studies, since of the 132 FN results detected by RPS, 87 corresponded to diagnoses of ASC-US/H.

These borderline smears, despite having a large intra- and inter-observer variability, are able to be identified by RPS and by rapid review of 100% negative smears. In the RCRC and R-10% methods, the same amount of time is spent in reviewing the smears as is spent in RS, which is, therefore, sufficient for the interpretation and classification of diagnosis. In this study, various cases classified as suspect by RPS were defined as negative by RCRC and R-10%; nevertheless, when they were submitted to a detailed review they were classified as ASC-US/H. Therefore, the low sensitivity observed with these methods may be due to the variability in the criteria used by the prescreening examiner and by the reviewers. Therefore, implementation of a continued education program to standardize cytomorphological criteria is

necessary, principally those related to borderline diagnoses.

RPS also showed greater sensitivity than RS in detecting smears with more severe abnormalities, which confers greater efficacy to the method. These data are consistent with those of Shield and Cox,<sup>39</sup> Faraker et al.,<sup>40</sup> Farrel et al.<sup>30</sup> and Placid et al.<sup>37</sup>, who also detected a greater quantity of more severe lesions. This fact is justifiable because the method identifies only whether the smear is suspect or not without defining diagnosis. Nevertheless, this same condition also generates more cases of suspect results unconfirmed in the FD.

In the study carried out by Lemay and Meissels<sup>36</sup>, in approximately every seven smears considered suspect in rapid review, one was confirmed as abnormal in the detailed review, concluding that the rapid review of all negative smears is a more effective method of IQC than R-10%, albeit at the cost of a large number of false-positive results. Nevertheless, in another study also using rapid review, for every two suspect smears, one was confirmed abnormal in the FD.<sup>23</sup> In a metaanalysis, Arbyn et al.<sup>24</sup> concluded that the rate of false-positive results of RPS was 3.2%, which is an acceptable rate. In our study, in approximately every two smears considered suspect by RPS, one was confirmed as abnormal in the FD.

Djemli et al.<sup>38</sup> obtained relatively higher sensitivity for LSIL (75.3%) than for HSIL (65.4%). These data are similar to ours, which, despite showing better sensitivity for HSIL (95%), also resulted in good sensitivity for LSIL (84.4%). This may be explained by the fact that various factors may interfere in the sensitivity of RPS such as, for example, the profile of the prescreening examiner, since not always does an examiner who is good at routine screening perform as well when carrying out rapid screening.

Another factor is that the sensitivity of the method increases as the experience of the rapid prescreening examiner increases with respect to the technique.<sup>24,38</sup> In addition to these factors, RPS requires greater concentration than RS, thereby more easily leading to fatigue.

We therefore conclude that to obtain greater efficacy, RPS should be performed by an experienced professional with an adequate profile, who should not exceed a certain workload.<sup>24,30,40</sup>

Another noteworthy result of this study was the fact that RPS showed good sensitivity (55.0%) in the detection of AGC, detecting the majority of cases of AGC found by RS and adding another 4 not identified by RS. On the other hand, the R-10% and RCRC methods failed to detect any cases of AGC. Cytopathology is known to be poorly effective in the diagnosis of these abnormalities. This occurs because they are uncommon, which may justify the lack of experience of the professionals in their detection and consequently the lack of criteria for their diagnosis. In the studies carried out by Amaral et al.<sup>20</sup> and Manrique et al.<sup>23</sup> in which the rapid review of 100% of negative smears was compared, respectively, with R-10% and RCRC, no case of AGC was detected. These data suggest that RPS may be an auxiliary tool to improve the sensitivity of cytopathology in the diagnosis of these abnormalities.

In conclusion, RPS performed better compared to RCRC and R-10% in the detection of FN results. RPS may be an effective alternative method of IQC in cervical cytopathology. This technique permits calculation of the relative sensitivity compared to RS and, since all smears are submitted to RPS and to RS, it is possible that professionals may be more attentive and concentrated. The method also permits evaluation of the performance of the individual team members, since it detects difficulties in interpretation, principally of borderline diagnoses, consequently motivating the participation of these professionals in continued education programs. The method also permits identification of the professional in the team with the best profile for carrying out routine screening and rapid prescreening.

## References

1. Guimarães E, Silva AM. Erros em citopatologia ginecológica: por que ocorrem? *J Bras Ginec.* 1995;105:397-404.
2. Morin C, Bairati I, Bouchard C, et al. Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in women with an ASCUS Pap smear. *Acta Cytol.* 2000;44:576-586.
3. Ortiz-Vázquez G, Duarte-Torres R, Cortez-Ortega RH, et al. Control de calidad interno en citología cérvico-vaginal mediante revisión rápida. Evaluación de la capacidad del personal del laboratorio para utilizar el procedimiento. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2001;64:6-10.
4. DeMay RM. Common problems in Papanicolaou smear interpretation. *Arch Pathol Lab Med.* 1997;121:229-238.
5. Doornewaard H, van de Seijp H, Woudt JM, van der Graaf Y, van den Tweel JG. Negative cervical smears before CIN 3/ carcinoma. Reevaluation with the PAPNET Testing System. *Acta Cytol.* 1997;41:74-78.
6. Bergeron C, Masseroli M, Ghezi A, Lemarie A, Mango L, Koss LG. Quality control of cervical cytology in high-risk women. PAPNET system compared with manual rescreening. *Acta Cytol.* 2000;44:151-157.
7. Rowe LR, Marshall CJ, Bentz JS. One hundred percent thorough quality control rescreening of liquid-based monolayers in cervicovaginal cytopathology. *Cancer.* 2002;96:325-329.
8. Mattosinho de Castro Ferraz M da G, Dall' Agnol M, di Loreto C, et al. 100% rapid rescreening for quality assurance in a quality control program in a public health cytologic laboratory. *Acta Cytol.* 2005;49:639-643.



9. di Loreto C, Maeda MYS, Utagawa ML, Longatto Filho A, Alves VAF. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histopatológica. *Rev Assoc Med Bras.* 1997;43:195-198.
10. Ferenczy A, Franco E. Cervical-cancer screening beyond the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001;2:27-32.
11. Pittoli JE, Mello ES, Pereira SMM, et al. [Review of previous negative smears from patients with high grade intraepithelial neoplasia] *J Bras Patol Med Lab.* 2003;39:219-221.
12. Pajtler M, Audy-Jurkovic S, Skopljanac-Macina L, Antulov J, Barisic A, Milicic-Juhas V. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. *Cytopathology.* 2006;17:121-126.
13. Gay JD, Donaldson LD, Goellner JR. False-negative results in cervical cytologic studies. *Acta Cytol.* 1985;29:1043-1046.
14. Renshaw AA. Analysis of error in calculating the false-negative rate in the interpretation of cervicovaginal smears: the need to review abnormal cases. *Cancer.* 1997;81:264-271.
15. Centers for Disease Control. Regulations for implementing the Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary. *JAMA.* 1992;267(13):1725-1734.
16. Krieger P, Naryshkin S. Random rescreening of cytologic smears: a practical and effective component of quality assurance programs in both large and small cytology laboratories (guest editorial). *Acta Cytol.* 1994;38:291-298.
17. Melamed MR. Rescreening for quality control in cytology (editorial). *Acta Cytol.* 1996;40:12-13.
18. Tabbara SO, Sidawy MK. Evaluation of the 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. *Diagn Cytopathol.* 1996;14:84-86.

19. Dudding N, Hewer EM, Lancucki L, Rice S. Rapid screening: a comparative study. *Cytopathology*. 2001;12:235-248.
20. Amaral RG, Zeferino LC, Hardy E, Westin MC, Martinez EZ, Montemor EB. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening vs. 10% random rescreening. *Acta Cytol*. 2005;49:244-248.
21. Hutchinson ML. Assessing the costs and benefits of alternative rescreening strategies (editorial). *Acta Cytol*. 1996;40:4-8.
22. Mulligan NJ, Morenas A, Soto-Wright V, O'Brien MJ. Percentages of cervical cytologic diagnosis as a quality assurance method. *Acta Cytol*. 1998;42:928-932.
23. Manrique EJ, Amaral RG, Souza NL, Tavares SB, Albuquerque ZB, Zeferino LC. Evaluation of 100% rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. *Cytopathology*. 2006;17:116-120.
24. Arbyn M, Schenck U, Ellison E, Hanselaar A. Metaanalysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of Pap smears. *Cancer*. 2003;99:9-16.
25. Renshaw AA. Rescreening in cervical cytology for quality control. When bad data is worse than no data or what works, what doesn't, and why. *Clin Lab Med*. 2003;23:695-708.
26. Smith J, Nicholas D, Boyd K, Deacon-Smith R. Rapid pre-screening: a validated quality assurance measure in cervical cytology. *Cytopathology*. 2003;14:275-280.
27. Djemli A, Khetani K, Auger M. Rapid prescreening of Papanicolaou smears: a practical and efficient quality control strategy. *Cancer*. 2006;108:21-26.
28. Michelow P, Mckee G, Hlongwane F. Rapid rescreening of cervical smears as a quality control method in a high-risk population. *Cytopathology*. 2006;17:110-115.
29. Solomon D, Nayar R. The Bethesda system for reporting cervical cytology. New York: Springer-Verlag, 2004:191.

30. Farrell DJ, Bilkhu S, Gibson LM, Cummings L, Wadehra V. Rapid screening of cervical smears as a method of internal quality control. For how long should we rescreen? *Acta Cytol.* 1997;41:251-260.
31. Diehl AR, Prolla JC. Rapid rescreening of cervical smears for internal quality control. *Acta Cytol.* 1998;42:949-953.
32. Bonilha JL, Valenca CF, Micelli JP, Zanovelo EM, Silva J, Cury PM. Controle da qualidade em colpocitologia: visão rápida com campo marcado. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42:441-448.
33. Baker A, Melcher D, Smith R. Role of re-screening of cervical smears in internal quality control. *J Clin Pathol.* 1995;48:1002-1004.
34. Rohr LR. Quality assurance in gynecologic cytology. What is practical? *Am J Clin Pathol.* 1990;94(6):754-758.
35. Alves VAF, Lima MAN, Utogawa ML, Maeda MYS. Programa de Controle de Qualidade em citologia ginecológica do Instituto Adolfo Lutz: estratégias e análise crítica dos resultados de sua implantação piloto. *Rev Assoc Med Bras.* 1991;37:36-42.
36. Lemay C, Meisels A. 100% rapid (partial) rescreening for quality assurance. *Acta Cytol.* 1999;43:86-88.
37. Placidi A, Manca G, Mania E, Arbyn M. Rapid pre-screening of Pap smears in quality control: an Italian experience. *Cytopathology.* 2004;15:121-123.
38. Djemli A, Khetani K, Case BW, Auger M. Correlation of cytotechnologists' parameters with their performance in rapid prescreening of Papanicolaou smears. *Cancer.* 2006;108:306-310.
39. Shield PW, Cox NC. The sensitivity of rapid (partial) review of cervical smears. *Cytopathology.* 1998;9:84-92.

40. Faraker CA, Boxer ME. Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. *J Clin Pathol.* 1996;49:587-591.
41. Johnson SJ, Hair T, Gibson L, Ridley B, Wadehra V. An assessment of partial rescreening as an internal quality control method for cervical smears. *Cytopathology.* 1995;6:376-387.

**Table 1.** Performance of the method of rapid prescreening and routine screening according to final diagnosis in 6,135 smears analyzed

Category	Rapid Prescreening			Routine Screening			Final Diagnosis	
	n	(%)	Sensitivity - 95%CI	n	(%)	Sensitivity - 95%CI	n	(%)
<b>Unsatisfactory</b>	75	(1.22)	–	72	(1.17)	–	84	(1.37)
<b>Negative</b>	5,333	(86.93)	–	5,447	(88.79)	–	5,522	(90.01)
<b>Abnormal</b>	394	(6.42)	74.9 (71.1 - 78.6)	377	(6.15)	71.3 (67.4 - 75.1)	529	(8.62)
ASC-US	120	(1.95)	64.5 (57.6 - 71.4)	112	(1.83)	59.9 (52.9 - 66.9)	187	(3.05)
ASC-H	52	(0.85)	65.0 (54.5 - 75.5)	55	(0.90)	67.9 (57.7 - 78.1)	81	(1.32)
LSIL	135	(2.20)	84.4 (78.7 - 90.0)	122	(1.99)	75.8 (69.2 - 82.4)	161	(2.62)
HSIL	76	(1.24)	95.0 (90.2 - 99.8)	72	(1.17)	90.0 (83.4 - 96.6)	80	(1.30)
AGC	11	(0.18)	55.0 (33.2 - 76.8)	16	(0.26)	80.0 (62.5 - 97.5)	20	(0.33)
<b>Specificity – 95%CI</b>			96.7 (96.2 – 97.1)	<b>Specificity – 95%CI</b>			99.0 (98.7 – 99.2)	
<b>Positive Predictive Value – 95%CI</b>			68.1	<b>Positive Predictive Value – 95%CI</b>			86.9	
<b>Negative Predictive Value – 95%CI</b>			97.6	<b>Negative Predictive Value – 95%CI</b>			97.3	

CI: confidence interval; **ASC-US**: atypical squamous cells of undetermined significance; **ASC-H**: atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion; **LSIL**: low-grade squamous intraepithelial lesion; **HSIL**: high-grade squamous intraepithelial lesion; **AGC**: atypical glandular cells.

**Table 2.** Performance of review of smears based on clinical risk criteria (RCRC) according to final diagnosis in 1,196 smears analyzed

RCRC	Final Diagnosis							Total
	Unsat	Negative	ASCUS	ASC-H	LSIL	HSIL	AGC	
	n	n	n	n	n	n	n	
Unsatisfactory	3	0	0	0	1	0	0	4
Negative	0	1,138	9	4	3	1	1	1,156
ASC-US	0	3	13	0	3	0	0	19
ASC-H	0	1	0	3	0	0	0	4
LSIL	0	0	2	0	8	0	0	10
HSIL	0	0	0	0	0	3	0	3
AGC	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	<b>3</b>	<b>1,142</b>	<b>24</b>	<b>7</b>	<b>15</b>	<b>4</b>	<b>1</b>	<b>1,196</b>
<b>Sensitivity:</b> 64.0%		95%CI: 50.7 – 77.3		<b>Positive Predictive Value:</b> 88.9%				
<b>Specificity:</b> 99.6%		95%CI: 99.3 – 100.0		<b>Negative Predictive Value:</b> 98.4%				

CI: confidence interval; **Unsat**: unsatisfactory; **ASC-US**: atypical squamous cells of undetermined significance; **ASC-H**: atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; **LSIL**: low-grade squamous intraepithelial lesion; **HSIL**: high-grade squamous intraepithelial lesion; **AGC**: atypical glandular cells.

**Table 3.** Performance of 10% random review of negative smears (R-10%) according to final diagnosis in 565 smears analyzed

R-10%	Final Diagnosis							Total
	Unsat	Negative	ASCUS	ASC-H	LSIL	HSIL	AGC	
	n	n	n	n	n	n	n	
Unsatisfactory	0	0	0	0	0	0	0	0
Negative	1	547	3	2	0	1	0	554
ASC-US	0	2	2	0	1	0	0	5
ASC-H	0	2	0	0	0	0	0	2
LSIL	0	0	0	0	4	0	0	4
HSIL	0	0	0	0	0	0	0	0
AGC	0	0	0	0	0	0	0	0
Total	1	551	5	2	5	1	0	565
<b>Sensitivity:</b> 53.8%		95%CI: 26.7 – 80.9			<b>Positive Predictive Value:</b> 63.6%			
<b>Specificity:</b> 99.3%		95%CI: 98.6 – 100.0			<b>Negative Predictive Value:</b> 98.9%			

**CI:** confidence interval; **Unsat:** unsatisfactory; **ASC-US:** atypical squamous cells of undetermined significance; **ASC-H:** atypical squamous cells cannot exclude high-grade squamous intraepithelial lesion; **LSIL:** low-grade squamous intraepithelial lesion; **HSIL:** high-grade squamous intraepithelial lesion; **AGC:** atypical glandular cells.

**Table 4.** Frequency of abnormal results identified by routine screening (RS) and of false-negative results identified by the methods of rapid prescreening (RPS), 10% random review of negative smears (R-10%) and review of smears based on clinical risk criteria (RCRC) according to final diagnosis (FD)

Cytopathology Result	RPS		RS		R-10%		RCRC		FD	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
ASC-US	64	(1.04)	112	(1.83)	2	(0.03)	15	(0.24)	187	(3.05)
ASC-H	23	(0.37)	55	(0.90)	0	(0.00)	3	(0.05)	81	(1.32)
LSIL	34	(0.56)	122	(1.99)	5	(0.08)	11	(0.18)	161	(2.62)
HSIL	7	(0.11)	72	(1.17)	0	(0.00)	3	(0.05)	80	(1.30)
AGC	4	(0.07)	16	(0.26)	0	(0.00)	0	(0.00)	20	(0.33)
Total	132	(2.15)	377	(6.15)	7	(0.11)	32	(0.52)	529	(8.62)

**NB:** The frequency of false-negative results of each method was calculated using the total number of false-negative results as the numerator and the total number of smears analyzed as the denominator.

**ASC-US:** atypical squamous cells of undetermined significance; **ASC-H:** atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion; **LSIL:** low-grade squamous intraepithelial lesion; **HSIL:** high-grade squamous intraepithelial lesion; **AGC:** atypical glandular cells.



**Table 5.** Frequency of false-negative (FN) results detected by the methods of rapid prescreening (RPS) and review based on clinical risk criteria (RCRC), confirmed by final diagnosis in 1,196 smears with clinical risk criteria

<b>Cytopathology Result</b>	<b>RPS</b>	<b>RCRC</b>	<b>FN results detected only by RPS</b>	<b>FN results detected only by RCRC</b>
ASC-US	20	15	7	2
ASC-H	6	3	3	0
LSIL	12	11	3	2
HSIL	4	3	1	0
AGC	1	0	1	0
<b>Total</b>	<b>43</b>	<b>32</b>	<b>15</b>	<b>4</b>

**ASC-US:** atypical squamous cells of undetermined significance; **ASC-H:** atypical squamous cells cannot exclude high grade squamous intraepithelial lesion; **LSIL:** low-grade squamous intraepithelial lesion; **HSIL:** high-grade squamous intraepithelial lesion; **AGC:** atypical glandular cells.

## 5. Conclusões

---

1. O método de pré-escrutínio rápido detectou 18,9 vezes mais resultados falso-negativos do que a revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos.
2. O método de pré-escrutínio rápido detectou 4,1 vezes mais resultados falso-negativos do que a revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco.
3. O método de pré-escrutínio rápido detectou 47,4% das ASC-US, 44,3% das ASC-H, 85,5% das LSIL, 96,7% das HSIL e 26,5% das AGC identificadas pelo escrutínio de rotina.
4. A frequência de resultados falso-negativos identificados pelo método de pré-escrutínio rápido foi 2,15%, enquanto a frequência de resultados falso-negativos identificados pelos métodos de revisão aleatória de 10% dos esfregaços negativos e revisão dos esfregaços selecionados com base em critérios clínicos de risco foi de 0,11% e 0,52%, respectivamente.

## 6. Considerações Finais

---

Os resultados desse estudo mostraram que o pré-escrutínio rápido dos esfregaços cervicais é um método de controle interno da qualidade eficiente e pode contribuir na redução dos resultados falso-negativos dos laboratórios de citopatologia cervical e, conseqüentemente, contribuirá na redução das taxas de incidência e prevalência do câncer do colo do útero.

Tendo em vista que boa parte dos resultados falso-negativos do exame citopatológico se deve ao erro de escrutínio e ao erro de interpretação faz-se necessário que seja implementado um método que identifique e minimize essas não conformidades.

Devido ao fato de que o método do pré-escrutínio rápido analisa a totalidade dos esfregaços cervicais, é possível avaliar o desempenho individual, identificando as deficiências, diferenças ou dificuldades, bem como, servir de subsídio para planejar cursos de educação continuada, com o foco direcionado às deficiências individuais da equipe de citologistas do laboratório. É possível, também, que os profissionais responsáveis pelo pré-escrutínio rápido e pelo escrutínio de rotina fiquem mais atentos e concentrados, pois todos os esfregaços são avaliados pelos dois profissionais e mais interessados em participar de programas de educação continuada.

Outra característica importante do método é o fato de permitir estimar a sensibilidade relativa do pré-escrutínio rápido e do escrutínio de rotina, o que irá colaborar para identificar e posteriormente selecionar o membro da equipe que tem o melhor perfil para o escrutínio rápido e para o escrutínio de rotina.

Ainda, os resultados desse estudo permitiram avaliar o baixo valor preditivo positivo das informações clínicas de risco avaliadas pelo profissional responsável pela coleta dos esfregaços cervicais. Pois, boa parte dos esfregaços com critérios clínicos de risco foram classificados como negativos pelo diagnóstico final. Outro fato, também muito observado foi a presença de fichas de requisição preenchidas de maneira inadequada ou mesmo incompletas, dificultando ou impossibilitando a identificação desses critérios. O que nos leva a inferir, na necessidade de qualificar constantemente esses profissionais.

Enfim, os resultados desse estudo mostraram que o método do pré-escrutínio rápido pode ser considerado uma alternativa eficiente, ou mesmo um método adicional ao método de controle interno da qualidade atualmente preconizado pelo Ministério da Saúde do Brasil. Pois, além de não exigir custos logísticos e não requerer investimentos adicionais permitirá uma diminuição nos custos do SUS com procedimentos de alto custo relacionados ao câncer do colo do útero e dará também, maior segurança às mulheres com resultados negativos no exame citopatológico.

## Referências Bibliográficas\*

---

AMARAL, R.G. et al. Quality assurance in cervical smears: 100% rapid rescreening versus 10% random rescreening. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.49, n.3, p.244-8, mai./jun. 2005.

ARBYN, M.; SCHENCK, U. Detection of false negative Pap Smears by rapid reviewing. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.44, n.6, p.949-57, nov./dez. 2000.

ARBYN, M. et al. Meta analysis of the accuracy of rapid prescreening relative to full screening of Pap smears. **Cancer Cytopathol**, U.S.A., v.99, n.1, p.9-16, fev. 2003.

BAKER, A.; MELCHER, D. Rapid cervical cytology screening. **Cytopathology**, Reino Unido, v.2, n.6, p.299-302, dez. 1991.

BERGERON, C. et al. Cervical smear histories of 585 women with biopsy – Proven carcinoma *in situ*. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.41, n.6, p.1676-9, nov./dez. 1997.

BERGERON, C. et al. Quality Control of Cervical Cytology in High-Risk Women. PAPNET System Compared with Manual Rescreening. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.44, n.2, p.151-7, mar./abr. 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 196/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. **Bioética**, Brasília, DF, v.4 (suppl), p.15-22, 1996.

BRASIL. Ministério da Saúde. Prevenção do câncer do colo do útero. **Manual Técnico para Laboratórios**. Brasília, DF, 2002. 19p.

BROOKE, D.; DUDDING, N.; SUTTON, J. Rapid (partial) prescreening of cervical smears: the quality control method of choice? **Cytopathology**, Reino Unido, v.13, n.4, p.191-9, ago. 2002.

CANTOR, B.S. et al. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. A meta-analysis. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.49, n.4, p.405-15, jul./ago. 2005.

Centers for Disease Control. Regulations for Implementating Clinical Laboratory Improvement Amendments of 1988: a summary. **JAMA**, U.S.A., v.267, n.13, p.1725-7, abr. 1992.

COCCHI, V. et al. Interlaboratory Quality Assurance in Cervical/Vaginal Cytology: Evaluation of Intercytologist Diagnostic Reproducibility. **Diagn Cytopathol**, U.S.A., v.16, n.1, p.87-92, 1997.

---

\* CRUZ, A.C.; PEROTA, M.L.L.R.; MENDES, M.T.R. Elaboração de referências (NBR 6023/2002).2. ed. Rio de Janeiro: Interciência, 2002. 89p.

DECLARAÇÃO DE HELSINQUE III. Sobre os princípios éticos para pesquisa em seres humanos (on line). Edimburgo, Escócia, 2000. Disponível em: <<http://www.ibemol.com.br/declarações/helsinque> >. Acesso em: 16 setembro 2005.

DEHNER L.P. Cervicovaginal cytology, false-negative results, and standard of practice. **Am J Clin Pathol**, U.S.A., v.99, n.1, p.45-7, jan. 1993.

DEMAY, R.M. Common problems in Papanicolaou smear interpretation. **Arch Pathol Lab Med**, U.S.A., v.121, n.3, p.229-38, mar. 1997.

DI LORETO, C. et al. Garantia de qualidade em citopatologia: aspectos da correlação cito-histopatológica. **Rev Assoc Med Bras**, v.43, n.3, p.195-8, jul./set. 1997.

DJEMLI, A.; KHETANI, K.; AUGER, M. Rapid prescreening of Papanicolaou. A practical and efficient quality control strategy Smears. **Cancer**, U.S.A., v.108, n.1, p.21-6, jan. 2005.

DOORNEWAARD, H. et al. Negative cervical smears before CIN 3/ carcinoma. Reevaluation with the PAPNET testing system. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.41, n.1, p.74-8, jan./fev. 1997.

DUDDING, N. et al. Rapid screening: a comparative study. **Cytopathology**, Reino Unido, v.12, n.4, p.235-48, ago. 2001.

EPI INFO. Epidemiology Program Office Division of Public Health Surveillance and informatics. Latest Version: Epi Info TM Version 3.2.2, 9 fevereiro 2005. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/epiinfo/>>. Acesso em: 04 março 2006.

FARAKER, C.A.; BOXER, M.E. Rapid review (partial rescreening) of cervical cytology. Four years experience and quality assurance implications. **J Clin Pathol**, Reino Unido, v.49, n.7, p.587-91, jul. 1996.

FARAKER, C.A. Rapid Review: current practice (Invited Commentary). **Cytopathology**, Reino Unido, v.12, n.4, p.249-50, ago. 2001.

FARRELL, D.J. et al. Rapid screening of cervical smears as a method of internal quality control. For how long should we rescreen? **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.41, n.2, p.251-60, mar./abr. 1997.

FARRELL, D.J. Rapid screening of cervical smears as a method of internal quality control. For how long should we rescreen? **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.41, n.2, p.251-60, mar./abr. 1997.

FERENCZY, A.; FRANCO, E. Cervical cancer screening beyond the year 2000. **Lancet Oncol**, U.S.A., v.2, n.1, p.27-32, jan. 2001

FERRAZ, M.G.M.C et al. 100% Rapid Rescreening for Quality Assurance in a Quality Control Program in a Public Health Cytologic Laboratory. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.46, n.6, p.639-43, nov. 2005.

FLEISS, J.L. Statistical methods for rates and proportions. 2. ed. New York: John Wiley and Sons, 1981. 321p.

GAY, J.D.; DONALDSON, L.D.; GOELLNER, J.R. False-negative results in cervical cytology studies. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.29, n.6, p.1043-6, nov./dez. 1985.

GUIMARÃES, E.; SILVA, A.M. Erros em citopatologia ginecológica: por que ocorrem? **J Bras Ginecol**, Rio de Janeiro, v.5, n.9, p.397-404, 1995.

HUTCHINSON, M.L. Assessing the costs and benefits of alternative rescreening strategies [editorial]. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.40, n.1, p.4-8, jan./fev. 1996.

INCA. Incidência do Câncer no Brasil. Estimativa/2006. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/>>. Acesso em: 04 maio 2007.

JOSTE, N.E.; CRUM, C.P.; CIBAS, E.S. Cytologic/Histologic correlation for quality control in cervicovaginal cytology. Experience with 1,582 paired cases. **Am J Clin Pathol**, U.S.A., v.103, n.1, p.32-4, jan. 1995.

KOSS, L.G. Cervical (Pap) smear: New directions. **Cancer**, U.S.A., v.15, n.71, suppl.4, p.1406-12, fev. 1993.

KRIEGER, P.; NARYSHKN, S. Random rescreening of cytologic smears: a practical and effective component of quality assurance programs in both large and small cytology laboratories (guest editorial). **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.38, n.3, p.291-8, mai./jun. 1994.

LEAL, E.A.S. et al. Lesões Precursoras do Câncer de Colo em Mulheres Adolescentes e Adultas Jovens do Município de Rio Branco – Acre. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v.25, n.2, p.81-6, fev. 2003.

MANRIQUE, E.J.C. et al. Evaluation of 100% rapid rescreening of negative cervical smears as a quality assurance measure. **Cytopathology**, Reino Unido, v.17, n.3, p.116-120, mai./jun. 2006.

MELAMED, M.R. Rescreening for quality control in cytology [editorial]. **Acta Cytol**. St. Louis, MO, U.S.A., v.40, n.1, p.12-3, jan./fev. 1996.

MICHELOW, P.; MCKEE, G.; HLONGWANE, F. Rapid rescreening of cervical smears as quality control method in a high-risk population. **Cytopathology**, Reino Unido, v.17, n.3, p.110-15, jun. 2006.

MITCHELL, H.; MEDLEY, G. Differences between Papanicolaou smears with correct and incorrect diagnoses. **Cytopathology**, Reino Unido, v.6, n.6, p.368-75, dez. 1995.

MODY, D.R. et al. Quality assurance and risk reduction guidelines. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.44, n.4, p.496-507, jul./ago. 2000.

MOHAR, A.; FRÍAS-MENDÍVIL M. Epidemiology of cervical cancer. **Cancer Investigation**, U.S.A., v.18, n.6, p.584-90, 2000.

MONTEMOR, E.B.L. et al. Whole, Turret and Step Methods of Rapid Rescreening: Is There Any Difference in Performance? **Diagn Cytopathol**, U.S.A., v.35, n.1, p.57-60, jan. 2006.

MORIN, C. et al. Cytologic predictors of cervical intraepithelial neoplasia in Women with an ASCUS Pap Smear. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.44, n.4, p.576-85, jul./aug. 2000.

MULLIGAN, N.J. et al. Percentages of cervical cytologic diagnosis as a quality assurance method. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.42, n.4, p.928-32, jul./ago. 1998.

ORTIZ-VÁZQUEZ, G. et al. Control de calidad interno em citologia cérvico-vaginal mediante revisión rápida. Evaluación de la capacidad del personal del laboratorio para utilizar el procedimiento. **Rev Med Hosp Gen Mex**, México, v.64, n.1, p.6-10, jan./mar. 2001.

PAJTLER, M. et al. Rapid cervicovaginal smear screening: method of quality control and assessing individual cytotechnologist performance. **Cytopathology**, Reino Unido, v.17, n.3, p.121-6, jun. 2006.

PEREIRA, S.M.M. et al. Avaliação da celularidade citológica em preparados de base líquida. **Rev Inst Adolfo Lutz**, Rio de Janeiro, v.62, n.1, p.35-9, jan. 2003.

PITTOLI, J.E. et al. Revisão de esfregaços negativos em pacientes com lesões intra-epiteliais de alto grau. **J Bras Patol Med Lab**, Rio de Janeiro, v.39, n.3, p.219-21, jul./set. 2003.

PLACIDI, A. et al. Rapid pre-screening of Pap smears in quality control: an Italian experience. **Cytopathology**, Reino Unido, v.15, n.4, p.121-3, ago. 2004.

Prevenção e Controle de Câncer. Normas e recomendações do Instituto Nacional do Câncer (INCA). **Rev Bras Cancerol**, Rio de Janeiro, v.48, n.3, p.317-32, jul./ago./set. 2002.

RENSHAW, A.A. Analysis of error in calculating the false-negative rate in the interpretation of cervicovaginal smears. **Cancer Cytopathol**, U.S.A., v.81, n.5, p.264-71, set. 1997.

RENSHAW, A.A. Accurate and precise methodologies for routine determination of false-negative rate of Papanicolaou smear screening. **Cancer Cytopathol**, U.S.A., v.93, n.2, p.86-92, abr. 2001.

ROHR, L.R. Quality assurance in gineacologic cytology. What is practical? **Am J Clin Pathol**, U.S.A., v.94, n.6, p.754-8, dez. 1990.

ROWE, L.R.; MARSHALL, C.J.; BENTZ, J.S. One Hundred percent Thorough Quality Control Rescreening of Liquid-Based Monolayers in Cervicovaginal Cytopathology. **Cancer Cytopathol**, U.S.A., v.96, n.6, p.325-29, dez. 2002.



SAS Institute Inc. SAS/SAT Software changes and enhancements through release 8.2. Cary, NC, USA: SAS Institute Inc. 1999-2001.

SAVILLE, M.; MITCHELL, H. Randomized controlled trial evaluating rapid pre-screen of cervical cytology specimens. **Cytopathology**, Reino Unido, v.15, n.1, p.12-7, fev. 2004.

SMITH, J. et al. Rapid pre-screening: a validated quality assurance measure in cervical cytology. **Cytopathology**, Reino Unido, v.14, n.5, p.275-80, out. 2003.

SOLOMON, D.; NAYAR, R. **The Bethesda System for Reporting Cervical Cytology**. 1. ed. New York: Springer-Verlag, 2004. 191p.

TABBARA, S.O.; SIDAWY, M.K. Evaluation of 10% rescreen of negative gynecologic smears as a quality assurance measure. **Diagn Cytopathol**, U.S.A., v.14, n.1, p.84-7, jan. 1996.

VECCHIONE, A.; CENCI, M. The false negative smears: facts and solutions. In: Testa R, Jakob CA, Huguet JO, editors. Proceedings of the Tenth World Congress of Cervical Pathology & Colposcopy; 1999 Nov 7-11; Buenos Aires, Argentina. Bologna: Italy, 1999. p.53-57.

VELASCO, J. Citologia Líquida. VPH Hoje, v.1, n.1, p.8-9, jan. 2001.

VOOIJIS, G.P. Opinion poll on quality assurance and quality control. **Acta Cytol**, St. Louis, MO, U.S.A., v.40, n.1, p.14-24, jan./fev. 1996.

ZEFERINO, L.C. et al. Screening da neoplasia cervical. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v.106, n.12, p.415-19, dez.1996.

ZEFERINO, L.C. et al. Duração da neoplasia intra-epitelial e do carcinoma invasor do colo uterino: Estudo Epidemiológico. **Rev Bras Ginecol Obstet**, Rio de Janeiro, v.20, n.10, p.565-9, out. 1998.

# Anexos

---

**ANEXO A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)****Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

Eu, \_\_\_\_\_, RG: \_\_\_\_\_  
CPF: \_\_\_\_\_ Prontuário: \_\_\_\_\_, abaixo assinado, aceito participar como voluntária do projeto “**COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO DO PRÉ-ESCRUTÍNIO RÁPIDO, REVISÃO ALEATÓRIA DE 10% E CRITÉRIOS CLÍNICOS COMO MÉTODOS DE CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE DOS EXAMES CITOPATOLÓGICOS NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**”, cujo objetivo é comparar o desempenho do pré-escrutínio rápido, revisão aleatória de 10% e critérios clínicos como métodos de controle interno da qualidade dos exames citopatológicos no rastreamento do câncer do colo do útero. Estou informada que a minha participação nesse estudo consiste na coleta de material para a realização do exame de prevenção do câncer e que esse exame não será prejudicial à minha saúde, mas ao contrário já será o meu exame preventivo para o câncer de colo de útero, nesse ano. E caso eu não aceite participar desse estudo, isso não prejudicará o meu atendimento médico. Fui esclarecida, também, que quando os resultados forem divulgados, o meu nome não será mencionado, será confidencial e respeitada minha privacidade. Foi-me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento, assistência ou tratamento. Posso tirar minhas dúvidas com as pesquisadoras Profa. Dra. Rita Goreti Amaral e Suelene Brito do Nascimento Tavares pelo telefone (62) 3209-6044 Ramal 206 ou 302. Posso, também, pedir esclarecimentos ligando para a Comissão de Ética da Universidade Federal de Goiás pelo telefone 3821-1075 ou 3821-1076.

**A minha assinatura significa que aceito participar deste estudo.**

Local: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura da mulher:

\_\_\_\_\_

## ANEXO B – FICHA DE REQUISIÇÃO E RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO

<b>REQUISIÇÃO DE EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO</b> <i>Viva Mulher - Programa Nacional de Controle do Câncer do Colo do Útero e de Mama</i>	
UF	CNES da Unidade de Saúde
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Unidade de Saúde <input type="text"/>	
<input type="text"/>	
Município	Prontuário
<input type="text"/>	<input type="text"/>
INFORMAÇÕES PESSOAIS	
Cartão SUS <input type="text"/>	
Nome Completo da Mulher <input type="text"/>	
<input type="text"/>	
Nome Completo da Mãe <input type="text"/>	
<input type="text"/>	
Identidade	Apelido da Mulher
<input type="text"/>	<input type="text"/>
Orgão Emissor	UF
<input type="text"/>	<input type="text"/>
CNPJ (CPF)	
<input type="text"/>	
Data de Nascimento	Idade
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/>
Dados Residenciais	
Logradouro <input type="text"/>	
<input type="text"/>	
Número	Complemento
<input type="text"/>	<input type="text"/>
	Bairro
	<input type="text"/>
Código do Município	Município
<input type="text"/>	<input type="text"/>
CEP	DDD
<input type="text"/> - <input type="text"/>	<input type="text"/>
	Telefone
	<input type="text"/> - <input type="text"/>
Ponto de Referência <input type="text"/>	
<input type="text"/>	
ESCOLARIDADE: <input type="checkbox"/> Analfabeta <input type="checkbox"/> 1º Grau Incompleto <input type="checkbox"/> 1º Grau Completo <input type="checkbox"/> 2º Grau Completo <input type="checkbox"/> 3º Grau Completo	
DADOS DA ANAMNESE	
<p><b>1. Fez o exame preventivo (Papanicolaou) alguma vez?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim. Quando fez o último exame? ano <input type="text"/></p> <p><input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p>	<p><b>6. Já fez tratamento por radioterapia?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p><b>7. Data da última menstruação / regra:</b></p> <p><input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/> <input type="checkbox"/> Não sabe / Não lembra</p>
<p><b>2. Usa DIU?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p><b>3. Está grávida?</b> <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p><b>4. Usa pílula anticoncepcional?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p> <p><b>5. Usa hormônio / remédio para tratar a menopausa?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sabe</p>	<p><b>8. Tem ou teve algum sangramento após relações sexuais? (não considerar a primeira relação sexual na vida)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não / Não sabe / Não lembra</p> <p><b>9. Tem ou teve algum sangramento após a menopausa? (não considerar o(s) sangramento(s) na vigência de reposição hormonal)</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não / Não sabe / Não lembra / Não está na menopausa</p>
EXAME CLÍNICO	
<p><b>10. Inspeção do colo</b></p> <p><input type="checkbox"/> Normal</p> <p><input type="checkbox"/> Ausente (anomalias congênicas ou retirado cirurgicamente)</p> <p><input type="checkbox"/> Alterado</p> <p><input type="checkbox"/> Colo não visualizado</p>	<p><b>11. Sinais sugestivos de doenças sexualmente transmissíveis?</b></p> <p><input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p>
Data da coleta <input type="text"/>	Coletor <input type="text"/>
<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>	<input type="text"/>

## IDENTIFICAÇÃO DO LABORATÓRIO

CNPJ do Laboratório	Numero do Exame
_____	_____
Nome do Laboratório	Recebido em:
_____	____/____/____

## RESULTADO DO EXAME CITOPATOLÓGICO - COLO DO ÚTERO

## AVALIAÇÃO PRÉ-ANALÍTICA

## AMOSTRA REJEITADA POR:

- Ausência ou erro na identificação da lâmina, frasco ou formulário
- Lâmina danificada ou ausente
- Causas alheias ao laboratório; especificar: \_\_\_\_\_
- Outras causas; especificar: \_\_\_\_\_

## EPITÉLIOS REPRESENTADOS NA AMOSTRA:

- Escamoso
- Glandular
- Metaplásico

## ADEQUABILIDADE DO MATERIAL

- Satisfatória
- Insatisfatória para avaliação oncológica devido a:
- Material acelular ou hipocelular em menos de 10% do esfregaço
- Sangue em mais de 75% do esfregaço
- Piócitos em mais de 75% do esfregaço
- Artefatos de dessecação em mais de 75% do esfregaço
- Contaminantes externos em mais de 75% do esfregaço
- Intensa superposição celular em mais de 75% do esfregaço
- Outros

## DIAGNÓSTICO DESCRITIVO

- DENTRO DOS LIMITES DA NORMALIDADE, NO MATERIAL EXAMINADO
- ALTERAÇÕES CELULARES BENIGNAS REATIVAS OU REPARATIVAS
- Inflamação
- Metaplasia escamosa imatura
- Reparação
- Atrofia com inflamação
- Radiação
- Outros; especificar: \_\_\_\_\_

## MICROBIOLOGIA

- Lactobacillus sp*
- Cocos
- Sugestivo de *Chlamydia sp*
- Actinomyces sp*
- Candida sp*
- Trichomonas vaginalis*
- Efeito citopático compatível com vírus do grupo *Herpes*
- Bacilos supracitoplasmáticos (sugestivos de *Gardnerella/Mobiluncus*)
- Outros bacilos
- Outros; especificar: \_\_\_\_\_

## CÉLULAS ATÍPICAS DE SIGNIFICADO INDETERMINADO

- Escamosas:  Possivelmente não neoplásicas
- Não se pode afastar lesão de alto grau
- Glandulares:  Possivelmente não neoplásicas
- Não se pode afastar lesão de alto grau
- De origem indefinida:  Possivelmente não neoplásicas
- Não se pode afastar lesão de alto grau

## ATIPIAS EM CÉLULAS ESCAMOSAS

- Lesão intra-epitelial de baixo grau (compreendendo efeito citopático pelo HPV e neoplasia intra-epitelial cervical grau I)
- Lesão intra-epitelial de alto grau (compreendendo neoplasias intra-epiteliais cervicais graus II e III)
- Lesão intra-epitelial de alto grau, não podendo excluir micro-invasão
- Carcinoma epidermoide invasor

## ATIPIAS EM CÉLULAS GLANDULARES

- Adenocarcinoma "in situ"
- Adenocarcinoma invasor:  Cervical
- Endometrial
- Sem outras especificações

- OUTRAS NEOPLASIAS MALIGNAS: \_\_\_\_\_
- PRESENÇA DE CÉLULAS ENDOMETRIAIS (NA PÓS-MENOPAUSA OU ACIMA DE 40 ANOS, FORA DO PERÍODO MENSTRUAL)

Observações Gerais: \_\_\_\_\_

Data da liberação

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Responsável pelo resultado

\_\_\_\_\_

CNPF (CPF)

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_















## ANEXO I – PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DA UFG



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Protocolo  
Nº 070/2005

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

### PARECER CONSUBSTANCIADO

#### I – IDENTIFICAÇÃO

- **Título do projeto:** COMPARAÇÃO DO DESEMPENHO DO PRÉ-ESCRUTÍNIO RÁPIDO, REVISÃO ALEATÓRIA DE 10% E CRITÉRIOS CLÍNICOS COMO MÉTODO DE CONTROLE INTERNO DA QUALIDADE DE EXAMES CITOPATOLÓGICOS NO RASTREAMENTO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO.
- **Pesquisadora responsável:** Profa. Dra. Rita Goreti Amaral.
- **Instituição de origem do pesquisador responsável:** Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (FF/UFG)
- **Pesquisador participante:** Docentes da FF/UFG - Suelene Brito do Nascimento Tavares, Zair B. Pinheiro de Albuquerque, Nadja Lindany Alves de Souza, Edna Joana Cláudio Manrique, Andréa Alves Ribeiro, Silvia Helena Rabelo dos Santos; Acadêmicos da FF/UFG - Diego David de Sousa Gouveia, Andriele Costa Cardoso, Patrícia Rabelo Silva.
- **Instituição onde se realizará o projeto:** Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Goiás (FF/UFG).
- **Data de apresentação ao COEP:** 10/2005

#### II - PARECER DO COEP EM 10/11/2005: COM PENDÊNCIAS

#### III - PARECER DO COEP EM 07/12/2005:

O pesquisador responsável pelo presente projeto enviou uma carta a este Comitê de Ética em Pesquisa dia 28/11/2005 atendendo as pendências e apresentou esclarecimentos sobre o material e métodos que utilizará na pesquisa.

Frente às pendências e esclarecimentos apresentados consideramos este projeto APROVADO salvo melhor juízo dos membros desse Comitê.

Assinatura do vice-coordenador: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. Nivaldo dos Santos

Assinatura do relator: \_\_\_\_\_

Prof. Ms. Nilza Alves Marques Almeida.

**ANEXO J – CARTA DE ACEITE PARA PUBLICAÇÃO DO ARTIGO « Rapid prescreening of cervical smears as a method of internal quality control in the cytopathological exams » NA REVISTA “CYTOPATHOLOGY”**

**From:** francesca.gibson@oxon.blackwellpublishing.com

**To:** amaral@farmacia.ufg.br

**Cc:**

**Subject:** Cytopathology - Manuscript CYT-2007-0093.R1

**Body:** Dear Professor Amaral

Thank you for submitting this paper to Cytopathology.

I am pleased to say that your paper has now been accepted for publication.

You will shortly receive the proofs by email from the publishers and it would be appreciated if these are dealt with promptly.

If you have not already done so, please forward a completed and signed Exclusive Licence Form to the Editorial Office as soon as possible (this can be found on the Manuscript Central site under Instructions and Forms). You can fax a copy of the form to the following number +44 1865 471 327. Your paper can not be processed for publication until a signed Exclusive Licence Form has been received.

Yours sincerely

Dr Gabrijela Kocjan  
Editor, Cytopathology

**Date Sent:** 28-Nov-2007

## ANEXO L - INSTRUÇÕES AOS AUTORES PARA PUBLICAÇÃO NA REVISTA "CANCER CYTOPATHOLOGY"

*Cancer (Cancer Cytopathology)*, February 25, 2006

### CANCER CYTOPATHOLOGY

#### INSTRUCTIONS FOR AUTHORS

For the most up-to-date version of the instructions and for Supplements: Policy and Instructions, please visit the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Web site at <http://www.interscience.wiley.com/cancer>.

**Please note:** All correspondence for the journal should be sent to the following address. Please include the manuscript number with all correspondence (example: Y-0000-06):

**CANCER CYTOPATHOLOGY**  
**Editorial Office**  
 American Cancer Society  
 1599 Clifton Road, NE  
 Atlanta, GA 30329  
 Phone: (404) 327-6411  
 FAX: (404) 327-6404  
 E-mail: [canceredoff@cancer.org](mailto:canceredoff@cancer.org)

**Mission and Scope of the American Cancer Society and *CANCER CYTOPATHOLOGY*:** The National Board of Directors of the American Cancer Society adopted the following mission statement November 9, 1994: "The American Cancer Society is the nationwide community based voluntary health organization dedicated to eliminating cancer as a major health problem by preventing cancer, saving lives and diminishing suffering from cancer through research, education, advocacy, and service." *CANCER CYTOPATHOLOGY*, a section of *CANCER*, is a peer-reviewed publication of the American Cancer Society integrating scientific information from cytopathology and a variety of related disciplines and from worldwide sources for all oncologic specialties. The objective of *CANCER CYTOPATHOLOGY* is to provide an interdisciplinary forum for the exchange of clinically applicable information among cytopathologists and related oncologic disciplines concerned with the etiology and course of human cancer. *CANCER CYTOPATHOLOGY* accomplishes this objective by publishing original articles, as well as other scientific and educational documents, that support the mission of the American Cancer Society by facilitating the transfer of knowledge from the laboratory to the bedside; contributing to cancer prevention, early detection, diagnosis, cure, and rehabilitation; and diminishing suffering from cancer.

#### MANUSCRIPT TYPES AND LENGTH LIMITATIONS

##### Length Limitations

Papers that grossly exceed the length limitations as

described in this guide will not be considered for review.

- **Original Articles:** scientific reports of the results of original clinical research. The text is usually limited to 6000 words (25 double-spaced pages); including the abstract, references, figures, and tables. Abstracts are limited to 250 words.
- **Accelerated Publications:** A concise and timely presentation of significant data. The text should not exceed more 2,400 words, and no more than 20 references, and a total of 4 figures and tables should be included. A manuscript submitted as an Accelerated Publication will receive expedited peer review and publication. The Principal Editor must approve the expedited review.
- **Contemporary Issue:** This type of article presents a point of view of general interest.
- **Cytotechnologists' Perspective:** This presents a topic of particular interest to cytotechnologists.
- **Review Articles:** A review article must be a timely in depth treatment of an issue.
- **Editorials:** Opinions of recognized leaders in oncologic specialties. Editorials are generally solicited by the Principal Editor and are related to a manuscript in the same issue. Length should not exceed 2400 words with no more than 20 references.
- **Commentary:** Presents a point of view of general interest not related to an article in the same issue of *CANCER CYTOPATHOLOGY*.
- **Communications:** Are published on selected topics

from organizations such as the American Cancer Society, the Commission on Cancer of the American College of Surgeons, and the American Joint Committee on Cancer.

- **Tributes:** Highlight the accomplishments of distinguished individuals for their contributions to oncology.
- **Correspondence:** Commentaries related to papers previously published in *CANCER CYTOPATHOLOGY*. Letters must be submitted within three months of the online publication date of the article discussed in order to be considered. The authors of the original publication will be given the opportunity to respond in the same issue of *CANCER CYTOPATHOLOGY*. Letters and responses must not exceed 400 words in length, must be limited to three authors and five references, and should not have tables or figures. Financial associations or other potential conflicts of interest must be disclosed.
- **Case reports of single cases will not be considered.** Authors may submit a mini-review of the literature that includes illustrative cases.

#### MANUSCRIPT SUBMISSION REQUIREMENTS

##### Electronic submission

All manuscripts *must* be submitted electronically using the Cadmus Rapid Review System available at <http://www.rapidreview.com>. Manuscripts may not be submitted by e-mail. In addition to submitting online, authors are required to mail or FAX the following to the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Editorial Office: the "Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer" form signed by all authors; any permissions that may have been obtained for figures or tables; any permissions required for patient consent. Please include the manuscript number on all correspondence.

The following items are required to be included with the online submission:

- Cover letter that includes the statement "All authors have read and approved the manuscript" as well as any additional information that may impact the review process
- Manuscript category (e.g., Editorial, Review Article, Original Article, etc.)
- The anatomic site or general topic best suited for the original article
- Corresponding author's complete contact information to include address, phone/FAX numbers, and e-mail address. Any changes to this information must be sent immediately to the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Editorial Office and be updated at <http://www.rapidreview.com>

- **Informed consent:** A statement is required with any report of investigations involving human subjects confirming that informed consent was obtained from the subject(s) and/or guardian(s). Provide this statement in the cover letter and state clearly in the manuscript that informed consent was obtained.
- If possible, reviewer suggestions that include names, addresses, phone/FAX numbers, and e-mail addresses.

#### MANUSCRIPT COMPONENTS

##### General Style

Prepare the manuscript using American spelling and grammar. Use the following sources as guidelines for manuscript preparation and style:

- Matters of spelling, capitalization, punctuation, hyphenation, reference format, and general style: *American Medical Association Manual of Style, 9th ed.*<sup>1</sup>
- Citing cancer stages: *American Joint Committee on Cancer Staging Manual, 5<sup>th</sup> ed.*<sup>2</sup> or *UICC TNM Classification of Malignant Tumours*<sup>3</sup>
- Histologic classification of tumors: *World Health Organization International Histological Classification of Tumours*<sup>4</sup>
- Drug naming: *USP Dictionary of USAN and International Drug Names, 1997*<sup>5</sup>
- Chemical terms: *Naming and Indexing of Chemical Substances for Chemical Abstracts*<sup>6</sup>
- Terms relating to diseases, operations, and procedures: *ICD-O: International Classification of Diseases for Oncology, 2<sup>nd</sup> ed.*,<sup>7</sup> *Physicians' Current Procedural Terminology: CPT, 1995*,<sup>8</sup> and *SNOMED International*<sup>9</sup>
- Presenting statistical material: *Cancer Treatment Reports*<sup>10</sup>
- Abbreviating journal titles in references: *Index Medicus*<sup>11</sup>
- Units of measure: Système International (SI) or metric system.

##### Manuscript Format

The following components are required for a complete manuscript: cover letter, title page, abstract, text, references, figure legends, publication quality figures, and tables. Include page numbers on the document, beginning with the title page as page number 1. Please use standard 10- or 12-point font size.

##### Title page

The following items are required on the title page:

- Manuscript title

- Running title: a short version of the title (up to 40 characters)
- Each author's name, academic degrees, and affiliation
- Complete mailing address, telephone, facsimile, and e-mail for correspondence and reprints
- Total number of each: 1) text pages, including title page, references, and figure legends; 2) tables; and 3) illustrations
- Sources of support that require acknowledgment and/or financial disclosure statements (including NIH grant numbers)
- Condensed abstract for use in the Table of Contents: two concise sentences that state the significant conclusion(s) or message of the manuscript (not required for In Memoriam or Correspondence)
- Abstract: Original and Review Articles must contain an abstract of approximately 250 words with four specified subtitles: Background, Methods, Results, and Conclusion(s). Abstracts are not required for In Memoriam, Editorials, Commentaries, Communications, or Correspondence. Abstracts published in *CANCER CYTOPATHOLOGY* are submitted to the International Cancer Research Data Bank (ICRDB), supported by the National Cancer Institute. This facilitates broad circulation of cancer-related abstracts. If the ICRDB edits an abstract significantly, it is indicated by a notation "modified." Authors are hereby made aware of this procedure in advance of submitting a manuscript to *CANCER CYTOPATHOLOGY*
- Key words: 4 to 10 key words or terms to be used as index terms. Use terms from the medical subject headings list of *Index Medicus*.<sup>11</sup>

#### Drugs

Use generic name (or generic name followed by trade name in parentheses), manufacturer and their location (city and country).

#### Abbreviations

Use only standard abbreviations and spell out all abbreviations at first use in the text followed by the abbreviation in parentheses.<sup>1</sup>

#### Appendices

Supplemental materials presented as appendices are not permitted. These materials must either be placed within the manuscript or eliminated.

#### Classification and staging

AJCC/UICC TNM Classification and Stage groupings are to be used. If another staging system is stated, the AJCC/UICC TNM equivalent must also be given.<sup>2,3</sup>

The stage grouping is a combination of the individual T, N, M classifications (e.g., Breast Carcinoma Stage IIA is T2 N0 M0. Please note IIA is the stage. T2 N0 M0 is a combination of T, N, M classifications that satisfy the criteria for Stage IIA.). Reference to any T, N, M component is a *classification* and not a stage (e.g., the T2 classification); it is not correct to state the classification as a stage (e.g., the T2 stage). When a stage or classification is used in the manuscript, a reference citing the staging system must be provided. The first time a stage is used it must be accompanied by the T, N, M and the verbal translation of the numerical identifier (e.g., Breast Carcinoma Stage IIA [T2 N0 M0]): tumor more than 2 cm but not more than 5 cm in greatest dimension [T2], no regional lymph node metastasis [N0], no distant metastasis [M0].

#### References

If using EndNote (recommended), the *CANCER CYTOPATHOLOGY* reference style can be downloaded at [www.interscience.wiley.com/jendnotes/](http://www.interscience.wiley.com/jendnotes/). For assistance using EndNote, contact [endnote@isiresearchsoft.com](mailto:endnote@isiresearchsoft.com) or visit [www.endnote.com/support](http://www.endnote.com/support).

**Format.** Submit references per the following instructions:

- List references double-spaced in a separate reference section immediately following the text.
- Verify all references prior to submission.
- Use the *American Medical Association Manual of Style, 9th ed.*<sup>1</sup> for reference format style and *Index Medicus*<sup>11</sup> for standard journal abbreviations (examples to follow).
- Number references sequentially in the order cited in the text; do not alphabetize.
- Do not cite personal communication, unpublished observations, and submitted manuscripts. Reference to a paper accepted but not yet published can be listed as "in press." "In press" references must be updated by the authors as soon as publication data are available.
- Provide names of all authors in a reference when there are six or fewer; if there are seven or more authors, list only the first three, followed by "et al."

**Reference types.** Following are requirements and examples for common reference types:

- **Journal references** include the specified information listed in the following order— authors, article title and subtitle, journal abbreviation, year, volume number in Arabic numerals, and inclusive pages.

**Example:** 1. Cohn KH, Ornstein DL, Wang F, et al. The significance of allelic deletions and aneuploidy in



colorectal carcinoma: results of a 5-year follow-up study. *Cancer*. 1997;79:233-244.

- Book references include the following: authors, title, edition (if other than the first), volume (if more than one), city, publisher, and year. When referencing a book chapter, the order changes as follows: authors of the chapter, title of the chapter, "In:", editors/authors of the book, title of the book, edition (if there are more than one), volume (if there are more than one), city, publisher, year, and inclusive pages of the chapter.

*Example 2.* Givan AL. Flow cytometry: first principles. 2nd ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2001.

*Example 3.* Luketich JD, Ginsberg RJ. Diagnosis and staging of lung cancer. In: Johnson BE, Johnson DH, editors. Lung cancer. New York: Wiley-Liss, Inc., 1995: 161-173.

- Electronic sources should include the type of medium (such as "computer program" or "CD-ROM"), the version used, and the supplier. References to online sources should include the type of medium (such as "serial online" or "monograph online"), the date of that specific reference (if applicable), the uniform resource locator (URL), and the date that the source was accessed. A source accessed online should always be referenced accordingly, even if it is also published in printed form.

*Example 4.* Nakamura S, Yao T, Aoyagi K, Ikeda M, Fujishima M, Tsuneyoshi M. *Helicobacter pylori* and primary gastric lymphoma: a histopathologic and immunohistochemical analysis of 237 patients. *Cancer* [serial online] 1997;79:3-11. Available from URL: <http://www.interscience.wiley.com/cancer> [accessed Dec 1, 1998].

Authors are responsible for the accuracy and completeness of their references and for correct text citation.

#### Tables

- Submit double-spaced on separate pages in the word processing program used. Tables imported from spreadsheet programs (e.g., Microsoft Excel) should be left in table format and not converted to text. Gridlines should be retained.
- Do not embed tables as graphic files. They cannot be edited by the publisher.
- Limit tables to those that adequately and concisely present findings without redundancy.
- Cite all tables in the text. Number tables consecutively, using Arabic numerals, in the order cited in the text. The table number is followed by a brief descriptive title.

- Do not use vertical rules. Horizontal rules are used only to separate headings.
- Include table number, "continued," and table sub-headings on each page if a table exceeds one manuscript page.
- Define all abbreviations used in the table in table footnotes.
- Obtain written permission to reproduce previously published tabular material. Credits for the reproduced work are included as a footnote to the table and must include author(s), title, either publisher and city (and country, if other than US) or periodical name, volume, page, and year. Signed permission forms must be sent to the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Editorial Office upon submissions.

#### Figures and legends

- Submit only publication quality figures.
- Call out all figures in the text. Number all figures sequentially with Arabic numerals in the order cited in the text.
- Provide double-spaced legends on a separate page to include the figure number and a brief description of the figure.
- Obtain written permission to reproduce previously published figures. Credits for the reproduced work are included in the figure legend and must include author(s), title, either publisher and city (and country, if other than US) or periodical name, volume, page, and year. Signed permission forms must be sent to the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Editorial Office upon submissions.

#### Digital figures

To ensure that your figures are suitable for print purposes, please go to RapidInspector™ at <http://rapidinspector.cadmus.com/wi/index.jsp>. This free, stand-alone software application will help you inspect and verify figures.

- Submit photographs only as TIFF or EPS file formats. JPEG or GIF files are not permitted.
- Submit line art (e.g., charts and graphs) as TIFF, EPS, PowerPoint (PPT), or PDF files. JPEG or GIF files are not permitted.
- Do not embed figures in word processing programs (e.g., Microsoft Word).
- Mask any patient identification in photographs; otherwise, a signed permission statement is required (please see Permissions section).

Note: Color figures are published in print and online free of charge at the discretion of the editor.

#### AUTHORS' PROFESSIONAL AND ETHICAL RESPONSIBILITIES

Should possible scientific misconduct or dishonesty in research submitted for review be suspected or alleged, *CANCER CYTOPATHOLOGY* reserves the right to forward any submitted manuscript to the sponsoring or funding institution or to other appropriate authorities for investigation. *CANCER CYTOPATHOLOGY* recognizes the responsibility to ensure that the question is appropriately pursued, but does not undertake the actual investigation or make determinations of misconduct. The author will be notified if *CANCER CYTOPATHOLOGY* forwards any manuscript or materials to the sponsoring or funding institution.

#### Authorship

##### *Authorship responsibility, financial disclosure, and copyright transfer*

Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for the content. Authorship credit should be based only on substantial contributions to 1) Conception and design, or analysis and interpretation of data; 2) Drafting the article or revising it critically for important intellectual content; and 3) Final approval of the version to be published. All three conditions must be met.<sup>12</sup> Each author must read and sign the statements on:

1. Authorship responsibility, criteria, and contributions
2. Financial disclosure
3. Either copyright transfer or US Government employment.

The corresponding author is responsible for collecting the signatures of all authors. The signed forms must be sent to the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Editorial Office upon manuscript submission.

The number of authors on a manuscript should not exceed 10. Manuscripts exceeding this limit will be returned without review. However, group authorship may be used in any of the following three formats as appropriate:

1. Authorship may be attributed to an entire group (e.g., Pediatric Oncology Group) when all members of the group meet the criteria for authorship previously outlined. In this case, the name of the group is located on the title page in the place of authors; each member of the group is listed in a footnote and his/her authorship acknowledged. Each member of the group must sign the "Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer" form.

2. The names of up to 10 authors may be listed on the title page, followed by the name of the group (e.g., Jane E. Doe, John L. Smith, Mark F. Jones, and the Pediatric Oncology Group) when the individual au-

thors, as well as all members of the group, meet the criteria for authorship previously outlined. In this case, group members are listed in a footnote and their authorship acknowledged. Each member of the group must sign the "Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer" form.

3. When specified authors assume responsibility for an entire group (e.g., Jane E. Doe, John L. Smith, Mark F. Jones for the Pediatric Oncology Group), only the specified authors must meet the criteria for authorship previously outlined. All members of the group may be listed in a footnote but are not acknowledged as authors. In this case, the corresponding author must state in the cover letter that she/he has written permission from each group member to list her/his name as a member of the group.

*CANCER CYTOPATHOLOGY*'s "Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer" form is in every February issue, and is always available online at <http://www.interscience.wiley.com/cancer>. Authors should use the online version or the most current publication.

#### Simultaneous Submission and Online Posting

*CANCER CYTOPATHOLOGY* will not consider papers that are simultaneously submitted elsewhere or have been published (to include online). If a manuscript is posted to an author's Web site (or their institution's site), it must be taken down prior to submission. Manuscripts cannot be posted online until after the paper has been published in *CANCER CYTOPATHOLOGY* and only if permission has been granted by the publisher and the article properly cited.

#### Permissions

##### *Use of previously published or copyrighted material*

Information reproduced from another source must be properly cited. The corresponding author is responsible for obtaining written permission from the appropriate authors and/or copyright holders to use previously published or copyrighted material. Signed permission statements from the copyright holder for both print and online reproduction must be sent to the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Editorial Office upon manuscript submission. Permission statements also must be obtained from at least one author when citing unpublished data, in press articles, and/or personal communications. Permission forms may be obtained by contacting the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Editorial Office or online at [www.interscience.wiley.com/cancer](http://www.interscience.wiley.com/cancer).

#### Photographs with identifiable patients

In photographs, sonograms, CT scans, etc., the physical identification of a patient should be masked whenever possible. If a patient is identifiable, written permission to use the photograph must be obtained from the patient or guardian and sent to the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Editorial Office upon manuscript submission. Clearly state in the manuscript that informed consent has been obtained.

#### Randomized Controlled Trials

Reports of Randomized Controlled Trials (RCTs) must state explicitly how the comparison groups were generated, so that readers will be able to assess the method of randomization. In the title, précis, and abstract, specify that the manuscript is a report of an RCT. Prior to submitting an RCT manuscript, authors should refer to the CONSORT checklist.<sup>13</sup>

#### Reports of Diagnostic Tests

Authors of reports of diagnostic tests are encouraged to submit the STARD flow diagram and checklist.<sup>14</sup>

#### PRODUCTION

##### Proofs to Authors

Page proofs for accepted manuscripts are sent via e-mail to the corresponding author from the Publisher, John Wiley & Sons, Inc. The corresponding author must return all proof corrections within 48 hours and limit changes to corrections of typographical errors and errors in the presentation of data. Correspondence regarding proofs should be directed to *CANCER CYTOPATHOLOGY* Production Editor, John Wiley & Sons, Inc., 111 River St., Hoboken, NJ 07030-5774, USA. Telephone: (201) 748-8870; Facsimile: (201) 748-6825; E-mail: acook@wiley.com.

##### Reprints

A form for ordering reprints is forwarded to the corresponding author with the page proofs. To request additional forms, contact the Reprints Department, John Wiley & Sons, Inc., 111 River St., Hoboken, NJ 07030-5774, USA. Telephone: (201) 748-8771; Facsimile: (201) 748-6021; E-mail: cwoods@wiley.com.

Copying. © 2006 American Cancer Society. All rights reserved. No part of this publication may be reproduced in any form or by any means, except as permitted under section 107 or 108 of the 1976 United States Copyright Act, without either the prior written permission of the publisher, or authorization through the Copyright Clearance Center (CCC) Transactional Reporting Service, provided that the base fee of \$10.00 per copy is paid directly to CCC, 222 Rosewood Drive,

Darvers, MA 01923 USA, ISSN 0008-543X/05/\$10.00. For authorization for other kinds of copying, contact Permissions Department, John Wiley & Sons, Inc., 111 River St., Hoboken, NJ 07030-5774, USA. Telephone: (201) 748-6011; Facsimile: (201) 748-6008; E-mail: permreq@wiley.com.

#### Communications to the Publisher

For business inquiries, subscription information, orders, or subscriber changes of address, contact John Wiley & Sons, Inc., 111 River St., Hoboken, NJ 07030-5774, USA; or call (201) 748-6995 (toll-free 1-800-511-3989); Facsimile: (201) 748-6021; E-mail: subinfo@wiley.com.

#### REFERENCES

1. American Medical Association Manual of Style: A Guide for Authors and Editors. 9th ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
2. Fleming ID, Cooper JS, Henson DE, et al, eds. American Joint Committee on Cancer Staging Manual. 5th ed. Philadelphia: JB Lippincott, 1997.
3. Sobin LH, Wittekind Ch., eds. UICC TNM Classification of malignant tumours. 5th ed. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1997.
4. World Health Organization. International histological classification of tumours. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1968-1981; Berlin: Springer-Verlag, 1988-Present.
5. USP Dictionary of USAN and International Drug Names, 1998. Rockville, MD: U.S. Pharmacopeia, 1997.
6. Chemical Abstracts Services. Naming and indexing of chemical substances for chemical abstracts, Appendix IV. Columbus, OH: Chemical Abstracts Services, 1997.
7. ICD-O: International classification of diseases for oncology. 2nd ed. Geneva: World Health Organization, 1990.
8. Physicians' current procedural terminology: CPT, 1998. Chicago: JA Majors Co., 1998.
9. Cote RA, Rothwell DJ, Beckett RS, Palouty JL, eds. SNOMED international: the systematized nomenclature of human and veterinary medicine. 4 vols. Northfield, IL: College of American Pathologists, 1993.
10. National Cancer Institute. Cancer treatment reports. Washington, DC: National Cancer Institute, 1985;69:1-3.
11. National Library of Medicine. List of journals indexed in index medicus. Washington, DC: US Government Printing Office [published annually].
12. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. *Ann Intern Med*. 1997;126:36-47. Available from: URL: <http://www.icmje.org> [accessed 18 November 2003].
13. Moher D, Schulz KF, Altman D, for the CONSORT Group. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA*. 2001;285:1987-1991.
14. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, et al. for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Clin Chem*. 2003;49:1-18. Available from URL: <http://www.clinchem.org/cgi/content/full/49/1/1/> [accessed Sep 13, 2005].

**CANCER CYTOPATHOLOGY Checklist for Authors**

Please use this checklist to ensure that all required pieces accompany your submission. Failure to provide these items may result in a delay of review.

Length limitations: Manuscripts exceeding the following length limitations will be returned without review—Original Articles (6,000 words); Review Articles (8,000 words). All elements including title page, figures, and tables are included in the word count.

**Title Page:**

- Corresponding author with all contact information
- Name and affiliation of each additional author
- Shortened title of no more than 40 characters, including spaces
- Manuscript category: Original Article (specify an anatomic site or a general topic), Editorial, Commentary, Review Article, etc.
- Any acknowledgements
- All financial disclosures, funding considerations (including NIH funding), and conflicts of interest
- A statement confirming patients' informed consent, if applicable
- A page count along with a count of tables and figures
- Condensed Abstract: two concise sentences summarizing all significant findings
- Abstract: must contain Background, Methods, Results, and Conclusions

**Text and formatting:**

- Double-spaced throughout, ragged right margin, and size 12 font
- References: properly formatted and numbered

**Figures:**

- Must appear on separate pages at the end of the manuscript

- Must be sequentially numbered and called-out in the text
- Legends should appear on a page separate from the figures themselves
- Should not be embedded in word processing documents but rather submitted in the file format required
- Any figures being reproduced from another source must have permission and proper credit. All signed permissions must be sent to the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Editorial Office.

**Tables:**

- Submitted double-spaced and in the word processing software used. Do not embed tables as graphic files.
- Any tables being reproduced from another source must have permission and proper credit. All signed permissions must be sent to the *CANCER CYTOPATHOLOGY* Editorial Office.

**To submit a manuscript:**

1. Submit manuscript electronically at [www.rapidreview.com](http://www.rapidreview.com).
2. Send the following items by mail (include the manuscript number on all correspondence (example: Y-0000-06)) to the *CANCER CYTOPATHOLOGY*

**Editorial Office:**

- "Authorship Responsibility, Financial Disclosure, and Copyright Transfer" form signed by ALL of the authors (original signatures required)
- Signed copies of any permissions that may have been acquired (figures, tables, patient consent)

**INCOMPLETE SUBMISSIONS WILL BE DELAYED.**

**CANCER CYTOPATHOLOGY** A JOURNAL OF THE AMERICAN CANCER SOCIETY

## AUTHORSHIP RESPONSIBILITY, FINANCIAL DISCLOSURE, AND COPYRIGHT TRANSFER

Manuscript Number (example Y-0000-06): \_\_\_\_\_

Corresponding Author's Name: \_\_\_\_\_ Telephone Number: \_\_\_\_\_  
 Address: \_\_\_\_\_ Facsimile Number: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_ E-mail Address: \_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

By signing in the space provided at the end of this document, each author affirms that he/she has read and agrees to the following: (1) authorship responsibility; (2) financial disclosure; and (3) copyright transfer. If necessary, photocopy this document and distribute to each author for his/her original ink signature. Please compile all forms, *include them with the manuscript*, and send to:

**CANCER CYTOPATHOLOGY** Editorial Office  
 American Cancer Society  
 250 Williams Street  
 Atlanta, GA 30303  
 USA

If you have already sent in your manuscript, you may fax this form to us at (404) 551-5650.  
 Please be sure that the form is filled out completely.

**1. Authorship Responsibility:** By signing this document, I certify that I have participated sufficiently in the conception and design of this work, the analysis of the data (where applicable), as well as the writing of the manuscript, to take public responsibility for it. I warrant that the manuscript represents our valid original work. I have reviewed this manuscript (original version) and approve its submission. If I am listed above as a corresponding author, I will provide all authors with information regarding this manuscript and will obtain their approval before submitting any revision. Neither this manuscript nor one with substantially similar content under my authorship has been published, has been submitted for publication elsewhere, or will be submitted for publication elsewhere while under consideration by *CANCER CYTOPATHOLOGY*, except for "preprints" as permitted below, except as described in an attachment. Furthermore, I attest that I shall produce the data on which the manuscript is based for examination by the editors or their assignees should they request it. The undersigned author(s) also warrant(s) that this work contains no libelous or unlawful statements, does not infringe on the rights of others, or contain material or instructions that might cause harm or injury.

**2. Financial Disclosure:** By signing this document, I certify that any affiliations with or involvement (either competitive or amiable) in any organization or entity with a direct financial interest in the subject matter or materials discussed in the manuscript are noted below (e.g., employment, consultancies, stock ownership, honoraria, expert testimony, etc.). Otherwise, my signature indicates that I have no such financial interest. All financial research or project support is identified in an acknowledgment in the manuscript.

**Statement of Financial Interest:** (If more space is needed, submit a signed attachment) \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**3. COPYRIGHT TRANSFER AGREEMENT:****A. COPYRIGHT**

- The author assigns to the American Cancer Society, during the full term of copyright and any extensions or renewals of that term, all copyright in and to the work, including but not limited to the right to publish, republish, transmit, sell, distribute and otherwise use the work and the material contained therein in electronic and print editions of *CANCER CYTOPATHOLOGY* and in derivative works throughout the world, in all languages and in all media of expression now known or later developed, and to license or permit others to do so.

A8

2. Reproduction, posting, transmission or other distribution or use of the work or any material contained therein, in any medium as permitted hereunder, requires a citation to *CANCER* and an appropriate credit to Wiley-Liss, Inc. as Publisher, suitable in form and content as follows: (Title of Article, Author, *CANCER CYTOPATHOLOGY* and Volume/Issue Copyright © [year] American Cancer Society or copyright owner as specified in *CANCER CYTOPATHOLOGY*.)

#### **B. RETAINED RIGHTS**

Notwithstanding the above, the author or, if applicable, the author's employer, retains all proprietary rights other than copyright, such as patent rights, in any process, procedure or article of manufacture described in the work, and the right to make oral presentations of material from the work.

#### **C. OTHER RIGHTS OF AUTHOR**

The American Cancer Society grants back to the author the following:

1. The right to share with colleagues print or electronic "preprints" of the unpublished work, in form and content as accepted by the Publisher, Wiley-Liss, Inc., for publication in *CANCER CYTOPATHOLOGY*. Such preprints may be posted as electronic files on the author's own website for personal or professional use, or on the author's internal university or corporate networks/intranet, or secure external website at the author's institution, but not for commercial sale or for any systematic external distribution by a third party (e.g., a listserv or database connected to a public access server). Prior to publication, the author must include the following notice on the preprint: "This is a preprint of an article accepted for publication in *CANCER CYTOPATHOLOGY* Copyright © (year) American Cancer Society". After publication of the work by Wiley-Liss, Inc., the preprint notice should be amended to read as follows: "This is a preprint of an article published in [include the complete citation information for the final version of the work as published in the print edition of *CANCER CYTOPATHOLOGY*]", and should provide an electronic link to *CANCER CYTOPATHOLOGY*'s website, located at the following Wiley-Liss, Inc. URL: <http://www.interscience.wiley.com/cancercytopathology>. The author agrees not to update the preprint or replace it with the published version of the work.
2. The right, without charge, to photocopy or to transmit online or to download, print out and distribute to a colleague a copy of the published work in whole or in part, for the author's personal or professional use, for the advancement of scholarly or scientific research or study, or for corporate informational purposes in accordance with Paragraph D.2 below.
3. The right to republish, without charge, in print format, all or part of the material from the published work in a book written or edited by the author.
4. The right to use selected figures and tables, and selected text (up to 250 words, exclusive of the abstract) from the work, for the author's own teaching purposes, or for incorporation within another work by the author that is made part of an edited work published (in print or electronic format) by a third party, or for presentation in electronic format on an internal computer network or external website of the author or the author's employer.
5. The right to include the work in a compilation for classroom use (course packs) to be distributed to students at the author's institution free of charge or to be stored in electronic format in datarooms for access by students at the author's institution as part of their course work (sometimes called "electronic reserve rooms") and for in-house training programs at the author's employer.

#### **D. WORKS OWNED BY EMPLOYER**

1. If the work was written by the author in the course of the author's employment (as a "work-made-for-hire" in the course of employment), the work is owned by the company/employer which must sign this Agreement (in addition to the author's signature), in the space provided below. In such case, the company/employer hereby assigns to the American Cancer Society, during the full term of copyright, all copyright in and to the work for the full term of copyright throughout the world as specified in paragraph A above.
2. In addition to the rights specified as retained in paragraph B above and the rights granted back to the author pursuant to paragraph C above, the American Cancer Society hereby grants back, without charge, to such company/employer, its subsidiaries and divisions, the right to make copies of and distribute the published work internally in print format or electronically on the company's internal network. Upon payment of Wiley-Liss, Inc.'s reprint fee, the institution may distribute (but not resell) print copies of the published work externally. Although copies so made shall not be available for individual re-sale, they may be included by the company/employer as part of an information package included with software or other products offered for sale or



license. Posting of the published work by the institution on a public access website may only be done with Wiley-Liss, Inc.'s written permission, and payment of any applicable fee(s).

**E. GOVERNMENT CONTRACTS**

In the case of a work prepared under U.S. Government contract or grant, the U.S. Government may reproduce, without charge, all or portions of the work and may authorize others to do so, for official U.S. Government purposes only, if the U.S. Government contract or grant so requires. (U.S., U.K. Government Employees: see note at end).

**F. COPYRIGHT NOTICE**

The author and the company/employer agree that any and all copies of the work or any part thereof distributed or posted by them in print or electronic format as permitted herein will include the notice of copyright as stipulated in *CANCER CYTOPATHOLOGY* and a full citation to *CANCER CYTOPATHOLOGY* as published by Wiley-Liss, Inc., a Wiley Company.

The author(s) and the company/employer agree that any and all copies of this work or any part thereof published under the terms set forth above will include a notice of copyright in the name of the American Cancer Society and a citation to *CANCER CYTOPATHOLOGY*.

U.S. Government work

**Note to U.S. Government Employees**

A work prepared by a U.S. federal government employee as part of the employee's official duties is called a "U.S. Government work," and is in the public domain in the United States. In such case, the copyright transfer above applies only outside the United States. If this work was not prepared as part of the employee's duties, it is not a U.S. Government work.

U.K. Government work (Crown Copyright)

**Note to U.K. Government Employees**

The rights in a work prepared by an employee of a U.K. government department, agency or other Crown body as part of his/her official duties, or which is an official government publication, belong to the Crown. In such case, the Publisher will forward the relevant form to the employee for signature.

Author Signature

Date

Print Name
