

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

BEATRIZ DOS SANTOS

**O COMPORTAMENTO DAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS
CERVICAIS NA ADOLESCÊNCIA**

CURITIBA

2016

BEATRIZ DOS SANTOS

**O COMPORTAMENTO DAS NEOPLASIAS INTRAEPITELIAIS
CERVICAIS NA ADOLESCÊNCIA**

Monografia apresentada para obtenção do Título de Especialista em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Profª Drª Rita Maira Zanine

CURITIBA
2016

RESUMO

O carcinoma de colo uterino é, no Brasil, o tumor maligno mais frequente no sistema genital feminino.

Em geral, as incidências mais altas são encontradas nos países em desenvolvimento, os quais representam 83% dos casos notificados anualmente.

O rastreamento do câncer do colo do útero, através da citologia oncológica, tem um papel fundamental na detecção das lesões cervicais intraepiteliais, as quais são passíveis de abordagens terapêuticas conservadoras, com uma taxa de cura, em torno, de 97%.

Atualmente, sabe-se que, para se desenvolver o câncer cervical e as lesões precursoras, é necessário uma infecção persistente por Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco.

O HPV é predominantemente uma infecção de mulheres mais jovens, com taxas seis a oito vezes mais altas de infecção viral em adolescentes que em mulheres adultas. Mas, ressalta-se, que a maioria das infecções nas adolescentes são transitórias, com apenas 5-10% de persistência.

Portanto, autores recomendam que a abordagem das anormalidades citológicas nas adolescentes seja conservadora, evitando o excesso de diagnóstico e tratamento.

O objetivo deste trabalho é avaliar o comportamento das lesões intraepiteliais cervicais nas adolescentes.

Palavras - chave: adolescentes, NIC, câncer do colo uterino.

ABSTRACT

Cervical cancer is, in Brazil, the most common malignant tumor in female genital system.

In general, the highest incidences are found in developing countries, which represent 83% of cases reported annually.

Screening of cervical cancer, by cytology, has a key role in detecting intraepithelial cervical lesions, which are amenable to conservative therapeutic approaches, with a cure rate of around of 97%.

Currently, it is known that, to develop cervical cancers and precursor lesions, persistent infection with human papillomavirus (HPV) high risk is required.

HPV infection is predominantly a younger women, with rates six to eight times higher viral infection in adolescents than in adult women. But it is noteworthy that most infections in adolescents are transient, with only 5-10% of persistence.

Recommended that the approach of cytological abnormalities in adolescents is conservative, avoiding over-diagnosis and treatment.

The objective of this study is to evaluate the behavior of cervical intraepithelial lesions in adolescents.

Key - words: adolescents, CIN, cervical cancer.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. DESENVOLVIMENTO.....	8
3. CONCLUSÕES.....	15
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	16

INTRODUÇÃO

O carcinoma de colo uterino é, no Brasil, o tumor maligno mais frequente no sistema genital feminino.^{1 2} Em todo o mundo, a cada ano, meio milhão de mulheres são vítimas de câncer de colo do útero, chegando-se a uma taxa de mortalidade média de 50% desta população.²

Em geral, as incidências mais altas são encontradas nos países em desenvolvimento, os quais representam 83% dos casos notificados anualmente. Países com melhores indicadores econômicos possuem taxas menores de câncer uterino e contribuem com apenas 3,6% dos novos casos de câncer. Essa discrepância na incidência destaca os sucessos alcançados nos programas de rastreamento do câncer do colo uterino.³

Neste contexto, é importante destacar, que um dos objetivos da citologia é detectar as lesões cervicais intraepiteliais, as quais são passíveis de abordagens terapêuticas conservadoras, com uma taxa de cura, em torno, de 97%.¹

Atualmente, sabe-se que, para se desenvolver o câncer cervical e as lesões precursoras, é necessário uma infecção persistente por Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco. Estudos mostram, que quase 100% dos casos de cânceres cervicais, têm teste HPV positivo.^{4,5}

Segundo, Moscicki et al., 1990, o HPV é predominantemente uma infecção de mulheres mais jovens, com taxas seis a oito vezes mais altas de infecção viral em adolescentes que em mulheres adultas. As taxas variaram de 12 a 56% em mulheres com menos de 21 anos, em comparação com 2 a 7 % em mulheres acima de 35 anos. Mas, ressalta-se, que a maioria das infecções nas adolescentes são transitórias, com apenas 5-10% de persistência.⁷

Além da baixa incidência de câncer em mulheres jovens, há evidências de que o rastreamento nas adolescentes é menos eficiente para detectar lesões e que o diagnóstico de uma doença sexualmente transmissível pode causar impacto psíquico negativo para estas jovens.⁸

Piris et al., 2014 recomendam que a abordagem das anormalidades citológicas nas adolescentes seja conservadora, evitando o excesso de diagnóstico e tratamento.

O objetivo deste trabalho é avaliar o comportamento das lesões intraepiteliais cervicais nas adolescentes.

DESENVOLVIMENTO

O conceito de doença *pré-invasiva* do colo foi introduzido em 1947, quando se reconheceu que poderiam ser indentificadas alterações epiteliais que possuíam aparência de câncer invasivo, mas eram limitadas ao epitélio.⁹ Estudos subsequentes mostraram, que se essas lesões não fossem tratadas, poderiam progredir para câncer cervical.¹⁰ Neste contexto, surgiu o termo “displasia”, incentivado por Reagan, em 1952, para designar lesões pré-cancerosas.¹¹ A terminologia Neoplasia Intraepitelial Cervical (NIC) foi introduzida por Richart, em 1960, para promover o conceito de um *continuum* de lesões pré-cancerosas.¹² Posteriormente, descobriu-se, que a maioria das lesões NIC 1 (e algumas NIC 2) regride espontaneamente se não for tratada. Baseado no exposto, de que muitas lesões regridem e que a progressão para carcinoma invasivo não pode ser predita, os termos pré-cancerosos foram substituídos, em 1988, na primeira conferência de Bethesda, por lesão intraepitelial escamosa.¹³

Destaca-se, que o Sistema Bethesda (TSB) foi desenvolvido para uniformizar a terminologia citológica do colo uterino e propiciar um conjunto claro de diretrizes para tratamento e assistência às pacientes.¹³ Por outro lado, as terminologias, displasias e NIC, foram aplicadas, principalmente a processos histológicos, mas também aos citológicos.¹⁴

A progressão da história e a continuidade dos estudos clínicos mostraram, que o câncer do colo uterino é precedido por uma longa fase de doença pré-invasiva, denominada, como já citado acima, de neoplasia intraepitelial cervical (NIC).¹⁵ A gravidade de uma lesão é classificada de acordo com a proporção de epitélio acometido a partir da membrana basal. Se houver mitoses e células imaturas apenas no

terço inferior do epitélio, a lesão é designada de NIC 1. Segundo Melnikow et al., 1998, a maioria das NIC 1 regride em períodos entre 12 a 24 meses ou não progride à NIC II ou III e, portanto, não é considerada lesão precursora. Quando o envolvimento por células indiferenciadas acomete o terço médio e superior do epitélio, tem-se, respectivamente, o NIC 2 e o NIC 3. Estas, são ditas as reais lesões precursoras; pois, se não tratadas, têm maior probabilidade de evoluir para o câncer. ¹⁷

Sabe-se, que para se desenvolver o câncer cervical e as lesões precursoras, é necessário uma infecção persistente por Papilomavírus Humano (HPV) de alto risco.^{4,5} O HPV tipo 16 é o genótipo HPV mais carcinogênico, responsável por cerca de 55% a 60% de todos os cânceres cervicais. O HPV 18 é o segundo genótipo mais carcinogênico e representa 10% a 15% dos cânceres do colo do útero. Aproximadamente, outros 10 tipos de HPV alto risco, respondem por 25% a 35% das demais neoplasias cervicais. ^{18,19}

É importante frisar, que a infecção persistente, provocada por um ou mais tipos de HPV oncogênicos, é uma causa necessária da neoplasia cervical, porém, grande parte das alterações cervicais causadas pela infecção do HPV tem pouca probabilidade de progredir.¹⁵

O rastreamento citológico do câncer do colo uterino, com o teste de Papanicolaou reduziu os índices de incidência e mortalidade por câncer cervical, nos Estados Unidos, em torno de 80% a 90%. ²⁰ As incidências mais altas são encontradas nos países em desenvolvimento, os quais representam 83% dos casos notificados anualmente. Países com melhores indicadores econômicos possuem taxas menores de câncer uterino e contribuem com apenas 3,6% dos novos casos de câncer. Essa discrepância na incidência destaca os

sucessos alcançados nos programas de rastreamento do câncer do colo uterino.³ O INCA (Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva) estimou, para o ano de 2014, taxas brutas de incidência por 100 mil habitantes de 15.590 novos casos de câncer de colo uterino em mulheres brasileiras.¹

No entanto, é de suma importância ressaltar, que o rastreamento em mulheres com menos de 25 anos não tem impacto na redução da incidência e/ou mortalidade por câncer do colo do útero. O estudo IARC (International Agency for Research on Cancer), publicado em 1986, e que envolveu oito países, estimou que, ao iniciar o rastreamento aos 25 anos de idade, e não aos 20 anos, perde-se apenas 1% de redução da incidência cumulativa do câncer do colo uterino.²¹

Ainda, sabe-se, que além da baixa incidência de câncer em mulheres jovens, há evidências de que o rastreamento em mulheres com menos de 25 anos seja menos eficiente do que em mulheres mais maduras. Um estudo com 4.012 mulheres no Reino Unido com câncer uterino mostrou que 75% das mulheres de 20-24 anos que tiveram lesão invasora já tinham pelo menos um exame citopatológico prévio. Por outro lado, entre as mulheres entre 50 e 59 anos essa proporção foi de 47%.^{4,22}

O Papilomavírus Humano (HPV) é causa de câncer cervical e a infecção sexualmente transmitida mais comum.²³ É adquirido no início da atividade sexual e novas infecções estão fortemente associadas com novos parceiros sexuais.⁷ Piris et al., 2014 relataram que as adolescentes têm alto risco para aquisição do HPV devido às características do epitélio cervical, as quais facilitam as infecções, e ao comportamento sexual; os quais podem deixar até 70% das mulheres jovens infectadas pelo HPV.

O colo adolescente é biologicamente diferente do colo adulto. Durante o desenvolvimento embriológico, o colo é inicialmente revestido por epitélio colunar mülleriano, e mais tarde substituído por epitélio escamoso urogenital a partir da vagina na direção do orifício interno do colo. A substituição é incompleta, com uma Junção Escamocolunar (JEC) ocorrendo na ectocérvice na maioria das recém-nascidas; a qual, permanece, relativamente, inalterada até a puberdade. A adolescente entra na puberdade com áreas grandes de epitélio colunar (colo imaturo da adolescente) e à medida que envelhece, o colo sofre mudanças decorrentes, principalmente, da ação do estrogênio, o qual induz o processo de metaplasia escamosa (Zona de Transformação) e a formação da nova JEC. Vale ressaltar que, a presença da Zona de Transformação (epitélio metaplásico) é o local de maior risco para aquisição e estabelecimento das infecções HPV. ^{23, 24}

Biologicamente, o tipo celular predominante em adultas é a célula escamosa madura e na adolescente são as células colunares e escamosas metaplásicas. O acesso fácil às células basais, devido à fragilidade e fina espessura do epitélio colunar metaplásico quando comparado ao epitélio escamoso mais espesso, é considerado importante para o estabelecimento das infecções HPV, caracterizando uma das vulnerabilidades das adolescentes ao HPV. O termo clínico “ectopia”, refere-se a presença de epitélio colunar e metaplásico visível na ectocérvice. Portanto, adolescentes têm maior área de ectopia quando comparada às adultas. E, há tempos, a presença de ectopia tem sido relacionada com maior facilidade para infecção pelo HPV. Além disso, a evidência epidemiológica de alta incidência de HPV na mulher jovem coincide com idade em que há maior área de ectopia. Entretanto, cientificamente está faltando comprovação entre ectopia e infecção pelo HPV. ^{23, 24}

Segundo estudo prospectivo, de Hwang et al., 2012, a ectopia cervical não foi relacionada com risco aumentado para aquisição de HPV em mulheres jovens, saudáveis e sexualmente ativas. Em contrapartida, a alta incidência e prevalência de HPV em adolescentes pode ser atribuída à a vulnerabilidade biológica da adolescente para adquirir HPV e a diferença na proteção imunológica. O estudo mostrou que a mulher jovem tem seu trato genital virgem de exposições ao HPV, enquanto a mulher mais velha já foi exposta previamente, já realizou clareamento de infecções e, também, já adquiriu memória imunológica. Portanto, a imunidade das adolescentes tem sido o principal fator envolvido na aquisição de HPV neste grupo etário. Soma-se a esse fato, a possibilidade de que a metaplasia escamosa em atividade da Zona de Transformação esteja mais relacionada com risco de infecção por HPV que a ectopia. Esse fato se baseia na análise do ciclo de vida do HPV, o qual requer células hospedeiras para se replicar e se diferenciar, processo acelerado durante a metaplasia escamosa.

É válido enfatizar, que adolescentes com exposição a múltiplos parceiros sexuais têm colos que se assemelham mais com os de adultos, com pouca a nenhuma ectopia. ^{25, 26}

Associado ao recém exposto, destaca-se que há outros fatores de riscos citados na literatura, que buscam explicar a maior prevalência e incidência do HPV entre as adolescentes. Munoz et al., 2004, ressaltaram que a sexarca precoce (< 18 anos), em comparação com início da atividade sexual acima de 20 anos, parece aumentar o risco de desenvolver câncer invasor em cerca de 3 a 4 vezes. ²⁷ Moscicki et al., 2001 e Moscicki 2008, evidenciaram que um novo parceiro sexual parece ser mais importante que o número de parceiros sexuais em toda a vida. Em adolescentes, o risco foi mais de 10 vezes

maior para cada novo parceiro descrito por mês desde a última visita 4 meses antes. Hwang et al., 2009 destacaram, dentre outras causas, o tabagismo e o uso de anticoncepcional hormonal como fatores facilitadores para aquisição do HPV.

Em relação à história natural do HPV nas adolescentes, a literatura mostra a natureza transitória das infecções HPV incidentes em adolescentes e mulheres jovens; aproximadamente 50% das mulheres se livrarão da infecção dentro de 6 meses e 90%, dentro de 24 meses. Isto tem sido verdadeiro para mulheres entre 15 e 19 anos, bem como mulheres de 25 a 29 anos. ^{30,31}

Algumas evidências sugerem que a infecção com múltiplos tipos de HPV e a infecção por *Chlamydia trachomatis* parecem retardar o desaparecimento do HPV em adolescentes. ^{32,33,34,35}

A história natural da lesão intraepitelial escamosa de baixo grau (LSIL/ LIEBG) também parece diferir em adolescentes. Nesse grupo de pacientes, foi observada regressão de LSIL / LIEBG em 60% dos casos em um período de 12 meses e de até 90% em três anos. ³⁶

A duração de persistência necessária para o desenvolvimento de LSIL/LIEBG, lesão intraepitelial de alto grau (HSIL/LIEAG) e câncer permanece controverso entre as adolescentes. LSIL em adolescentes foi demonstrada desenvolvendo-se dentro de 3 meses a 3 anos após infecção. ³⁶

A HSIL / LIEAG parece ter um intervalo de tempo semelhante à LSIL. Se NIC 2 e NIC 3 forem separadas, o tempo até NIC 3 parece ser um pouco mais longo que para NIC 2. Estudos mostram que as taxas até NIC 3 chegam ao máximo, com idades de 27 a 30 anos, ou 7 a 10 anos depois da taxa máxima de infecção por HPV. A NIC 2, que é

mais comum que a NIC 3 em adolescentes, tem risco de desenvolvimento mais rápido quando comparada à NIC 3.^{37,38}

Logo, o melhor conhecimento sobre a história natural da infecção por HPV, tem permitido um manejo mais conservador de todas as lesões cervicais em adolescentes¹¹

Outro problema que merece ser analisado, refere-se detecção de uma lesão de alto grau na mulher jovem. Artigos comprovam que o tratamento excisional dessas lesões aumenta o risco de trabalho de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, baixo peso ao nascer, ou seja, causa repercussões negativas na vida reprodutiva dessas mulheres.⁴

Então, diante do exposto, fica claro que a abordagem das anormalidades citológicas nas adolescentes deve ser conservadora, evitando o excesso de diagnóstico e tratamento.

CONCLUSÃO

Pesquisadores concordam que a incidência e a prevalência de infecção por HPV e LIEBG são altas no grupo das adolescentes e mulheres jovens.^{1,8} Esses autores também afirmam que ocorre clareamento das infecções em mais de 90% e há regressão das LIEBG em 60% dos casos em 12 meses e de até 90 % em três anos.

Além da baixa incidência de câncer em mulheres jovens, há evidências de que o rastreamento nas adolescentes é menos eficiente para detectar lesões e que o diagnóstico de uma doença sexualmente transmissível pode causar impacto psíquico negativo para estas jovens.⁸

Ainda, destaca-se, que o tratamento excisional das lesões intrapeiteliais cervicais aumenta o risco de trabalho de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, baixo peso ao nascer, ou seja, causa repercussões negativas na vida reprodutiva dessas mulheres.⁴

Logo, os programas de rastreamento de colo uterino não devem ser direcionados para mulheres com menos de 25 anos de idade

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. Disponível online: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/tabelaestados.asp> (acesso em: 16/11/2015).
2. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2010: Incidência de Câncer no Brasil. In: FEBRASGO. Manual de orientação ginecologia oncológica, 2010.
3. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al: Global cancer statistics, 2002. CA Cancer J Clin 55: 74, 2005.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero. Rio de Janeiro: INCA; 2011 [cited 2015 Nov 10]. Available from: http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/Diretrizes_rastreamento_cancer_colo_uterio.pdf.
5. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2006. CA Cancer J Clin 56: 106, 2006.
6. Moscicki AB, Palefsky J, Gonzales J, et al. Human papillomavirus infection in sexually active adolescent females: prevalence and risk factors. *Pediatr Res* 1990; 28: 507-513.
7. Moscicki AB et al. Risks for cervical intraepithelial neoplasia-3 among adolescent and young women with abnormal cytology. *Obstet Gynecol*, 2008; 112(6): 1335-1342.
8. Piris S et al. Natural history of histologically moderate cervical dysplasia in adolescent and young women. *Onco Targets and therapy*, 2014; 7: 2101-2106.
9. Pund ER, Nieburgs H, Nettles JB, et al. Preinvasive carcinoma of the cervix uteri : seven cases in which it was detected by examination of routine endocervical smears. *Arch Pathol Lab Med* 1947 ; 44 : 571-577.
10. Koss LG, Stewart FW, Foote FW, et al. Some histological aspects of behavior of epidermoid carcinoma in situ and related lesions of the uterine cervix : a long-term prospective study. *Cancer* 1963 ; 16 : 1160-1211.
11. Reagan JW, Seidmann IL, Saracusa Y. The cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of the uterine cervix. *Cancer* 1953 ; 6 :224-234.
12. Nassiell K, roger V, Nasiell M. Behavior of mild cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstet Gynecol* 1986 ; 67 :665-669.
13. National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. *JAMA* 1989 ; 269 :931-934.
14. Richart RM. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia. *Clin Obstet Gynecol*

- 1967; 10 : 748-784.
15. Sellors JW, Sankaranarayanan R. Colposcopy and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia : A Beginners ' manual. Lyon : International Agency for Research on Cancer, 2003.
 16. Melkinow J et al. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions : a meta-analysis. *Obstet Gynecol*, 1998 ; 92 (4 part) : 727-35.
 17. McCredie MR et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3 : a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008 May ; 9 (5) : 425-34.
 18. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999 ; 189 :12-19
 19. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, et al ; International Agency for Reserach on Cancer Multicenter Cervical cancer Study Group. Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N. Engl. J Med*. 2003 ; 348 : 518-527.
 20. Gustaffson L, Pontem J, Bergstrom R, et al. International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*. 1997 ; 8 :755-763.
 21. International Agency of Research on Cancer IARC Working Group on Evaluation of Cervical Cancer Screening Programmes. Screening for squamous cervical cancer : duration of low risk after negative results of cervical cytologic and its implication for screening policies. *BMJ*. 1986 ; 293 :659-64
 22. Sasiensi P, Castañon A, Cuzik J. Effectiveness of cervical screening with age : population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ*. 2009 ; 339 :b2968.
 23. Hwang LY, Lieberman JA, Ma Y, Farhat S, Moscicki AB. Cervical ectopy and the acquisition of human papillomavirus in adolescents and young human. *Obstet Gynecol*, 2012 Jun : 119(6) : 1164-1170.
 24. Moscicki AB. Infecções por Papilomavírus em Adolescentes In: *Colposcopia Pratica*; Apgar B, Brotzman G L, Spitzer M. 2nd ed. Revinter, 2008. p.437-441.
 25. Singer A. The uterine cervix from adolescence to the menopause. *Br J Obstet GYNECOL* 1975 ; 82 : 81-99
 26. Moscicki AB, Ma Y, Holland C, vermund SH. Cervical ectopy in adolescent girls with and without human immunodificiency virus infection. *J. Infect Dis* 2001 ; 183 : 865-870.
 27. Munoz N. Mendez F, posso H, et al. Incidence, duration and determinants of cervical human papillomavirus infection in a cohort of Colombian women with normal

- cytological results. *J Infect Dis* 2004 ; 190 :2077-2087.
28. Moscicki AB, Hills N, Shiboski S et al. Risks for incident human papillomavirus infection and low-grade squamous intraepithelial lesion development in young females. *J Am Med Assoc* 2001 ; 285 : 2995-3002.
 29. Hwang LY, Ma Y, Benningfield SM et al. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix in healthy young women. *Journal of Adolescent Health* 44 (2009), 103-110.
 30. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeat DNA testing in adolescent and young human. *J Pediatr* 1998 ; 132 : 277-284.
 31. Evander M, Edlunk K, Gustafsson A, et al. Human papilloma-virus infection is transient in young women : a population-based cohort study. *J Infect Dis* 1995 ; 171 : 1026-1030.
 32. Moscicki AB, Ellenberg JH, Fahrat S, et al. HPV persistence in HIV infected and uninfected adolescent girls : risk factors and differences by phylogenetic types. *J Infect Dis* 2004 ; 190 : 37-45.
 33. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004 ; 364 : 1678-1683.
 34. Silins I, Ryd W, Strand A, et al. Chlamydia trachomatis infection and persistence of human papillomavirus. *Int J Cancer* 2005 ; 116 : 110-115.
 35. Samoff E, Koumans EH, Markowitz LE, et al. Association of Chlamydia trachomatis with persistence of high-risk types of human papillomavirus in a cohort of female adolescents. *Am J Epidemiol* 2005 ; 162 : 668-675.
 36. Moscicki AB et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet*. 2004 ; 364 (9446) : 1678-83.
 37. Bosh FX, de Sanjose S. Chapter 1 : Human papillomavirus and cervical cancer-burden and assessment of causality. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2003 ; 31 : 3-13.
 38. Woodman CB, Collins S, Winter H, et al. Natural history of cervical human papillomavirus infection in young women : a longitudinal cohort study. *Lancet* 2001 ; 357 : 1831-1836.