

ANA CLAUDIA GUEDES

**CONDUTA EXPECTANTE PARA MULHERES
COM DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE NIC 2**

Tese de Doutorado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO
CO-ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. SYLVIA MICHELINA FERNANDES BRENNA**

**UNICAMP
2005**

ANA CLAUDIA GUEDES

**CONDUTA EXPECTANTE PARA MULHERES
COM DIAGNÓSTICO HISTOLÓGICO DE NIC 2**

Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas para obtenção do Título de Doutor em Tocoginecologia, área de Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO
CO-ORIENTADOR: Prof^a. Dr^a. SYLVIA MICHELINA FERNANDES BRENN

UNICAMP
2005

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

G934c Guedes, Ana Claudia
Conduta expectante para mulheres com diagnóstico
histológico de NIC 2. / Ana Claudia Guedes. Campinas,
SP: [s.n.], 2005.

Orientadores : Luiz Carlos Zeferino, Sylvia Michelina
Fernandes Brenna

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Câncer - Diagnóstico. 2. Colo uterino – Doenças -
Prevenção. 3. Citologia. 4. Colposcopia. 5. Colo uterino.
6. Colo uterino – câncer. I. Zeferino, Luiz Carlos. II. Brenna,
Sylvia Michelina Fernandes. III. Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

(slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: ANA CLAUDIA GUEDES

Orientador: Prof. Dr. LUIZ CARLOS ZEFERINO

Co-Orientador: Prof^a. Dr^a. SYLVIA MICHELINA FERNANDES BRENN

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 29/07/2005

Dedico este trabalho...

*... aos meus pais, Eduardo e Mércia,
pelo amor incondicional e incentivo sempre.
Pelas palavras e gestos de apoio, conforto, estímulo, orgulho.*

*... aos meus irmãos, Sérgio e Cezar,
à minha cunhada Karina,
aos meus sobrinhos Victor e Laura,
pelo carinho e pela alegria que trazem à minha vida.*

*... à minha amiga Sylvia,
pela sua preciosa amizade e ajuda incondicional.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos Zeferino, pela orientação deste trabalho, pela importante colaboração na realização do mesmo e por seu apoio e amizade sempre.

À Prof^a Dra. Sylvia Michelina Fernandes Brenna, pela co-orientação deste trabalho, pela inestimável ajuda e incentivo na elaboração do mesmo, “pegando na minha mão” para que eu percorresse o melhor caminho e da melhor forma possível, com amizade, paciência, carinho e, principalmente, com muita competência.

Ao Prof. Dr. Corintio Mariani Neto, pela permissão para a realização deste trabalho no Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, e pela sua ajuda na correção da aula.

Ao Dr. Temístocles Pie de Lima, pela correção do inglês.

À Diretoria Médica e Científica do HMLMB pelo apoio, incentivo e oportunidade.

À Dra. Sheila A. Coelho Siqueira, por sua valiosa colaboração.

À amiga Dra. Cláudia M. R. Serafim Giaccio pela amizade e companheirismo de sempre, e pela preciosa ajuda na seleção dos casos.

Aos colegas médicos dos Ambulatórios de Patologia do Trato Genital Inferior do HMLMB, Dra. Iara Baldacini, Dr. Jefferson Drezett, Dra. Lindinalva B. S. Di Giovanni e Dra. Noélia P. Brito, pela importante colaboração na seleção dos casos deste estudo.

Aos médicos, funcionários e residentes do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros pela ajuda e amizade.

Aos funcionários da Diretoria Científica do HMLMB pela simpatia e colaboração sempre.

Às enfermeiras e auxiliares de enfermagem dos Ambulatórios do HMLMB pelo apoio e profissionalismo.

Ao Serviço de Arquivo Médico do HMLMB, pela atenção e colaboração.

Ao Serviço de Agendamento do Ambulatório do HMLMB pela amizade, apoio e respeito sempre.

À estatística Sirlei Siani Moraes pela competência e colaboração na análise estatística.

Às secretárias Márcia Regina B. A. Siqueira, Margarete Amado S. Donadon e Klésio D. Palhares, pelo apoio, dedicação e amizade.

À Assessoria Técnica e Científica do CAISM, pelo profissionalismo na revisão final deste trabalho, e à Sueli Chaves pela valiosa colaboração.

Aos responsáveis e funcionários dos Laboratórios de Patologia Cardoso de Almeida, AFIP, Fundação Oncocentro de São Paulo e Adolfo Lutz, pela colaboração.

Às mulheres que participaram deste estudo, sem as quais ele jamais se concretizaria, meu respeito e gratidão.

Este estudo foi financiado pela
FUNDAÇÃO DE AMPARO À PESQUISA
DO ESTADO DE SÃO PAULO – FAPESP
(processo 03/08081-6)

Sumário

Resumo	ix
Summary	xi
1. Introdução	13
2. Objetivos	20
2.1. Objetivo geral	20
2.2. Objetivos específicos	20
3. Publicação.....	21
4. Conclusões	39
5. Referências Bibliográficas.....	40
6. Bibliografia de Normatizações	44
7. Anexos	45
7.1. Anexo 1 – Ficha Clínica	45
7.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	48
7.3. Anexo 3 – Banco de Dados.....	49
7.4. Anexo 4 – Análise Estatística dos Resultados Parciais.....	53

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar as taxas de regressão, progressão, persistência e recidiva da neoplasia intra-epitelial cervical grau 2 (NIC 2) através do tratamento expectante. Foi realizado um ensaio clínico randomizado em mulheres com diagnóstico de NIC 2, selecionadas no Ambulatório de Patologia do Trato Genital Inferior do Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, Secretaria de Saúde do Estado de São Paulo, no período de outubro 2002 a janeiro de 2005. O tamanho amostral foi calculado em 90 mulheres. Elas foram alocadas em dois grupos de 45 cada, um para tratamento expectante e outro para tratamento imediato com cirurgia de alta frequência. Nesta tese estamos mostrando apenas os resultados parciais de 70 casos (40 de conduta expectante e 30 de CAF), como estudo de coorte, com enfoque no seguimento das mulheres sem tratamento. Os critérios de inclusão foram mulheres com diagnóstico histopatológico (biópsia) de NIC 2, independentemente do resultado da citologia. Foram excluídas as mulheres com diagnóstico de carcinoma na citologia, sorologia positiva para HIV, qualquer situação de imunossupressão, mulheres hysterectomizadas, mulheres já tratadas anteriormente por lesões pré-neoplásicas do colo do útero. A

porcentagem de regressão espontânea total da NIC 2 foi de 45%, de regressão parcial foi de 34% e de persistência foi 8%. A progressão para NIC 3 ocorreu em 13% e não houve um único caso de evolução para carcinoma escamoso. A média de idade das mulheres com regressão foi aproximadamente 30,6 anos, e daquelas em que a doença persistiu ou progrediu foi de 38,1 anos ($p = 0,03$). A taxa de subdiagnóstico de NIC 3 pela colposcopia foi de 37%. Concluimos que existe regressão espontânea da NIC 2 e que a conduta expectante pode ser adotada em casos individualizados, principalmente em pacientes jovens com desejo de engravidar.

Summary

The aim of this study was to evaluate rates of regression, progression, persistence and relapse of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 (CIN 2) in expectant follow-up. This was a clinical trial randomized study, which included women with CIN 2, attending the outpatient service of Cervical Pathology of Maternity Hospital Leonor Mendes de Barros, State Health Department, São Paulo, SP, in the period from october 2002 to january 2005. The calculated sample size was 90 women. Women were randomized to two groups of 45 patients each, one of them to be expectant follow-up and one to LLETZ. This report includes the partial results of 70 cases (40 expectant follow-up and 30 LLETZ), with focus in the group of the expectant follow-up. The inclusion criteria were women with biopsy-confirmed CIN 2, regardless of the cytologic diagnosis. The exclusion criteria were cytological diagnosis of carcinoma, HIV infection, imunossupression, previous hysterectomy and previous treatment for cervical intraepithelial neoplasia. Total regression was observed in 45% of cases, partial regression in 34% and persistence in 8%. The results showed progression to CIN 3 in 13% of cases and no progression to squamous carcinoma was observed. The mean age of

women with regression was 30.6 years and for those with progression or persistence it was 38.1 years. The rate of underdiagnose for CIN 3 was 37% when only colposcopy was used. Concluded It was spontaneous regression of CIN 2, and the expectant follow-up could be used. Individualizing the cases can offer a better outcome for the women, mainly for younger.

1. Introdução

O carcinoma do colo do útero ainda permanece como um importante problema de saúde pública nos países em desenvolvimento devido às suas altas taxas de incidência, morbidade e mortalidade. As taxas de incidência, estandardizadas por idade, variam de 10 por 100.000 mulheres, na maioria dos países desenvolvidos, a mais de 40 (até próximo de 100) por 100.000 em muitos países em desenvolvimento (IARC, 2005). Esta é uma situação difícil de se aceitar, uma vez que o câncer do colo do útero pode ser evitado através do rastreamento de suas lesões precursoras, detectadas pelo diagnóstico citológico das alterações celulares, em esfregaços vaginais e cervicais.

No Brasil, um número progressivamente maior de mulheres submete-se, a cada ano, ao exame de Papanicolaou (Brasil, 2005a). Apesar disto, ao contrário do que ocorre nos países desenvolvidos, a taxa bruta de incidência por carcinoma invasivo do colo do útero continua elevada, 22,14 por 100.000 mulheres, e não há uma redução evidente das taxas de mortalidade nos últimos 20 anos (Brasil, 2005b).

As lesões precursoras do carcinoma do colo do útero foram designadas inicialmente como displasias (Reagan et al., 1953) e carcinoma *in situ*. Posteriormente, foram chamadas de neoplasias intra-epiteliais cervicais (NIC) e classificadas de acordo com o grau de comprometimento do epitélio do colo em NIC 1, NIC 2 e NIC 3 (Richart, 1967). Mais tarde, o National Cancer Institute (NCI) aprovou um novo sistema de classificação específico para o diagnóstico citológico, que ficou conhecido como Sistema de Bethesda, que introduziu uma série de inovações. Com relação às lesões de células escamosas, as NIC foram designadas como lesões intra-epiteliais escamosas (*squamous intraepithelial lesion*) – SIL - de baixo e alto graus, segundo o risco de progressão para carcinoma escamoso. Foram agrupadas as lesões induzidas pelo papilomavírus humano (HPV), as NIC 1 como SIL de baixo grau, e NIC 2 e NIC 3 como SIL de alto grau (National Cancer Institute Workshop, 1989).

Contudo, nem toda NIC progredirá para carcinoma escamoso do colo do útero (CICU), pois elas podem regredir espontaneamente ou persistir sem progredir. Vários estudos de coorte prospectivos foram realizados entre as décadas de 50 e 90, nos quais se pode observar o comportamento das lesões pré-invasivas ao longo do tempo, sem tratamento. Entretanto, esses estudos foram bastante heterogêneos quanto ao tempo de seguimento - de 25 a 110 meses - e quanto à metodologia utilizada, pois alguns seguiram as mulheres apenas com exame de Papanicolaou (Nasiell et al., 1983) enquanto outros utilizaram a biópsia (Bibbo et al., 1989). Alguns observaram as taxas de progressão, persistência e regressão de todas as NIC, independentemente do grau (Richardson e Lyon, 1981); outros

calcularam as mesmas taxas conjuntamente para NIC 1 e NIC 2 e, finalmente, alguns observaram cada grupo de lesões separadamente, conforme o seu grau (Bibbo et al., 1989).

Especificamente com relação à NIC 2, já foram descritas taxas de regressão espontânea de 35% (Galvin et al., 1955); 38% (Lambert e Woodruff, 1963); 8% (Nieburgs, 1963); 44% (Patten, 1966); 32% (Srivannboon & Bhamarapavati, 1974); 65% (MacGregor e Teper, 1978); 10% (Fu et al., 1981); 54% (Nasiell et al., 1983); 39% (De Brux et al., 1983); 26% (Bibbo et al., 1989); 43% (Weaver et al., 1990). Pode-se citar, também, o estudo de coorte realizado em Kuópio, Finlândia, no qual as mulheres foram seguidas por até 18 anos, e, no caso específico da NIC 2, a taxa de regressão espontânea foi de 50,4% (Kataja et al., 1992, Syrjänen, 1992, Syrjänen 1996a;b). Em 1993, Östor publicou resultados de um estudo de metanálise com dados referentes a estes estudos de coorte e demonstrou que 43% e 35% das NIC 2 sem tratamento regrediram espontaneamente ou persistiram, respectivamente, enquanto que 22% e 5% destas progrediram para carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo, respectivamente (Östor, 1993).

Nasiell et al. (1983) acompanharam 894 mulheres com diagnóstico citológico de displasia moderada, lesão que morfollogicamente corresponde a NIC 2, por 50 meses, apenas com controles citológicos semestrais. As mulheres eram submetidas à biópsia quando apresentavam diagnóstico citológico mais grave ao longo do seguimento, e ao final do estudo todas as mulheres que apresentaram alguma imagem suspeita foram biopsiadas. Os autores observaram que em 483 (54,0%) delas a lesão regrediu espontaneamente e em 268 (30,0%) casos

progrediu para displasia grave ou carcinoma *in situ*. Apenas três mulheres vieram a apresentar diagnóstico de carcinoma invasivo. Duas abandonaram o seguimento aos 52 e 36 meses, período no qual desenvolveram carcinoma e estádios clínicos IIA e IA, respectivamente. A outra paciente desenvolveu um carcinoma estágio IA, com 45 meses de seguimento, apesar de comparecer anualmente para controle e ter diagnóstico citológico de displasia leve. Portanto, a taxa de carcinoma neste grupo de mulheres foi de 0,33%, sendo que todos os casos foram diagnosticados mais de três anos depois do exame citológico alterado inicial.

Apesar de os estudos mostrarem que é alta a possibilidade de regressão espontânea da NIC 2 e que raros casos evoluíram para carcinoma escamoso, o Sistema de Bethesda classificou a NIC 2 como SIL de alto grau (National Cancer Institute Workshop, 1989). Ainda que o Sistema de Bethesda refira-se ao diagnóstico citológico e não se aplique ao diagnóstico histológico, a inclusão dos diagnósticos citológicos de NIC 2 e NIC 3 como SIL de alto grau não foi consensual entre os participantes da revisão desta nomenclatura (Solomon et al., 2002).

Todavia, embasado em estudos de coorte realizados anteriormente à revisão do Sistema de Bethesda, em 2001, pode-se dizer que há evidências epidemiológicas de que o comportamento biológico da NIC 2 é mais semelhante ao da NIC 1 do que ao da NIC 3. As NIC 1 e NIC 2 parecem ser lesões de curta duração - com cerca de dois anos de evolução - enquanto que as NIC 3 durariam aproximadamente dez anos (Kurman et al., 1991, Syrjänen, 1996a, Zeferino et al., 1998; Holowaty et al., 1999). O potencial evolutivo das

NIC 1 e NIC 2 para carcinoma invasivo pode ser considerado baixo, cerca de 1% e 5% respectivamente (Östor, 1993).

Em relação ao diagnóstico citológico de SIL de alto grau, a Sociedade Americana de Colposcopia e Patologia Cervical (ASCCP), a Associação Médica Americana (Wright et al., 2002) e a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (Benedet et al., 2000) recomendam que a mulher seja encaminhada para a colposcopia. No Brasil, o Ministério da Saúde adotou o Sistema de Bethesda e as recomendações de que as SIL de alto grau, independentemente de ser NIC 2 ou NIC 3, sejam imediatamente encaminhadas para a colposcopia. O Projeto Diretrizes, com a participação da Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia e da Sociedade Brasileira de Cancerologia, recomenda colposcopia imediata e, se confirmado o diagnóstico de NIC 2, realizar tratamento ablativo ou destrutivo (Projeto Diretrizes, 2001).

Considerando os fatos mencionados sobre o comportamento da NIC 2, interessa que sejam avaliadas outras condutas clínicas. O benefício da conduta expectante é tratar somente aquelas mulheres com doença persistente ou progressiva, evitando-se seqüelas ou morbidades que possam estar associadas aos procedimentos terapêuticos. As desvantagens incluem a ansiedade, os custos envolvidos em avaliações repetidas - que podem incluir exames colposcópicos adicionais - e o potencial de desenvolvimento de doenças avançadas naquelas mulheres que deixam de fazer o controle (Giaccio et al., 2005).

No entanto, há razões favoráveis à ablação imediata da NIC 2; entre elas a de reduzir a persistência ou progressão da doença (Shafi et al., 1997; Elit et al., 1999), o que é importante no grupo de mulheres que não realizam um programa adequado de seguimento. O tratamento imediato tem como desvantagem o supertratamento em aproximadamente metade das mulheres com NIC 2 que poderiam ter resolução espontânea. As complicações esperadas do tratamento com cirurgia de alta frequência, em curto prazo, são sangramento (1% a 3%), infecção (1% a 2%) e desconforto para a paciente. Efeitos em longo prazo incluem prejuízos na fertilidade (1% e 2%), infecção ascendente, perda do muco cervical, estenose ou incompetência cervical (Richart e Wight, 1993; Montz, 1996).

Em resumo, independentemente do tratamento adotado, os manuais clínicos atuais orientam que o diagnóstico de SIL de alto grau proveniente do exame citológico deva ser confirmado, ou seja, recomenda-se colposcopia e biópsia imediatas para confirmação histológica da NIC 2, evitando que lesões mais graves como NIC 3 ou carcinoma escamoso sejam acompanhadas sem tratamento ablativo. Apesar de os estudos de coorte realizados nas últimas décadas mostrarem que é possível adotar uma conduta expectante para o tratamento da NIC 2 - também conhecido como “esperar e ver” - há tendência quase generalizada de se intervir na NIC 2. Esta prática impedirá que se avance no conhecimento de sua história natural, ignorando tudo o que já foi previamente acumulado sobre o seu comportamento e ignorando o fato de que há evidências de que a NIC 2 é mais semelhante à NIC 1 do que à NIC 3.

Acrescente-se ainda que não há estudos randomizados e controlados que comparem os resultados e demais efeitos da conduta expectante e do tratamento imediato para a NIC 2. Tudo que se tem de conhecimento e toda a prática atual estão embasados em estudos cujo desenho metodológico oferece um nível de evidência inferior ao de um estudo randomizado. Portanto, foi planejado um estudo de ensaio clínico randomizado para comparar a conduta expectante com o tratamento imediato da NIC 2 - com base no diagnóstico histológico - em andamento no Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros desde outubro de 2002, cuja amostra total é de 90 mulheres.

Nesta tese são apresentados os resultados parciais de 70 mulheres incluídas neste estudo - como de coorte-, com enfoque do grupo com conduta expectante, que tem, pelo menos, três meses de seguimento.

2. Objetivos

2.1. Objetivo geral

Determinar a taxa de regressão, progressão, persistência e recorrência da NIC 2 através do tratamento expectante.

2.2. Objetivos específicos

- Determinar a porcentagem de regressão espontânea e persistência da NIC 2 sem tratamento.
- Determinar a porcentagem de progressão da NIC 2 para NIC 3 ou carcinoma.
- Verificar se há associação entre a idade da mulher com a evolução da NIC 2
- Verificar a taxa de subdiagnóstico de NIC 3 pela colposcopia.

3. Publicação

Artigo 1 - **EARLY OUTCOME OF CYTOLOGICAL AND COLPOSCOPICAL FOLLOW-UP FOR WOMEN SHOWING HISTOLOGICAL CIN 2**

Esta publicação representa apenas um enfoque deste estudo, originalmente desenhado como ensaio clínico e com amostra de 90 pacientes randomizadas, 45 para conduta expectante e 45 para CAF.

Esta publicação apresenta resultados parciais de 70 mulheres (40 para conduta expectante e 30 para CAF), enfocando os resultados da regressão, persistência e progressão apenas nas mulheres com conduta expectante. Este artigo está sendo submetido à análise da Brazilian Journal of Medical and Biological Research.

EARLY OUTCOME OF CYTOLOGICAL AND COLPOSCOPICAL FOLLOW-UP FOR WOMEN SHOWING HISTOLOGICAL CIN 2

A.C. GUEDES¹, S.M.F. BRENN¹; S.A.C. SIQUEIRA², L. C. ZEFERINO³

¹ Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros, Secretaria de Estado da Saúde, São Paulo, Brasil, ² Divisão de Anatomia Patológica do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brasil, ³ Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Brasil;

Clinical Investigation

Correspondence:

Luiz Carlos Zeferino, MD, PhD
CAISM – Universidade Estadual de Campinas

R. Aexander Fleming 101

Cidade Universitária Zeferino Vaz, Campinas, SP, Brazil.

13083-970

Fax: 55-19-37889516

e-mail: zeferino@fcm.unicamp.br

Abstract

The Bethesda system established terminology to designate the spectrum of noninvasive cervical epithelial abnormalities, but this has received widespread criticism. The present cohort study aimed to verify if cytological and colposcopic follow-up is an effective clinical practice for biopsy-proven CIN 2. It was carried out at Leonor Mendes de Barros Maternity-Hospital, Heath State Secretariat, São Paulo, Brazil, between 2002 and 2005. A total of 70 patients were included, 40 to expectante follow-up and 30 to LLETZ. The Pap smear and colposcopy were performed every follow-up consultation and the lesions were visible in the colposcopy and, with at least one follow-up consultation after 3 months. The mean age of the patients was 32.5 years (SD 10.2 yrs). Five cases (13%) showed progression to CIN 3. Total regression was observed in 45% of patients and ranged from 22% (at 3 months-follow-up) to 66% (at 12 months-follow-up). Among the 30 women who undergone LLETZ, 11 (37%) showed CIN 3. The Kaplan-Meier curve showed that at 12 months-follow up 21 patients had disease, progression or persistence. The greatest regression rate was observed at 6 months follow-up. Ablative or excision procedures for treating CIN 2 represent over treatment for most of the cases. Then the recommendation to ever treat the CIN 2 may be cause more morbidity than follow-up properly this lesion. Individualizing the cases can offer better outcomes for the women, mainly for younger.

KEY WORDS: cervical intraepithelial neoplasia, CIN 2, colposcopy, spontaneous regression

Introduction

The Bethesda system established the two-tiered terminology to designate the spectrum of noninvasive cervical epithelial abnormalities, but this has received widespread criticism focused on three issues (1). First, it has been argued that the three-tiered cervical intraepithelial neoplasia (CIN) terminology provides with more information the clinicians who deal with smears reports to manage differently the patients with cytological diagnosis of CIN 2 and those with CIN 3.

The second criticism has been that the criteria for differentiation between low grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) are somewhat vague. There are some authors who defend the division between CIN 2 and CIN 3 (2). The natural history of CIN 2 is closer to that of CIN 1. A review of the literature indicates that when left untreated, 43% of CIN 2 lesions will spontaneously regress and 35% will persist. For comparison, 57% of untreated CIN 1 lesions and 32% of untreated CIN 3 lesions spontaneously regress, and 32% and 56% of untreated CIN 1 and CIN 3 lesions persist, respectively (3). Another argument for moving the dividing line is that in some European countries, CIN 1 and CIN 2 are grouped together for treatment purposes (1). Nasiell et al. followed 894 women with cytologically diagnosed moderate cervical dysplasia without major treatment. The results were: regression in 54% (follow-up 78 months), progression in 30%, and persistence in 16%. They found only three invasive carcinomas: one woman did not have any follow-up and was diagnosed with a stage IIa carcinoma after 75 months; one who did not have follow-up during the last three years developed stage Ia carcinoma after 46 months; one who had annual follow-up developed stage IA carcinoma after 39 months (4).

The third criticism has been that since Pap smear has an inherent false-negative rate, a given cytological diagnosis should be considered as simply indicative of the possibility that a specific grade of histological lesion is present on the cervix. Approximately 15-18% of women with LSIL on Pap smear will be found to have a CIN 2 or CIN3 of the cervix when colposcopy and cervical biopsy are performed and up to 20% of women diagnosed as HSIL on Pap smear actually have a histologically confirmed CIN 1 of the cervix (5).

Because most cases of CIN-1 spontaneously regress without therapy, experts have advocated follow up without treatment if the colposcopy is satisfactory by using repeated Pap smear (6, 7, 8). In fact, there are no data to suggest that follow-up of patients with persistent CIN-1 for more than 24 months is unsafe in compliant populations (7). Then, the present study aimed to verify if cytological and colposcopic follow-up is an effective clinical practice for biopsy-proven CIN 2, as an option for immediate treatment. To evaluate the performance of colposcopy in the identification of the most severe cervical lesion, women with biopsy-proven CIN 2 were randomized to complete excision of the lesion or expectant follow up.

Material and methods

Study design, sampling and clinical data

The present cohort study was carried out with women admitted to Leonor Mendes de Barros Maternity-Hospital, Health State Secretariat, São Paulo, Brazil, between 2002 and 2005. The Institutional Review Board approved the research plan, and written Informed Consent Statement was obtained from all patients.

The women were selected from those having an abnormal Pap smear who was submitted to colposcopy. The women included had a CIN 2 diagnosis in cervical biopsy; the cervical

lesions should be completely visible in the colposcopy and, with at least one follow-up consultation. Moreover, the women should be able to come for follow-up, and they could not be planning to become pregnant in the following two years. The women showing any cytological or colposcopic evidence of invasive cervical carcinoma were not included.

In order to evaluate the performance of colposcopy to identify the more severe cervical lesion, the included women were randomized to large loop excision of transformation zone (LLETZ) or to follow-up without treatment. Of 70 patients, 40 were allocated in the follow-up arm and 30 in the LLETZ arm. In the follow-up arm, the women were scheduled for consultation every 3 months, and the follow-up was in 3, 6, 9 e 12 months. Two women abandoned the study.

The Pap smear and colposcopy were performed every follow-up consultation. Cervical biopsies were taken during follow-up when the lesion features became more severe or when Pap smear showed CIN 3 or a more severe diagnosis. The colposcopic criteria were extent of lesion, degree of white coloration in the epithelium, the surface contour, the margin definition and the presence of coarse and rising terminal vasculature. The diagnosis was established according to Nomenclature Committee of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (9).

The total regression was defined as the absence of cytological and colposcopic abnormalities. Partial regression was defined as cytological diagnosis of ASCUS or LSIL, or biopsy of CIN 1. Persistence was defined as the presence of CIN 2 and progression to CIN 3 or carcinoma, both based on histological diagnosis.

Histology

Colposcopic guided biopsies or operative specimens from all women were available for the study. The samples were fixed in formalin, embedded in paraffin, and processed for 4- μ m-thick HE-stained sections according to the routine procedures. The histological diagnosis of CIN 2 was confirmed in all cases.

Statistical analysis

In all analyses, the SAS software (SAS Institute, Cary NC, USA) release 8.2 was used. Cross tabulation and the usual summary measures (means, SD and proportions) were used as descriptive. Kaplan-Meier curves were assessed to show regression and no regression CIN 2 status.

Results

The mean age of the 70 patients was 32.5 years (SD 10.2 yrs), ranging from 18 to 67 yrs. Ethnical characteristics were the following: 55.7% white, 38.6 mixed and 5.7% black. Thirty three percent of the women were smoker, and 26% were current hormonal contraception users. The mean age of the first sexual intercourse was 17 years, ranging from 12 to 47 yrs.

Most of the patients with partial regression (34%) of CIN 2 observed at the 6 months follow-up consultations. Total regression (45%) was observed in every follow-up consultation, ranged from 22% (at 3 months-follow-up) to 66% (at 12 months-follow-up). The percentage of women who skipped a follow-up consultation ranged from 25% (9/36) to 29% (7/24). The follow-up mean intervals were 8.4, 5, 5.1 and 6.7 months for, respectively, progression, persistence, partial regression and total regression outcome (Table 1). Five cases (13%) showed progression to CIN 3 between 6 and 12 months of follow-up, detected by the specific colposcopic feature and, in one case, also by cervical smear (Table 2). Three cases (8%)

showed persistence. The Kaplan-Meier curve showed that at 12 months-follow up 21 women had disease, progression or persistence. The greatest regression rate was observed at 6 months follow-up (Figure 1).

The difference between the age distributions of the women randomized for follow-up and for LLETZ was not statistically significant. The women showing persistence or progression of CIN 2 were older than those showing partial or total regression, and this age difference was statistically significant. Only 25% of the women with persistence or progression of the CIN 2 were 30 years old or younger, meanwhile 50% of the women with regression were 29 years old or younger (Table 3).

Among the 30 women who undergone LLETZ, 11 (37%), 9 (30%), and 3 (10%) showed, respectively CIN 3, CIN2, and CIN 1. Other 7 women (23%) revealed no neoplasia at histological examination.

Discussion

This study showed that most of biopsy-confirmed CIN 2 lesions regress without treatment in a short period after the diagnosis. The progression was less frequent event, and can be easily detected by colposcopy. Based on different follow-up lengths up to one year, we observed that 45% of the CIN 2 cases regressed without treatment and other 34% partially regressed. The Kaplan-Meier curve showed 21 patients with disease at 12 months-follow-up.

Accordingly a meta-analysis from 3529 women as result from several cohort studies, the regression of CIN 2 was 43%, persistence 35%, progression to CIN 3 22% and progression to invasion 5% (3). In a series of 894 Stockholm women CIN 2 cytologic were followed without treatment. The results showed spontaneous regression in 54%, (ranging 12 from 78 months)

progression in 30% and persistence in 16% (4). Several other studies confirmed the regression of CIN 2, with rates ranging from 35% (10), 38% (11), 8% (12), 44% (13), 32% (14), 65% (15), 10% (16), 39% (17), 26% (18) and 43% (19).

Similar results were obtained from a study including 480 of HPV-infection cases from Kuópio followed for 10 years. From 67 cases of CIN 2, 53.7%, 23.9%, 19.4% and 3% presented regression, persistence, progression and recurrence, respectively (20). Data from different cohort studies with up to 18 years of follow up, have showed spontaneous regression rates of 56.7%, 50.4% and 12.2% from HPV-CIN 1, 2 and 3, respectively. The progression to carcinoma in situ was 14.2%, 22.4% and 64% for HPV-CIN 1, 2 and 3, respectively.

Most of these studies are derived from the fact that for a long time many experts have followed-up patients with cytological moderate dysplasia without colposcopy or biopsy to confirm the diagnosis using periodic Pap smear. Only the patients showing cytological progression have undergone biopsy, and no major problems were related by these experts. Nevertheless, the Pap smear is a tool to screen cervical lesion, and only colposcopic evaluation and biopsy are able to establish the actual diagnosis. So the histological diagnosis is safer and more accurate than the cytological diagnosis.

Making an analogy, the American College of Obstetricians and Gynecologists, and the American Society of Colposcopy and Cervical Pathology consider clinically different women with cytological LSIL or histological CIN 1. These Societies recommended that every woman with LSIL in Pap smear should undergo a colposcopy because a more severe lesion can be detected. For women with CIN 1 confirmed by the biopsy, they recommend follow-up during one year using Pap smear every 6 months or HPV test at one year (7, 21). These societies do not consider LSIL cytological diagnosis a safe parameter to recommended follow-up without

treatment, but the corresponding histological diagnosis is safe enough to adopt the conservative approach. Then, in our study included only women with biopsy-proven CIN 2 and these women could be considered clinically different from those with cytological CIN 2.

The natural evolution data clearly suggest that the clinical behavior of CIN 2 is closer to that of CIN 1 than CIN 3, so justifying the classification of CIN 2 as LSIL (22). Nevertheless, a reproducibility analysis was presented from the ALTS trial that assessed the agreement of diagnoses between a masked comparison of cytological diagnoses established by cytopathologists at the clinical sites and a panel of "expert" cytopathologists. This analysis demonstrated that the cytopathologists could distinguish between CIN 1 and CIN 2 with a fair to good degree of reproducibility, but that the distinction between CIN 2 and CIN 3 was unreliable with a Kappa value of only 0.28. This favors the two-tiered LSIL / HSIL terminology with the dividing line between CIN 1 (mild dysplasia) and CIN 2 (moderate dysplasia). Thus, the flaw inherent in the Pap smear diagnosis was decisive in setting the dividing line between CIN 1 and CIN 2 (1).

Our results showed that 11 from 30 cases had CIN 3 in the LLETZ specimens performed up until 12 weeks after colposcopic guided biopsy. Other three cases showed CIN 1 and seven showed no neoplasia in the LLETZ specimens. Two factors could explain these findings: first, the existing evidences have shown that CIN 2 can progress or regress (3); second, the biopsy specimen did not represent the more severe lesion present in the cervix, representing an underdiagnosis in cases of CIN 2 by cervical biopsy. The second factor could be considered a limitation of guided biopsy, and it is colposcopist dependent.

In our study, some cases of CIN 3 detected in the follow-up of the 38 women who did not undergo to treatment, were interpreted as progression, however these cases could represent underdiagnosis in initial colposcopic biopsy. Nevertheless, whether this represents progression

or underdiagnosis, some CIN 3 was diagnosed in the follow-up of these patients. Importantly, most of CIN 3 progression was detected by abnormal Pap smear for CIN 1 or 2, colposcopy, biopsy-guided and histological examination for CIN 3. Only one case was early detected by the abnormal Pap smear. of CIN 3.

Based on our data and many other studies, we believe that follow-up, without any treatment for women with biopsy-proven CIN 2 is feasible and safe, as long as some guidelines are respected. First of all, the woman must be compliant to the follow-up schedule. Any doubt about this rule makes the approach unfeasible. The conservative approach for the treatment of CIN 2 should be considered for younger women who plan to become pregnant. These HPV-related lesions are common in younger women and, invasive cervical cancer is rare before the age of 30 years (23).

During the “2001 Consensus Guideline for Management of Women with Cervical Intraepithelial Neoplasia”, some experts expressed the opinion that only observation is appropriate for properly counseled adolescents with biopsy-proven CIN 2 considered reliable for follow-up. Accordingly, our study showed that women with CIN 2 regression were younger than those with persistence and progression, and this fact suggests that the follow-up without any treatment can be safer for younger women.

In summary, ablative or excision procedures for treating CIN 2 represent an over treatment for most of the cases. Then the recommendation to ever treat the CIN 2 may cause more morbidity than follow-up. Individualizing the cases can offer a better outcome for the women, mainly for younger ones.

Acknowledgements

This study was supported by the Foundation for Research Support of the State of São Paulo, Brazil (FAPESP 03/08180-6).

References

1. Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M, Raab S, Sherman M, Wilbur D, Wright T, Young, N (2002). The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *The Journal of The American Medical Association*, 287: 2114-2119.
2. Robertson AJ, Anderson JM, Beck JS, Burnett RA, Howatson SR, Lee FD, Lessells AM, McLaren KM, Moss SM, Simpson JG (1989). Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *Journal Clinical of Pathology*, 42: 231-238.
3. Östör AG (1993). Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: the critical review. *International Journal of Gynecology Pathology*, 12: 186-192.
4. Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinkova V (1983). Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. *Obstetrics & Gynecology*, 61: 609-614.
5. Jones BA & Novis DA (2000). Follow-up of abnormal gynecologic cytology: a college of American pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Archives Pathology and Laboratory Medicine*, 124: 665-671.
6. Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA, Dunn JA, Rollason TP, Yates M (1997).. Randomised trial of immediate versus deferred treatment strategies for the management of minor cervical cytological abnormalities. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 104: 590-594.
7. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ (2003). American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the

- management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 189: 295-304.
8. Guido R, Schiffman M, Solomon D, Burke L; ASCUS LSIL Triage Study (ALTS) Group (2003). Postcolposcopy management strategies for women referred with low-grade squamous intraepithelial lesions or human papillomavirus DNA-positive atypical squamous cells of undetermined significance: a two-year prospective study. *American Journal of Obstetrics Gynecology*, 188: 1401-1405.
 9. Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, Jakob C, Roy M (2003). International Terminology of Colposcopy: An updated report from the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics and Gynecology*, 101: 175-177.
 10. Galvin GA, Jones HW, TeLinde RW (1955). The significance of basal-cell hyperactivity in cervical biopsies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 70: 808-821.
 11. Lambert B, Woodruff JD (1963). Spinal cell atypia of the cervix. A clinicopathological study. *Cancer*, 16: 1141-1150.
 12. Nieburgs HE (1963). The significance of tissue cell changes preceding uterine cervix carcinoma. *Cancer*, 16: 141-159.
 13. Patten SF (1966). Dysplasia of the uterine cervix. In: Lewis GC Jr, Wentz WB, Jaffe RM, eds. *New concepts in gynecological oncology*. Philadelphia: FA Davis, 33-44.
 14. Srivannaboon S, Bhamarapravati N (1974). Prevalence and outcome of dysplasia of cervix in self-selected population of Thailand. *Journal of the Medical Association of Thailand*, 57: 351-356.
 15. Macgregor JE, Teper S (1978). Uterine cervical cytology and young women. *Lancet*, 13: 1029-1031.

16. Fu YS, Reagan JW, Richart RM (1981). Definition of precursors. *Gynecologic Oncology*, 12: 220-231.
17. DeBrux J, Orth G, Croissant O, Cochard B, Ionesco M (1983). Condylomatous lesions of the uterine cervix: their course in 2466 patients. *Bulletin Du Cancer*, 70: 410-422.
18. Bibbo M, Dytch HE, Alenghat E, Bartels PH, Wied GL (1989). DNA ploidy profiles as prognodtic indicators in CIN lesions. *American Journal of Clinical Pathology*, 92: 261-265.
19. Weaver MG, Abdul-Karim FW, Dale G, Sorensen K, Huang YT (1990). Outcome in mild and moderate cervical dysplasias related to the presence of specific human papillomavirus types. *Modern Pathology*, 3: 679-683.
20. Kataja V, Syrjänen S, Mäntyjärvi R, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen K (1992). Prognostic factors in cervical human papillomavirus infections. *Sexually Transmitted Diseases*, 19: 154-160.
21. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ (2002). ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *The Journal of the American Medical Association*, 287: 2120-2129.
22. Syrjänen K (2000). Human papillomaviruses in pathogenesis of lower genital tract neoplasia. In: Singer A, Monaghan JM, editors. *Lower genital tract precancer*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Science: 15-33.
23. IARC Scientific Publication (2003). Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VIII Edited by. Parkin D.M, Whelan S.L, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. No. 155 782 pages, Lyon, France.

Table 1. Outcome of CIN 2 evolution according to the last consultation

Evolution	Follow-up consultation										Mean intervals
	3 months		6 months		9 months		12 months		Total		
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Progression	-	-	2	7	2	12	1	5	5	13	8.4
Persistence	4	14	4	15	1	6	1	5	3	8	5
Partial regression	18	64	15	56	9	53	5	24	13	34	5.1
Total regression	6	22	6	22	5	29	14	66	17	45	6.7
Women presented for follow-up	28		27		17		21		38		
Women who lost the follow-up	10	26	9	25	7	29	-	-	-		
Total of schedule women	38		36		24		21		38		9.4

Table 2. Cytological and colposcopic diagnoses in each follow-up consultation for the cases with progression confirmed by the biopsy

	Months											
	3			6			9			12		
	Pap Smear	Colposcopy	Biopsy	Pap Smear	Colposcopy	Biopsy	Pap Smear	Colposcopy	Biopsy	Pap Smear	Colposcopy	Biopsy
Case 1	Negative	Unaltered feature	-	CIN 2	Worse feature	CIN 3				-	-	-
Case 2	-	-	-	CIN 1	Unaltered feature	-	CIN 2	Worse feature	CIN 3	-	-	-
Case 3	CIN 2	Unaltered feature	-	-	-	-	CIN 2	Worse feature	CIN 3	-	-	-
Case 4	-	-		CIN 3	Worse feature	CIN 3	-	-	-	-	-	-
Case 5										CIN 1	Worse feature	CIN 3

Table 3. Characteristics of the age for total women, according to the randomization arm, and according to the CIN 2 evolution

	n	Mean	SD	Minimum	25 %	Median	75 %	Maximum	P¹
Follow-up arm	40	31,8	10.3	18	25	30	38.5	61.0	NS
LLETZ cases arm	30	33.4	10.2	18	28	30	41.0	67.0	
Progression/Persistence	8	38.1	9.2	29	30	37.5	43.0	55.0	
Total/partial regression	30	30.6	10.3	18	24	29	36.0	61.0	0.03
Total	70	32.5	10.2	18	25	30	39	67.0	

¹ p-value for Wilcoxon Two-Samples Test. SD: standard deviation. NS: Not significant. LLETZ: Large loop excision of transformation zone

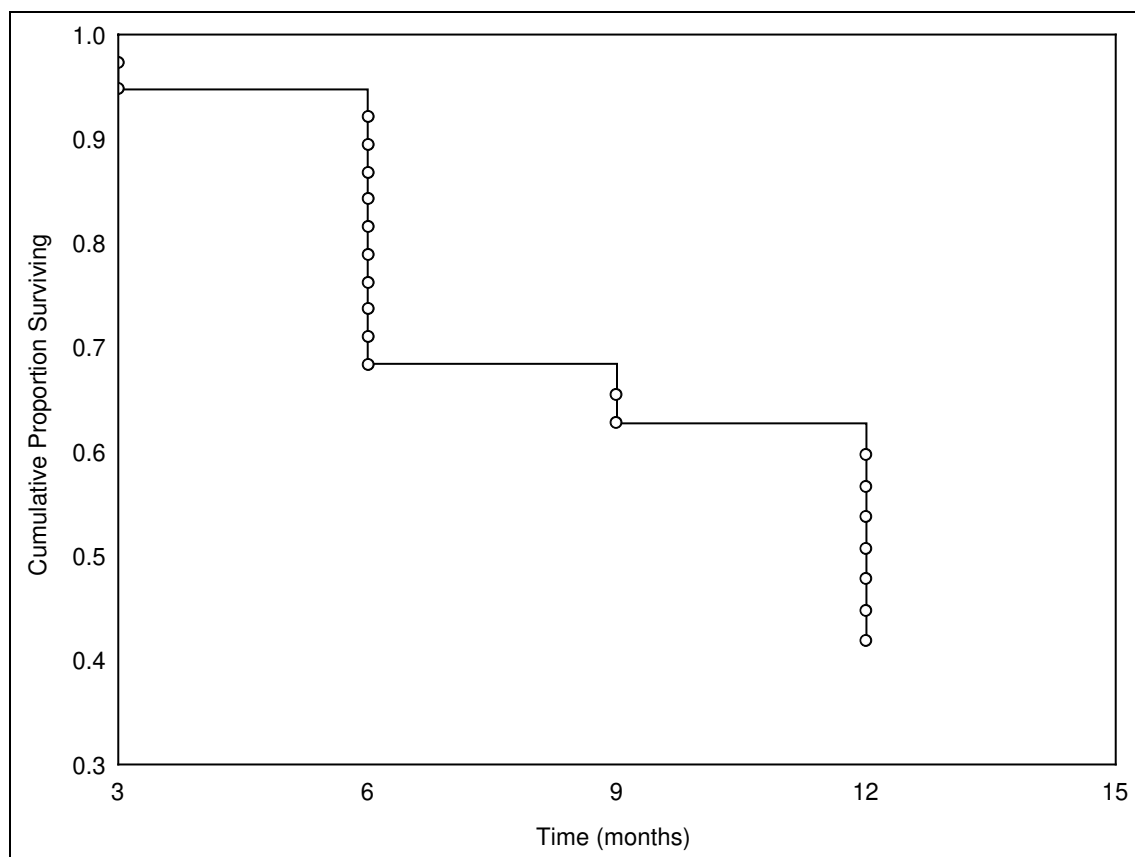


Figure 1. Kaplan-Meier curve of regression, persistence and progression of CIN 2.

4. Conclusões

- A percentagem de regressão espontânea total da NIC 2 foi de 45%, a de regressão parcial foi de 34% e a de persistência foi de 8%.
- A percentagem de progressão para NIC 3 foi 13%, com tempo médio de 8,4 meses, sendo que não houve um único caso de evolução para carcinoma.
- Houve associação da idade da mulher com a evolução da NIC 2. A idade média daquelas com regressão foi aproximadamente 8 anos abaixo daquelas em que a doença persistiu ou progrediu.
- A taxa de subdiagnóstico de NIC 3 pela colposcopia foi de 37%.

O tratamento da NIC 2 pode ser seguramente expectante, principalmente em mulheres jovens com desejo de engravidar, desde que acompanhadas a cada 3 meses com citologia e colposcopia para guiar a biópsia - quando necessária - a fim de que se detecte precocemente a progressão, caso esta ocorra.

5. Referências Bibliográficas

Benedet JL, Bender H, Jones H, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancer. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet* 2000; 70:209-62.

Bibbo M, Dytch HE, Alenghat E, Bartels PH, Wied GL. DNA ploidy profiles as prognostic indicators in CIN lesions. *Am J Clin Pathol* 1989; 92:261-5.

Brasil. Ministério da Saúde. Datasus. Produtos e Serviços. Informações epidemiológicas. SISCAM. Informações estatísticas. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br> - 2005a.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Assistência à Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Estimativas da incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, INCA, 2005b. Disponível: <http://www.inca.org.br/cancer/epidemiologia/estimativa2005/brasil.html>.

De Brux J, Orth G, Croissant O, Cocharde B, Ionesco M. Lésions condylomateuses du col utérin: evolution chez 2466 patientes. *Bull Cancer* 1983; 70:410-22.

Elit L, Mclachlin CM, Kirk ME, Smith J, Townsend D, Carey M, Robins R. Management of colposcopy patients with biopsy proven CIN1. *J Low Gen Tract Dis* 1999; 3:1-5.

Fu YS, Reagan JW, Richart RM. Definition of precursors. **Gynecol Oncol** 1981; 12:220-31.

Galvin GA, Jones HW, Te Linde RW. The significance of basal-cell hyperactivity in cervical biopsies. **Am J Obstet Gynecol** 1955; 70:808-17.

Giaccio CMRS, Guedes AC, Brenna SMF. Tratar ou não tratar a neoplasia intra-epitelial do colo do útero: uma questão de custo-benefício. **Diagnóstico & Tratamento**. 2005. No prelo.

Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. **J Natl Cancer Inst** 1999; 91:252-8.

IARC. International Agency for Research on Cancer. Cancer Databases. Cancer mundial. Globocan 2002. Disponível em: <http://www.iarc.fr/> Acessado em maio de 2005.

Kataja V, Syrjänen S, Mäntyjarvi R, Yliskoski M, Saarikoski S, Syrjänen K. Prognostic factors in cervical human papillomavirus (HPV) infections. **Sex Trasm Dis** 1992; 19:154-60.

Kurman RJ, Malkasian GD, Sedlis A, Solomon D. From Papanicolaou to Bethesda: the rationale for a new clinical cytologic classification. **Obstet Gynecol** 1991; 77:779-82.

Lambert B, Woodruff DJ. Spinal cell atypia of the cervix. **Cancer** 1963; 16:1141-50.

MACGregor JE, Teper S. Uterine cervical cytology and Young women. **Lancet** 1978; 1:1029-31.

Montz FJ. Impact of therapy for cervical intraepithelial neoplasia on fertility. **Am J Obstet Gynecol** 1996; 175:1129-36.

Nasiell K, Nasiell M, Vaclavinková V. Behavior of moderate cervical dysplasia during long-term follow-up. **Obstet Gynecol** 1983; 61:609-14.

National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System goes cervical reporting / vaginal cytologic diagnoses. **JAMA** 1989; 262:931-4.

Nieburgs HE. The significance of tissue cell changes preceding uterine cervix carcinoma. **Cancer** 1963; 16:141-59.

Östör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: the critical review. **Int J Gynecol Pathol** 1993; 12:186-92.

Patten SF. Dysplasia of the uterine cervix. In: Lewis GC Jr, Wentz WB, Jaffe RM. **New concepts in gynecological oncology**. Philadelphia: FA Davis; 1966. p.33-44.

Projeto Diretrizes. Rastreamento, diagnóstico e tratamento do carcinoma do colo do útero. Projeto Diretrizes, 2001. Disponível:

http://www.portalmedico.org.br/diretrizes/100diretrizes/carcinoma_colo_uterio

Reagan JW, Siedemann IL, Saracusa Y. Cellular morphology of carcinoma in situ and dysplasia or atypical hyperplasia of uterine cervix cancer. **Cancer** 1953; 6:224-7.

Richardson AC, Lyon JB. The effect of condom use on squamous cell cervical intraepithelial neoplasia. **Am J Obstet Gynecol** 1981; 140: 909-13.

Richart RM. The natural history of cervical intraepithelial neoplasia. **Clin Obstet Gynecol** 1967; 10:748-52.

Richart RM, Wight TC. Controversies in the management of low- grade cervical intraepithelial neoplasia. **Cancer** 1993; 71:1413-21.

Shafi MI, Luesley DM, Jordan JA, Dunn JA, Rollason PP, Yates M. Randomized trial of immediate versus deferred treatment strategies for management of minor cervical cytological abnormalities. **B J Obstet Gynecol** 1997; 104:590-4.

Solomon D, Davey D, Kurman R, Moriarty A, O'Connor D, Prey M. et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. **JAMA** 2002; 287:2114-9.

Syrjänen KJ. Genital Human Papillomavirus (HPV) infections and their associations with squamous cell cancer: Reappraisal of the morphologic, epidemiologic and DNA data. In: Fenoglio-Preiser CM, Wolff M, Rilke F. **Progress in surgical pathology**. USA: Field & Wood, 1992. p.217-39.

Syrjänen KJ. Spontaneous evolution of intraepithelial lesions according to the grade and type of the implicated human papillomavirus (HPV). **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1996a; 65:45-53.

Syrjänen KJ. Natural history of genital human papillomavirus infections. In: Lacey C. **Papillomavirus Reviews Current Research on Papillomaviruses**, p.189. Leeds medical Information. Leeds University Press, Leeds. 1996b.

Srivannaboorn S, Bhamarapavati N. Prevalence and outcome of dysplasia of cervix in self-selected population of Thailand. **J Med Assoc Thailand** 1974; 57:351-6.

Weaver MG, Abdul-Karim FW, Dale G, Sorensen K, Huang YT. Outcome in mild and moderate dysplasias related to the presence of specific human papillomavirus types. **Mod Pathol** 1990; 3:679-83.

Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EL. Consensus Statement of American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. **JAMA** 2002; 287:2120-9.

Zeferino LC, Bedone AJ, Faundes A, Oyakawa N. Duração da neoplasia intra-epitelial e do carcinoma invasor do colo uterino: estudo epidemiológico. **RBGO** 1998; 20:565-9.

6. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).

7. Anexos

7.1. Anexo 1 – Ficha Clínica

SEÇÃO I – DIAGNÓSTICO INICIAL

1. Identificação

Nome.....

Nº |_|_|_| SEGUIR A TABELA DE NÚMEROS RANDOMICOS

Prontuário |_|_|_|_|_|_|_|

Raça |_1_| branca |_2_| parda |_3_| negra |_4_| outras

Idade |_|_| anos

2. Diagnóstico:

Citológico (___/___)

NIC 2 (___/___)

Laboratório:.....

3. Antecedentes

Fumo |_1_| sim |_a_| até 1 maço/dia |_b_| 1 a 2 mç/dia |_c_| > 2 mç/dia
 |_2_| não

Início atividade sexual.....

Anticoncepção:.....

4. Consulta inicial

Data da primeira consulta |_|_|_|_|_ mês/ano

Exame ginecológico

Leucorréia |_1_| sim qual?.....
 |_2_| não

Tratamento:

Tratamento da NIC 2

|_1_| Expectante

Data do início (randomização) |_|_|_|_|_ mês/ano

|_2_| Cirurgia de alta frequência da lesão (CAF)

Colposcopia inicial - MARCAR TODAS AS ALTERNATIVAS

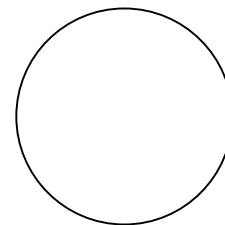
|_a_| epitélio branco |_b_| mosaico |_c_| pontilhado |_d_| leucoplasia
|_e_| vasos atípicos |_f_| outros. Qual?.....

Data da CAF |__|__|__|__| mês/ano

Resultado AP:

|_1_| sem lesão
|_2_| HPV/NIC1
|_3_| NIC 2
|_3_| NIC 3
|_4_| carcinoma invasivo

Laboratório.....



SEÇÃO II – 3º MÊS DE SEGUIMENTO

Data da consulta |__|__|__|__| mês/ano

Leucorréia |_1_| sim qual?.....
|_2_| não

Colposcopia – ZTA

|_1_| sim qual?.....
|_2_| não

Biópsia |_1_| sim |_2_| não

Resultado AP:

|_1_| sem lesão
|_2_| HPV/NIC1
|_3_| NIC 2
|_3_| NIC 3
|_4_| carcinoma invasivo

Laboratório.....

Colhido CO

TEMPO DE REGRESSÃO |__|__| meses

SEÇÃO III – 6º MÊS DE SEGUIMENTO

Data da consulta |__|__|__|__| mês/ano

Leucorréia |_1_| sim qual?.....
|_2_| não

Colposcopia – ZTA

|_1_| sim qual?.....
|_2_| não

Biópsia |_1_| sim |_2_| não

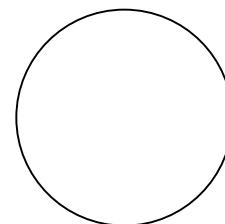
Resultado AP:

|_1_| sem lesão
|_2_| HPV/NIC1
|_3_| NIC 2
|_3_| NIC 3
|_4_| carcinoma invasivo

Laboratório.....

Colhido CO

TEMPO DE REGRESSÃO |__|__| meses



SEÇÃO IV – 9º MÊS DE SEGUIMENTO

Data da consulta |__|__|__|__| mês/ano

Leucorréia |_1_| sim qual?.....
|_2_| não

Colposcopia – ZTA

|_1_| sim qual?.....
|_2_| não

Biópsia |_1_| sim |_2_| não

Resultado AP:

|_1_| sem lesão
|_2_| HPV/NIC1
|_3_| NIC 2
|_3_| NIC 3
|_4_| carcinoma invasivo

Laboratório.....

Colhido CO

TEMPO DE REGRESSÃO |__|__| meses

SEÇÃO V – 12º MÊS DE SEGUIMENTO

Data da consulta |__|__|__|__| mês/ano

Leucorréia |_1_| sim qual?.....
|_2_| não

Colposcopia – ZTA

|_1_| sim qual?.....
|_2_| não

Biópsia |_1_| sim |_2_| não

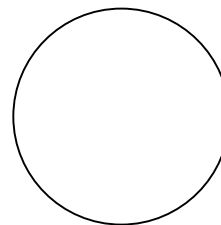
Resultado AP:

|_1_| sem lesão
|_2_| HPV/NIC1
|_3_| NIC 2
|_3_| NIC 3
|_4_| carcinoma invasivo

Laboratório.....

Colhido CO

TEMPO DE REGRESSÃO |__|__| meses



7.2. Anexo 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TRATAMENTO EXPECTANTE VERSUS CIRURGIA DE ALTA FREQUÊNCIA PARA MULHERES COM NIC 2

Eu, _____, abaixo assinada, concordo em participar voluntariamente do estudo sobre o tratamento da neoplasia intra-epitelial grau 2 do colo do útero. Sei que tenho uma lesão, provavelmente causada por um vírus, que pode desaparecer sem tratamento. Estou ciente que, por sorteio, poderei receber tratamento imediato para esta lesão ou então ser apenas acompanhada com exames a cada três meses

Fui informada de que se durante o tratamento expectante houver agravamento da lesão, ou se após um ano de acompanhamento não houver a sua regressão total, serei tratada com a retirada da lesão ou cirurgia maior se for necessário. Na segunda opção de tratamento será feita uma retirada da lesão através de um aparelho e haverá a necessidade de anestesia local. Este é o tratamento habitualmente realizado, que também não garante que a lesão nunca mais volte.

Meus dados pessoais permanecerão em sigilo pelo pesquisador e caso eu não queira participar, não haverá nenhum prejuízo do meu tratamento médico. Para qualquer esclarecimento, procurar a Dra. Ana Cláudia Guedes no ambulatório de Patologia Cervical, sala 110, 6ª feira às 7:00 horas, no Hospital Maternidade Leonor Mendes de Barros.

São Paulo, _____ de _____ de _____

Assinatura da mulher: _____

Assinatura e carimbo do médico: _____

7.3. Anexo 3 – Banco de Dados

NÚMERO	PRONTUÁRIO	NOME	LAB	AP	IDADE	RAÇA	INÍCIO SEXUAL	ANTICON-CEPÇÃO	TABA-GISMO	CIGAR-ROS/DIA	CON-DUTA	AP CAF
1	23470	RFO	Oncoc	03 77	29	1	18	1	2		1	
2	10713	LNSP	Oncoc	03 76	36	2	16	4	2		1	
3	55402	MLS	Oncoc	02 7214	38	1	17	2	2		2	3
4	50453	EDB	Adolfo	02 59421	32	2	13	6	1	1	1	
5	6226	MS	Adolfo	03 103962	40	2	15	1	2		1	
6	60804	CGS	AFIP	03 5412	28	1	15	2	1	1	1	
7	36208	AME	Cardoso	03 17674	36	1	23	1	2		2	2
8	61851	JBL	Oncoc	03 5014	30	2	18	2	1	1	2	2
9	59701	EGS	Cardoso	03 14954	55	2	18	6	2		1	
10	64297	DMLS	AFIP	03 13260	30	2	15	2	1	1	1	
11	59884	ROS	AFIP	02 10120	21	2	16	6	2		1	
13	58114	LCVP	Cardoso	03 22465	41	2	15	5	1	1	2	4
14	53927	MGFS	Cardoso	03 24387	30	2	18	5	1	1	2	2
15	64253	GRSS	Cardoso	03 22640	20	1	15	1	2		2	2
16	65723	KPS	Cardoso	03 24391	25	2	17	6	1	1	1	
17	66324	LVF	AFIP	03 21519	25	1	14	6	1	2	1	
18	Abandono	KCNB			23	1	15	1	2		1	
19	61026	SNB	Cardoso	03 20030	18	1	15	6	2		2	3
20	62312	MRBS	Cardoso	03 23917	37	1	15	1	2		2	4
21	57731	SRS	Cardoso	03 27244	30	2	22	2	1	1	2	2
22	29843	MCBS	Adolfo	02 101957	30	1	20	1	2		2	3
23	67488	CLR	AFIP	04 1549	29	1	16	2	2		1	
24	67816	VAM	Cardoso	03 27942	18	1	15	2	1	1	1	
25	64167	CMS	Cardoso	03 27937	29	2	15	2	1	2	2	3
26	64894	BRC	Cardoso	03 26340	24	2	18	2	2		2	2
27	53607	RMC	Cardoso	02 34219	27	1	17	5	2		2	4
28	56883	MLF	AFIP	02 1866	54	2	19	6	2		1	
29	55848	RSF	AFIP	02 4459	33	1	18	5	2		1	
30	67893	APD	Cardoso	04 1674	67	1	15	6	2		2	2
32	68489	MJSR			41	1	15	2	1	1	2	2
33	29932	Adolfo	Adolfo	02 102222	45	3	15	5	2		2	4
34	37467	INS	Cardoso	03 31327	29	2	15	5	2		2	1
35	65913	ENRC	AFIP	03 8828	18	1	13	1	2		1	
36	68606	TFS	AFIP	03 19419	43	1	16	6	2		1	
37	27011	MMS	Adolfo	04 106100	43	2	12	2	2		2	4
38	58293	RAOS	Cardoso	04 3934	31	3	20	2	2		1	
39	59950	MCCN	AFIP	02 20910	42	2	17	2	2		1	
40	69065	ACS	Cardoso	04 6021	30	2	17	2	1	1	2	3
41	49036	DIS	Cardoso	02 29302	38	2	15	2	1	1	1	
42	29392	DFRG	Adolfo	02 100077	18	1	15	1	2		2	4
43	46023	CCS	Adolfo	03 104689	38	1	15	2	1	1	2	1
44	61316	SCS	AFIP	03 4080	30	2	18	6	1	1	2	4
45	29333	KRS	Adolfo	03 103963	24	1	17	2	2		2	2

46	10055	ESM	AFIP	04 14457	36	1	16	2	1	1	2	3
47	58118	LS	AFIP	02 10906	39	2	15	6	2		1	
48	60359	MCPS			42	3	17	1	2		1	
49	32174	DMP	AFIP	04 16502	28	1	16	1	2		2	3
50	32625	LPA	AFIP	04 15012	44	1	17	5	1	1	2	3
52	66510	MCL	Cardoso	04 4055	61	1	47	6	2		1	
53	57405	ESN	AFIP	02 6253	33	2	19	1	2		2	3
54	31684	ARAS	Oncoc	04 5774	42	2	15	5	2		1	
55	31807	EA	AFIP	04 13316	33	1	15	1	2		1	
56	31146	MFF	Cardoso	04 13559	43	1	18	6	1	1	2	3
57	65910	DHS	Cardoso	04 400774	20	1	17	2	2		2	1
58	31144	ENM	Oncoc	04 3692	29	1	18	2	2		1	
59	1	CRC	Cardoso	03 22014	30	1	14	6	1	1	1	
60	31963	AMOS	AFIP	04 14686	31	1	14	6	1	2	1	
61	67393	LSVA	H Tatuapé	04 1979	18	1	15	1	2		1	
62	31697	MPA	Cardoso	04 12263	30	1	26	6	2		1	
63	31929	NMS	H Tatuapé	04 1777	29	2	16	2	2		1	
65	31766	ARM	Cardoso	04 11983	30	1	16	6	2		1	
66	55895	EL			42	2	24	5	2		2	3
67	32339	LFR	AFIP	04 15209	29	1	21	2	2		1	
68	32626	RFS	H Tatuapé	04 2004	18	1	16	2	1	1	1	
69	32194	JSS	Cardoso	04 400306	44	2	13	5	2		1	
70	66339	SCBO	Cardoso	04 714	27	1	12	1	1	1	1	
74	32271	DRS	Oncoc	04 13265	21	1	16	1	2		1	
79	47986	SMS	Cardoso	03 11065	21	1	19	1	2		1	
80	47466	NMSP	Cardoso	02 36654	25	2	17	5	2		1	
83	57401	RMA	AFIP	02 6251	24	3	15	1	2		1	

MARG.	EVOLUÇÃO CO (meses)				EVOLUÇÃO COLPOSCOPIA (meses)				EVOLUÇÃO AP (meses)				RESULTADO	TEMPO (MESES)		p16
	3	6	9	12	3	6	9	12	3	6	9	12		PARCIAL	TOTAL	
	4	3			1	1				3			1	6	6	2
	4	5	4	4	1	1	2	2		2			3	9	12	1
1	4	5		4	1	1		1	1	2		3	5	6	12	1
	4			4	2			2					3	3	12	2
	1		4	4	1		1	1				4	3	9	12	1
													6	0,5	0,5	2
1	4		4	4	2		2	2					3	3	12	1
1	4	4	4	4	2	2	2	2					3	3	12	1
		2	2	2		1	1	1		2		2	2	6	12	1
		1	2			1	1				3		1	9	9	1
	4	4	4	4	1	2	2	2	4				3	6	12	1
1	4		4	4	2		2	2					3	3	12	1
1	4	4	4		2	2	2						3	3	9	1
1	4		4	4	2		2	2					3	3	12	1
	1	4	4	1	1	1	1	1					4	3	12	2
	5	4	4	1	1	1	1	1				4	3	6	12	1
													6	0,5	0,5	2
1	5	4	4	4	1	1	2		2				3	6	12	1
1	4	1	4		2	2	2						3	3	9	1
1	4	4	4	4	2	2	2	2					3	3	12	1
2	4	4	4	4	2	2	2	2					3	3	12	1
	4	4			1	1							3	3	6	1
	1	1	4	1	1	1	1	1					4	12	12	2
1	4	4	4		2	2	2						3	3	9	1
1													6	0,5	0,5	1
1		4	4	4		2	2	1				4	3	3	12	1
		4		1		2		2					4	6	12	2
	2		2		1		1				3		1	9	9	2
1	4	4	4	4	2	2	2	2					3	3	12	2
1	4	4	4		2	1	1						3	3	9	1
1	4	4		4	2	2		2					3	3	12	1
1	4	4	4		1	1	1		4				3	3	9	2
		4				1				4			3	6	6	1
		2	4	5		2	1	2			4		3	9	12	2
1	4	4	4		2	2	2						3	3	9	1
	4	4	5		1	1	1						3	3	9	1
		4		4		1		1		4		4	3	6	12	2
1	4		4		2		2						3	3	9	1
	4		4	4	2		1	2			4		3	3	12	1
1	4		4	4	2		2	2					3	3	12	2
1			5	4			2	1				4	3	12	12	2
1	4			4	2			2					3	3	12	1
1	4		4	4	2		2	2					3	3	12	2
1	4	4			2	2							3	3	6	1
	4	4		4	1	2		2	4				3	3	12	2

			1	1			2	1				3	1	12	12	1
1	4				2								3	3	3	2
2	4				2								3	3	3	2
		1	4	4		1	1	2					3	9	12	2
1	4	4			2	2							3	3	6	1
	3	3			1	1				3			1	6	6	1
	5	2			1	1				1			4	6	6	1
1	4				2								3	3	3	1
1	4				2								3	3	3	1
	1	1	1	1	1	1	1	1	1			1	4	3	12	1
	1			4	1			1				4	3	12	12	2
	1	1			1	1							4	3	6	2
	1	5			1	1							4	3	6	2
	4	4			2	2							3	3	6	1
	1	5			1	1							4	3	6	1
		2				1							2	6	6	1
1	4				2								3	3	3	1
	2	6			1	1							4	6	6	1
	1	5			1	1							4	6	6	1
	2				1								2	3	3	2
			4	4			2	2					3	9	12	2
	5				1								4	3	3	1
	1			1	1			1	4			4	3	3	12	2
	5			4	1			2					3	12	12	2
	5	5	5	4	1	1	1	2					3	12	12	1

7.4. Anexo 4 – Análise Estatística dos Resultados Parciais

Sobrevida de pacientes em relação à Doença X Não Doença (Regressão TOTAL) método de Kaplan-Meyer - evento : doença (RP ou PER ou PRO)

Tempo até a doença	n de paciente avaliadas em cada momento (inclusive censuras)	n acumulado de pacientes com doença	Percentua l de não doença	Erro padrão	Percentual de Doença
0	38	0	100%		0%
3 meses	36	2	95%	0,04	5%
6 meses	26	12	68%	0,08	32%
9 meses	22	14	63%	0,08	37%
12 meses	14	21	42%	0,08	58%

Tempo avaliado: Tempo Total

Resultado avaliado: Resultado da última visita (variável RESULTADO do banco novo)

Caracterização do Tempo de Permanência no Estudo (Expectante) geral e segundo resultado

Tempo	n	média	desvio	mediana	min	max
TEMPO_PARCIAL	38	6.2	3.1	6.0	3.0	12.0
TEMPO_TOTAL	38	9.4	3.1	12.0	3.0	12.0
Resultado	n	média	desvio	mediana	min	max
IDADE						
PERSISTÊNCIA	3	43	12,5	44	30	55
PROGRESSÃO	5	35,2	6,4	33	29	42
REGRESSÃO PARCIAL	13	29	10,3	29	18	54
REGRESSÃO TOTAL	17	31,8	10,4	30	18	61
TEMPO_PARCIAL						
PERSISTÊNCIA	3	5,0	1,7	6,0	3,0	6,0
PROGRESSÃO	5	8,4	2,5	9,0	6,0	12,0
REGRESSÃO PARCIAL	13	5,1	2,8	3,0	3,0	12,0
REGRESSÃO TOTAL	17	6,7	3,4	6,0	3,0	12,0
TEMPO_TOTAL						
PERSISTÊNCIA	3	7,0	4,6	6,0	3,0	12,0
PROGRESSÃO	5	8,4	2,5	9,0	6,0	12,0
REGRESSÃO PARCIAL	13	8,1	3,3	6,0	3,0	12,0
REGRESSÃO TOTAL	17	11,1	2,1	12,0	6,0	12,0