

COMPARAÇÃO DO ULTRA-SOM TRANSVAGINAL E DA HISTEROSCOPIA AMBULATORIAL No Diagnóstico das Doenças Intra-Uterinas

Daniela A. YELA, Simone R. HIDALGO, Kelly C. H. M. PEREIRA,
José R. E. GABIATTI, Ilza M^a U. MONTEIRO

RESUMO

Introdução: As doenças intra-uterinas são frequentes entre as mulheres. Dentre estas podemos citar os pólipos endometriais, miomas, sinéquias intra-uterinas, malformações uterinas, hiperplasias endometriais e câncer de endométrio. Para seu diagnóstico dispõe-se de métodos como o ultra-som e a histeroscopia, considerada padrão-ouro. O ultra-som avalia a espessura do endométrio, sua alteração de ecogenecidade e seus limites. Através destas características pode sugerir a doença, mas muitas vezes deixa dúvidas sobre o diagnóstico definitivo presente no útero. Apesar disso, é um método de fácil realização e com uma alta sensibilidade para alterações uterinas. A histeroscopia por sua vez, é um exame mais preciso, pois permite uma melhor identificação das tumorações intracavitárias, embora para o diagnóstico definitivo seja necessário frequentemente que se lance mão de biópsias. A dificuldade de aprendizado desta técnica tem diminuído muito seu acesso. **Objetivo:** Avaliar a eficácia do ultra-som transvaginal e da histeroscopia ambulatorial no diagnóstico das alterações intra-uterinas. **Pacientes e Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo tipo teste diagnóstico. Dentre as 469 mulheres submetidas à histeroscopia diagnóstica em 2006 na Universidade de Campinas, 79 foram excluídas por não possuírem ultra-sonografia restando 147 mulheres na menacme e 243 menopausadas. Foram calculados a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivo e negativo e a acurácia. O padrão ouro para a ultra-sonografia foi à histeroscopia diagnóstica e para a histeroscopia diagnóstica foi o anatomopatológico. **Resultados:** O grupo das mulheres menopausadas teve média de idade de $61 \pm 9,4$ anos. Observamos 6,6% de casos de hiperplasia endometrial e câncer de endométrio e o diagnóstico mais frequente foi o de pólipos endometriais (54%). O ultra-som apresentou uma sensibilidade de 95,6%, uma especificidade de 7,4% e uma acurácia de 53,7%, enquanto que a histeroscopia apresentou uma sensibilidade de 95,7%, uma especificidade de 83% e uma acurácia de 88,7%. No outro grupo, a média de idade foi de $40 \pm 8,2$ anos. Não encontramos nenhum caso de câncer endometrial e três casos de hiperplasia endometrial. Observamos 34% de pólipos endometriais. A sensibilidade do ultra-som no diagnóstico de pólipo foi de 52,9% e a especificidade de 68,4% com acurácia de 61,2% enquanto que na histeroscopia a sensibilidade foi de 78,8%, a especificidade de 67,6% e a acurácia de 73,1%. No diagnóstico de mioma temos 70,6% e 64,3% de sensibilidade, 44,3% e 98,1% de especificidade e 63,3% e 91,2% de acurácia respectivamente para o ultra-som e para a histeroscopia. **Conclusão:** A histeroscopia apresentou uma maior acurácia que o ultra-som no diagnóstico das patologias intra-uterinas em ambos os grupos.

D.A.Y., S.R.H., K.C.H.M.P.,
J.R.E.G., I.M.U.M.: Departamento
de Obstetrícia e Ginecologia.
Faculdade de Medicina.
Universidade Estadual de
Campinas. Brasil

SUMMARY

Comparative study of transvaginal sonography and outpatient hysteroscopy for the detection of intrauterine diseases.

Introduction: Intrauterine diseases are common morbid disorders. Endometrial and

endocervical polyps, myomas, synechiae, uterine malformations, endometrial hyperplasia and endometrial cancer are cited among intrauterine pathology. The investigations using transvaginal sonography and outpatient hysteroscopy had been a gold standard. Transvaginal sonography shows endometrial thickness and heterogeneous variations within the echogenicity of the endometrium uterine pathology. Transvaginal sonography is easy to apply for evaluation of intrauterine pathology and it has high sensitivity to diagnostic for intrauterine disorders. Hysteroscopy was used the gold standard control. It permitted the better identification of intrauterine pathology but the histologic examination has been used for definitive diagnostic. Difficulty apprenticeship this technique had very decrease your access. Objectives: To evaluate the efficiency of transvaginal ultrasonography and outpatient hysteroscopy in the diagnosis of intrauterine pathology. Subjects and methods: The study conducted was a retrospective diagnostic-type test. They involved a total of 469 women underwent diagnostic hysteroscopy in 2006 in Campinas University. Seventy-nine women were excluded due to lack of ultrasound results in their medical charts. One-hundred and forty-seven premenopausal women and two-hundred and forty-three postmenopausal women. For statistical analysis, the sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy. The gold standard of the ultrasonography was the hysteroscopy and the gold standard of the hysteroscopy was the endometrium biopsy. Results: The mean age of postmenopausal women was 61 ± 9.4 years. We observed 6.6% of endometrial hyperplasia and cancer and 54% of endometrial polyps. Ultrasonography had a sensitivity of 95.6%, a specificity of 7.4% and an accuracy of 53.7%, while hysteroscopy had a sensitivity of 95.7%, a specificity of 83% and an accuracy of 88.7%. The mean age of premenopausal women was 40 ± 8.2 years. Endometrial cancer was not observed and two cases of endometrial hyperplasia were found. We observed 34% of endometrial polyps. Sensibility was 52.9%, specificity was 68.4% and the accuracy was 61.2% for polyps on ultrasonography while in hysteroscopy was 78.8%, 67.6% and 73.1% respectively. For myoma, sensitivity was 70.6% and 64.3%, specificity was 44.3% and 98.1% and accuracy was 63.3% and 91.2% in ultrasonography and hysteroscopy respectively. Conclusion: Hysteroscopy had better diagnostic accuracy than ultrasonography for the detection of intrauterine pathology.

INTRODUÇÃO

As doenças intra-uterinas são morbididades frequentes, e dentre estas, podemos citar os pólipos endometriais, os miomas, as sinéquias intra-uterinas, as malformações uterinas, a hiperplasia endometrial e o câncer de endométrio^{1,2}.

Um dos exames mais realizados no diagnóstico destas doenças é o ultra-som transvaginal que é considerado um método simples e inócuo com boa acurácia na avaliação destas doenças³⁻⁶.

Entretanto o padrão ouro para o diagnóstico das doenças intra-uterinas é a histeroscopia que tem a vantagem da visualização direta da cavidade uterina e do endométrio e que permite a realização da biópsia imediata nos casos de anormalidades suspeitas⁷⁻¹⁰.

Embora seja um exame mais preciso, ele é de difícil acesso para a população brasileira uma vez que são poucos os centros que apresentam esta tecnologia. Sabe-se que algumas destas doenças, como o câncer de

endométrio, necessitam de um diagnóstico mais precoce para seu melhor prognóstico. Assim, este estudo tem como objetivo avaliar a eficácia do ultra-som transvaginal e da histeroscopia ambulatorial no diagnóstico dessas doenças para poder adiantar o tratamento dessas mulheres.

POPULAÇÃO E MÉTODOS

O estudo realizado foi retrospectivo tipo teste diagnóstico. Foram levantadas todas as histeroscopias diagnósticas ambulatoriais no período de janeiro a dezembro de 2006. Foram selecionadas 469 mulheres sendo que destas 79 foram excluídas por não terem resultado do ultra-som na pasta ou não ter sido factível a realização da histeroscopia sem anestesia devido à dor ou à estenose de colo, restando 147 mulheres na menarca e 243 mulheres menopausadas.

Essas mulheres eram encaminhadas das Unidades Básicas de Saúde de Campinas onde tinham sido submetidas

a um exame ultra-sonográfico para avaliação da cavidade endometrial de rotina com presença de alguma alteração neste exame ou pós sangramento. Esse ultra-som era realizado via transvaginal e avaliava a linha endometrial, o tamanho e volume uterino e as anormalidades tanto na cavidade como na musculatura uterina, além dos ovários. A seguir, essas mulheres eram submetidas a uma histeroscopia diagnóstica ambulatorial, com uma ótica de quatro mm, 30 graus, de marca STORZ, sem anestesia, com distensão da cavidade com gás carbônico através de insuflador que mantém a pressão na cavidade uterina entre 60 a 100 mmHg.

A histeroscopia permitiu avaliar o tipo de endométrio (atrófico, proliferativo, hipertrófico) e a presença de alterações como pólipos, mioma, sinéquia, septo uterino, bem como, corpo estranho como o dispositivo intra-uterino e alterações na forma do útero segundo classificação do consenso brasileiro de videoendoscopia ginecológica de 2001.

Apenas 22 destas histeroscopia tiveram que ser realizadas com anestesia uma vez que as mulheres não toleraram o exame sem anestesia por dor ou estenose de colo.

Das 205 mulheres que tiveram diagnóstico de pólipos ou mioma submucoso, 186 foram submetidas à histeroscopia cirúrgica e o material foi encaminhado ao anatomopatológico que foi considerado o padrão ouro. Em todos os casos com suspeita de câncer foram realizadas biópsias de endométrio.

Como análise estatística realizou-se a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo e acurácia sendo considerado como padrão ouro o anatomopatológico. Para a realização destes procedimentos utilizou-se o SAS versão 9.1.3 considerando um nível de significância (α) de 0,05 e um poder ($1-\beta$) de 0,80.

RESULTADOS

A população estudada constituiu de 147 mulheres na menacme e 243 mulheres menopausadas que se submeteram ao ultra-som e a histeroscopia para

Quadro 1 - Distribuição dos achados no ultra-som e na histeroscopia nas 147 mulheres na menacme.

	ULTRA-SOM (%)	HISTEROSCOPIA (%)
NORMAL	49 (33)	64 (43.5)
ANORMAL	98 (67)	83 (56.5)
POLIPO	60 (41)	50 (34)
MIOMA	36 (24)	19 (13)
SINEQUIA	1 (0.5)	11 (7.5)
DIU	1 (0.5)	1 (0.6)
SEPTO	0 (0)	2 (1.4)

avaliação da cavidade endometrial. A média de idade nas menopausadas foi de $61 \pm 9,4$ anos (43 a 84 anos) e na menacme foi de $40 \pm 8,2$ anos (14 a 60 anos).

Das mulheres menopausadas, 52% eram hipertensas, 15% diabéticas, 32% tinham câncer de mama e 26% estavam em uso de tamoxifeno e 5% em uso de terapia hormonal enquanto que na menacme 15% eram hipertensas, 1,4% diabéticas, 3,4% tinham câncer de mama e 0,7% estavam em uso de tamoxifeno. A maioria das mulheres menopausadas que realizaram a histeroscopia diagnóstica ambulatorial eram assintomáticas (76%), 23% queixava-se de sangramento vaginal e 1% de outras causas (dor pélvica, diu, mucorréia). Na menacme, 55% queixava-se de menorragia, 4% de esterelidade, 2,5% de dor pélvica, 2,5% com suspeita de síndrome de Arsheman, 1% de outras causas (diu, malformação uterina) e 33% eram assintomáticas.

Na menacme o ultra-som detectou 60 casos de pólipos e 36 casos de mioma enquanto que a histeroscopia confirmou 50 pólipos e 19 miomas. A distribuição dos achados encontra-se no quadro 1.

Das 235 mulheres menopausadas com ultra-som alterado, 96 apresentavam histeroscopia normal e das oito mulheres com ultra-som normal, quatro apresentavam alguma alteração na histeroscopia diagnóstica. Os achados do ultra-som e da histeroscopia diagnóstica encontram-se no quadro 2.

Quadro 2 - Resultados encontrados no ultra-som e na histeroscopia diagnóstica das mulheres menopausadas.

Diagnóstico ultra-sonográfico	Histeroscopia Diagnóstica				
	Normal (%)	Pólipo (%)	Mioma (%)	Hiperplasia endometrial (%)	Câncer endométrio (%)
Espessamento endometrial	90 (37,3)	111 (45,7)	2 (0,8)	3 (1,2)	3 (1,2)
Pólipo	5 (2)	13 (5,4)	1 (0,4)	0	0
Mioma intramural	0	1 (0,4)	1 (0,4)	0	0
Espessamento e pólipos	1 (0,4)	4 (1,6)	0	0	0
Normal	4 (1,6)	2 (0,8)	1 (0,4)	1 (0,4)	0

Quadro 3 - Índices diagnósticos do ultra-som e da histeroscopia das mulheres na menacme (intervalo de confiança de 95%)

	Ultra-som		Histeroscopia	
Polipo				
Sensibilidade	52.9	(40.4-65.2)	78.8	(61.1-91.0)
Especificidade	68.4	(56.9-78.4)	67.6	(49.5-82.6)
VPP*	59.0	(45.7-71.4)	70.3	(53.0-84.1)
VPN*	62.8	(51.7-73.0)	76.7	(57.7-90.1)
Acuracia	61.2	(51.7-73.0)	73.1	(57.7-90.1)
Mioma				
Sensibilidade	70.6	(58.3-81.0)	64.3	(35.1-87.2)
Especificidade	44.3	(33.1-55.9)	98.1	(89.9-100)
VPP*	52.2	(41.5-62.7)	90.0	(55.5-99.7)
VPN*	63.3	(49.6-76.2)	91.2	(80.7-97.1)
Acuracia	56.5	(49.6-76.2)	91.0	(80.7-97.1)

*VPP – valor preditivo positivo, +VPN – valor preditivo negativo

O quadro 3 apresenta os índices diagnósticos para pólipos e miomas em ambos os métodos nas mulheres na menacme. A acurácia para diagnosticar pólipos foi 61,2% no ultra-som e 73,1% na histeroscopia. Para os miomas foi 56,5% no ultra-som e 91% na histeroscopia.

Na menopausa, ultra-som apresentou uma alta sensibilidade e baixa especificidade com acurácia de 53,7%, enquanto que a histeroscopia apresentou alta sensibilidade e especificidade com acurácia de 88,7%. Os resultados dos testes diagnósticos encontram-se no quadro 4.

DISCUSSÃO

O ultra-som é um método não invasivo que permite uma boa imagem do útero e do endométrio. Ele é relativamente pouco doloroso e, em geral, bem tolerado pelas mulheres. É facilmente operável e tem baixo custo. Entretanto ele apresenta um grande número de falsos positivos no que se refere às doenças focais^{3,11,12}. Em nosso estudo, um quarto das mulheres na menacme não apresentaram nenhuma lesão a histeroscopia, enquanto seus ultra-sons mostravam haver alguma alteração. Já nas

Quadro 4 - Índices diagnósticos no ultra-som e na histeroscopia nas mulheres menopausadas.

Teste diagnóstico	Ultra-som (IC* 95%)		Histeroscopia (IC* 95%)	
Sensibilidade	95,6	(90,6-98,4)	95,7	(90,2-98,6)
Especificidade	7,4	(3,4-13,5)	83,0	(75,7-88,8)
VPP*	53,3	(46,8-59,7)	82,2	(74,7-88,3)
VPN ^ξ	60,0	(32,3-83,7)	95,9	(90,7-98,7)
Acurácia	53,7	(32,3-83,7)	88,7	(90,7-98,7)

*IC – intervalo de confiança, +VPP – valor preditivo positivo, ξVPN – valor preditivo negativo.

mulheres menopausadas 40% das histeroscopias foram normais de mulheres com ultra-som alterado. Na literatura também observamos altos índices de falsos positivos que variam de 27 a 47%^{13,14}.

Em nosso estudo, o ultra-som apresentou uma acurácia menor que a histeroscopia para o diagnóstico de patologias intra-uterinas em ambos os grupos. Na menacme o ultra-som mostrou uma acurácia de 61,2% para pólipos e 56,5% para miomas enquanto que a histeroscopia mostrou uma acurácia de 73,1% para pólipos e 91% para miomas. Na menopausa, o ultra-som apresentou uma acurácia de 53,7% enquanto que a histeroscopia de 88,7%. Na literatura também se observam resultados semelhantes, onde a histeroscopia tem maior acurácia que o ultra-som¹⁵⁻¹⁷.

Nossos resultados nas mulheres na menacme mostraram uma sensibilidade de 52,9%, especificidade de 68,4%, valor preditivo positivo de 59% e valor preditivo negativo de 62% no ultra-som, e 78,8%, 67,6%, 70,3% e 76,7%, respectivamente na histeroscopia nos casos de pólipos endometriais. Nos casos de miomas, nós obtivemos uma sensibilidade de 70,6%, especificidade de 44,3%, valor preditivo positivo de 52,2% e um valor preditivo negativo de 63,3% para o ultra-som e 64,3%, 98,1%, 90% e 91,2%, respectivamente para histeroscopia.

Em um estudo retrospectivo com 223 mulheres na menacme, a sensibilidade foi 72% e a especificidade foi 50,8% no ultra-som e 94,4% e 58,6%, respectivamente, na histeroscopia para pólipos endometriais e 58,3% e 94,8% no ultra-som e 90,9% e 95,8% na histeroscopia para miomas⁴. Outro estudo mostrou uma sensibilidade de 56,3% e 87,5% e uma especificidade de 72% e 100%, respectivamente, no ultra-som e na histeroscopia¹⁸. Towbin et al observou uma sensibilidade de 54% e 79% e uma especificidade de 90% e 93%, respectivamente no ultra-som e na histeroscopia¹⁹. No ultra-som, Alborzi e col demonstraram uma sensibilidade de 21,9% e 90,9% e uma especificidade de 93,8% e 96,6% para pólipos e miomas, respectivamente⁸. Na histeroscopia, Loverro e col mostraram uma sensibilidade de 79,2% e 90,9% e uma especificidade de 99,1% e 100% para o diagnóstico de pólipos e miomas, respectivamente¹⁶.

Na menopausa, observamos que o ultra-som apresentou uma sensibilidade de 95,6% e uma especificidade de 7,4% enquanto que a histeroscopia obteve uma sensibilidade de 95,7% e uma especificidade de 83% para o diagnóstico das doenças intra-uterinas. Notamos que ambos apresentam uma alta sensibilidade, mas que a histeroscopia é muito mais específica que o ultra-som. Essa especificidade baixa (7,4%) encontrada para o ultra-som se deve ao fato que as mulheres vieram encaminhadas da Rede Básica de Saúde para o nosso serviço por apresentarem exame ultra-sonográfico alterado, apenas 8 mulheres tinham ultra-som normal.

Um estudo com mulheres na pós-menopausa

assintomáticas mostrou uma sensibilidade de 59,7% e 91% para o ultra-som e para histeroscopia e uma especificidade de 35,5% e 82% respectivamente¹⁰ e outro apresentou para o ultra-som e para a histeroscopia uma sensibilidade de 60% e 100% e uma especificidade de 32,6% e 46,2% respectivamente⁴.

Na menacme não encontramos nenhum caso de câncer de endométrio, apenas três casos de hiperplasia endometrial e 34% de pólipos endometriais. Na menopausa, observamos 3% de casos de câncer de endométrio, 3,6% de hiperplasia endometrial e 54% de pólipo endometrial. Na literatura estas percentagens são semelhantes à de nosso estudo^{4,20,21}.

Quanto à sinéquias, o ultra-som mostrou um número significativo de falsos negativos. A histeroscopia visualizou dez sinéquias que não tinham sido detectadas no ultra-som. Esse resultado é semelhante ao da literatura⁸.

CONCLUSÃO

Assim, concluímos que a histeroscopia apresentou uma maior acurácia que o ultra-som no diagnóstico das doenças endometriais.

Conflito de interesses:

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

Fontes de financiamento:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

REFERÊNCIAS

1. WHITEHEAD MI, SPENCER CP: Endometrial assessment revisited. *Br Obstet Gynecol* 1999;106: 623-32
2. WITT BR: Pelvic factors and infertility. *Infertil Reprod Med Clin North Am.* 1991; 2: 371
3. BATZER FR: Abnormal uterine bleeding: imaging techniques for evaluation of the uterine cavity and endometrium before minimally invasive surgery – the case for transvaginal ultrasonography. *J Minimally Invasive Gynecol* 2007;14: 9-11
4. CEPNI I, OCAL P, ERKAN S et al: Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography and hysteroscopy in the evaluation of uterine cavity pathologies. *Australian New Zealand J Obstet Gynecol* 2005; 45:30-5
5. GOLDASTEIN SR, ZELSTER I, HORAN CK, SNYDER JR, SCHWARTZ LB: Ultrasonography based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:102-8
6. DIJKHUIZEN FPHLJ, BROLMAN HAM, POTTERS AE, BONGERS MY, HEINTZ APM: The accuracy of transvaginal ultrasonography in the diagnosis of endometrial abnormalities. *Obstet Gynecol* 1996;87: 345-9
7. KREMER C, DUFFY S, MORONEY M: Patient satisfaction with outpatient hysteroscopy versus day case hysteroscopy: randomized, controlled trial. *BMJ* 2001;320: 279-82
8. ALBORZI S, PARSANEZHAD ME, MAHMOODIAN S: Sonohysterography versus transvaginal sonography for screening of patients with abnormal uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet* 2007;96: 20-3
9. MAKRIS N, KALMANTIS K, SKARTADOS N, PAPADIMITRIOU A, MANTZARIS G, ANTSAKLISA: Three-dimensional hysterosonography versus hysteroscopy for the detection of intracavitary uterine abnormalities. *Int J Gynecol Obstet* 2007;97: 6-9
10. GIMPELSON RJ, RAPPOLD RO: A comparative study between panoramic hysteroscopy with directed biopsies and dilatation and curettage. *Am J Obstet Gynecol* 1988;158: 489-92
11. BRADLEY LD, FALCONE T, MAGEN AB: Radiographic imaging techniques for the diagnosis of abnormal uterine bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2000;27: 245-6
12. BRADLEY LD, PASQUALATTO EB, PRICELL, MARGOSSIAN H: Hysteroscopic management endometrial polyps. *Obstet Gynecol.* 2000;4: S23
13. GUMUS I I, KESKIN E A, KILIÇ E, AKER A, KALALR H, TURHAN N O: Diagnostic value of hysteroscopy end hysterosonography in endometrial abnormalities in asymptomatic postmenopausal women. *Arch Gynecol Obstet* 2008; 278: 241-4
14. TIMMERMANS A, GERRITSE MBE, OPMEER BC, JANSEN F W, MOL BWJ, VEERSEMA S: Diagnostic accuracy of endometrial thickness to exclude polyps in women with postmenopausal bleeding. *J Clinical Ultrasound.*2008; 36: 286-90
15. TINELLI R, TINELLI F G, CICINELLI E, MALVASI A, TINELLI A: The role of hysteroscopy with eye-directed biopsy in postmenopausal women with uterine bleeding and endometrial atrophy. *Menopause* 2008; 15: 737-42
16. LOVERRO G, BETTOCHI S, CORMIO G et al: Transvaginal sonography and hysteroscopy in postmenopausal uterine bleeding. *Maturitas* 1999; 33:139-44
17. GARUTI G, SAMBRUNI I, CELLANI F, GARZIA D, ALLEVA P, LUERTI M: Hysteroscopy and transvaginal ultrasonography in postmenopausal women with uterine bleeding. *Int J Gynecol Obstet.* 1999; 65: 25-33.
18. KELEKCI S, KAYA E, ALAN M et al: Comparison of transvaginal sonography, saline infusion sonography, and office hysteroscopy in reproductive-aged women with or without abnormal uterine bleeding. *Fertil Steril* 2005;84: 682-6
19. TOWBIN NA, GVIAZDA IM, MARCH CM: Office hysteroscopy versus transvaginal ultrasonography in the evaluation of patients with excessive uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;174: 1678-82
20. ANGIIONI S, LODDO A, MILANO F, PIRAS B, MINERBA L, MELIS G B: Detection of benign intracavitary lesions in postmenopausal women with abnormal uterine bleeding: a prospective comparative study on outpatient hysteroscopy and blind biopsy. *J Minimally Invasive Gynecol* 2008; 15: 87-91
21. MACHTINGER R, KORACH J, PADOA A et al: Transvaginal ultrasound and diagnostic hysteroscopy as a predictor of endometrial polyps: risk factors for premalignancy and malignancy. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:325-8

