

Seguimento de pacientes após a realização de biópsia excisional da zona de transformação do colo uterino: análise de fatores associados a doença persistente ou recorrente

Karen Helaine Mendes Bertolin*
Lucas Mendes Nascimento**
Tainá Mendes Bertolin***
Dominique Fonseca Rodrigues Lacet****
Leonardo Jardim Gripp****
Sônia Maria Neumann Cupolilo****

RESUMO

O câncer de colo uterino é mundialmente o quarto tipo de câncer entre as mulheres, e a neoplasia intraepitelial cervical (NIC) é a lesão precursora deste tipo de câncer, sendo importante a análise de fatores que estariam relacionados à persistência ou recorrência deste tipo de lesão. O presente estudo realizou o levantamento das biópsias excisionais da zona de transformação do colo uterino realizadas no Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, no período de 2009 a 2012, a fim de se analisar o grau histológico das lesões (neoplasia intraepitelial cervical grau I, II ou III) e status da margem destas, correlacionando estes dados à possível detecção de doença recorrente ou persistente. Trata-se de um estudo retrospectivo que analisou resultados histopatológicos de material da excisão da zona de transformação (EZT) do colo uterino de pacientes com diagnóstico de neoplasia intraepitelial cervical grau I, II ou III, realizados entre os anos de 2009 a 2012, levando-se em consideração tipo de lesão diagnosticada neste exame, status da margem, presença de substituição glandular e ocorrência de doença persistente/recorrente, esta última avaliada através de exames citológicos e histopatológicos feitos até 24 meses após a excisão da zona de transformação. A média de idade das pacientes foi de 32 anos. Verificou-se que a maior parte das pacientes que tiveram margem comprometida apresentou NICIII como lesão ao diagnóstico da EZT. Assim, nesta análise, o tipo de lesão ao diagnóstico da biópsia excisional (EZT) interfere em se ter a margem comprometida ou não. A maioria das pacientes (63%) não apresentou recidiva e não teve margem comprometida (76%) e entre as pacientes que recidivaram (36%), grande parte também não possuía margem comprometida (70,7%), o que chama atenção para o fato de que mesmo pacientes com margens livres de lesão devem realizar seguimento adequado.

Palavras chave: Neoplasia intraepitelial cervical. Colo do útero. Recidiva.

1 INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é mundialmente o quarto tipo de câncer entre as mulheres, sendo o responsável por 266.000 mortes ocorridas em 2012 (WHO, 2013). A neoplasia intraepitelial cervical (NIC) é a lesão precursora deste tipo de câncer. Sua maior incidência ocorre na 2ª e 3ª décadas de vida, ao passo que o desenvolvimento de doença invasiva ocorre em média 10 anos após o diagnóstico desta lesão (LODI, 2009; WRIGHT, 2014). A neoplasia intraepitelial cervical pode ser classificada histologicamente como de baixo grau, representada pelas lesões grau I (NIC

I), ou de alto grau, representada pelas lesões de grau II e III (NIC II e NIC III) (WAXMAN et al., 2012; WRIGHT, 2014). A neoplasia intraepitelial cervical de alto grau tem maior potencial para o desenvolvimento de malignidade. O diagnóstico e tratamento adequado destas é imprescindível para a redução das taxas de incidência e conseqüentemente mortalidade por esse tipo de câncer.

O tratamento das áreas de neoplasia intraepitelial cervical geralmente é feito através da excisão da zona de transformação do colo uterino por meio de diferentes técnicas cirúrgicas que apresentam baixa morbidade (GOSVIG et al., 2015; MARTIN-

* Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia – Juiz de Fora, MG. E-mail: [karenmbertolin@yahoo.com.br]

** Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina – Juiz de Fora, MG

*** Universidade Federal de Uberlândia, Faculdade de Medicina – Uberlândia, MG

**** Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, Serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia – Juiz de Fora, MG.

HIRSCH et al., 2013; VAN DER HEIJDEM et al., 2015; WHO, 2013;).

Estudos têm mostrado, entre outros fatores, que a excisão incompleta destas lesões está associada a maior chance de desenvolvimento de doença persistente/recorrente (GHAEM-MAGHAMI et al., 2007; HULMAN et al., 1998; KIR et al., 2012; LUBRANO et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2012; TREACY et al., 2010; VAN DER HEIJDEM et al., 2015; WOO et al., 2011). Nota-se ainda que o comprometimento de margem cirúrgica endocervical (CHO et al., 2012), comprometimento de margens cirúrgicas por lesão de alto grau (GONZALEZ et al., 2001; HULMAN G et al., 1998), envolvimento glandular e multicentricidade são preditores de doença recorrente ou persistente (KIR et al., 2012). A maioria das recorrências tendem a ocorrer nos primeiros 24 meses (GONZALEZ et al., 2001; KODAMPUR et al., 2012; SERATI et al., 2012; WOO YL et al., 2011).

O Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora (HU/UFJF) funciona como centro de referência para o atendimento de pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS) portadora de patologias do trato genital inferior, provenientes de unidades primárias do município e região. As pacientes são encaminhadas devido a alterações em exames colposcópicos, citológicos e/ou histológicos.

Buscou-se, através da realização de um estudo retrospectivo obtido a partir dos arquivos de laudos do Serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia “Professor Paulo Torres”, do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, traçar o perfil das pacientes atendidas no ambulatório de patologia do trato genital inferior e colposcopia do HU/UFJF, no período de 2009 a 2014. O levantamento de dados como grau histológico da lesão encontrada na biópsia excisional da zona de transformação do colo, extensão da lesão às margens cirúrgicas e ocorrência de lesão persistente ou recorrente permitiu a determinação da incidência real em nosso meio, sendo útil ao manejo adequado destas pacientes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo trata-se de uma análise retrospectiva obtida a partir dos arquivos de laudos do Serviço de Anatomia Patológica e Citopatologia “Professor Paulo Torres”, do Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora, entre os anos de 2009 a 2014, com o objetivo de avaliar a existência de correlação entre grau e extensão da lesão (se lesões de alto ou baixo grau, estendendo-se às margens ou não) e detecção de recorrência ou persistência de lesão nas pacientes atendidas no serviço.

Realizou-se levantamento, através de laudos de exames histopatológicos digitados no SISCOLO, de todas as pacientes que realizaram excisão da zona de transformação do colo uterino nos anos de 2009, 2010, 2011 e 2012, sendo considerados para o estudo apenas os laudos de espécimes cirúrgicos realizados que tiveram como resultado lesões pré-neoplásicas (neoplasia intraepitelial cervical grau I, II ou III). Não foram considerados os exames histopatológicos que tiveram como resultado cervicite crônica, carcinoma epidermoide invasivo ou microinvasivo e adenocarcinoma in situ ou invasivo. Foram excluídos os espécimes cujas margens não puderam ser analisadas ou não foram citadas nos laudos finais. Também foram excluídas as pacientes que não possuíam nenhum exame de controle, seja este citológico e/ou histopatológico de colo uterino, nos 24 meses seguintes a realização EZT. Logo, chegou-se a um número inicial de 243 pacientes, sendo consideradas 158 para fins de estudo, já que 85 foram desconsideradas por se encaixarem nos critérios de exclusão acima citados.

Verificou-se idade média das pacientes, número de pacientes que possuíam comprometimento de margem e presença ou não de substituição glandular.

No grupo com margem comprometida foi realizada discriminação de qual margem se encontrava comprometida (ectocervical, endocervical ou ambas) e de qual o grau histológico da lesão que comprometia esta margem (neoplasia intraepitelial cervical grau I, II ou III).

Posteriormente foi feita análise/seguimento de resultados de exames citológicos e/ou histológicos destas pacientes no período de até 24 meses subsequentes à realização da EZT. A documentação de recidiva (doença persistente/recorrente) foi considerada presente para os exames de seguimento que apresentaram como resultado lesão intraepitelial escamosa de baixo ou alto grau ou células escamosa atípicas de significado indeterminado (possivelmente não neoplásicas ou não podendo afastar lesão de alto grau) para as citologias ou neoplasia intraepitelial cervical (NIC) grau I, II ou III para as biópsias.

A análise estatística foi feita usando-se SPSS para Windows (IBM SPSS Statistics, versão 22.0). Para variáveis dicotômicas foi utilizado o Teste Exato de Fisher e para variáveis categóricas foi utilizado o Teste Qui-Quadrado. Em ambos os testes foi considerado um intervalo de confiança de 95%, considerando-se então um p-valor significativo menor que 0,05.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HU-UFJF, segundo o parecer de número 859.713.

3 RESULTADOS

A média de idade das pacientes submetidas ao estudo foi de 32 anos, variando entre 20 e 39 anos, correspondendo a 82% (130/158) das pacientes. Não houve relação entre faixa etária e tipo de lesão, pois em todas as faixas etárias prevaleceu como tipo de lesão NIC III. 24% das pacientes (38/158) tiveram margem comprometida. A maior parte destas apresentou comprometimento exclusivo de margem endocervical (71%), sendo que 83,3% do total apresentaram margem endocervical comprometida por NIC III, o que se torna considerável nesta análise (Tabela 1).

TABELA 1

Local de comprometimento da margem vs Grau da lesão na margem

	NIC	Valor absoluto	Local de comprometimento da margem			Total
			ECTO	ENDO	ENDO E ECT	
Grau de lesão na margem	I	1	1	0	2	
	II	0	1	2	3	
	III	1	10	1	12	
Total		2	12	3	17	
	%	11,8%	70,6%	17,6%	100,0%	

Abreviações: ECTO = Ectocervical; ENDO = Endocervical
Fonte - Os autores (2015)

Observou-se, conforme Tabela 2, que a maioria das pacientes que apresentaram margem comprometida possuíam o diagnóstico de NIC III na EZT (78,9%). Entre as pacientes que não tinham a margem comprometida houve maior variação entre o grau da lesão diagnosticada. A relação de dependência entre tipo de lesão ao diagnóstico da biópsia excisional da zona de transformação e status da margem foi verificada e confirmada através do teste Qui-quadrado de Pearson, chegando-se a um Valor-p = 0,005, que comprovou a relação de dependência entre estas duas variáveis. Assim, nesta análise, o grau da lesão ao diagnóstico da biópsia excisional da zona de transformação interfere em se ter comprometimento de margem.

A porcentagem global de recidiva representou 37% (58/158). Observou-se (Tabela 3) que a maioria das pacientes, tenha estas apresentado recidiva (37,7%) ou não (63%), não possuíam comprometimento de margem (Gráfico 1). A análise entre recidiva e status da margem foi verificada através do Teste Exato de Fisher.

TABELA 2

Comprometimento de margem vs Grau da lesão diagnosticada na EZT

		Valor absoluto	Grau da lesão			Total
			NIC I	NIC II	NIC III	
Margem comprometida	NÃO	23	38	59	120	
	%	19,2%	31,7%	49,2%	100,0%	
	SIM	4	4	30	38	
	%	10,5%	10,5%	78,9%	100,0%	
Total		27	42	89	158	
	%	17,1%	26,6%	56,3%	100,0%	

Fonte - Os autores (2015)

Observou-se, neste estudo, não haver relação significativa entre recidiva e status da margem (Valor-p = 0,252), ou seja, uma variável independente da outra.

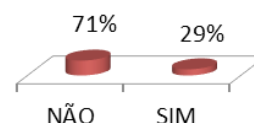
TABELA 3

Ocorrência de recidiva vs Comprometimento de margem

	Margem	Valor absoluto	Comprometida		Total
			NÃO	SIM	
RECIDIVA	NÃO	79	21	100	
	(63%)	%	79,0%	21,0%	100,0%
	SIM	41	17	58	
	(37%)	%	70,7%	29,3%	100,0%
Total		120	38	158	
	%	75,9%	24,1%	100,0%	

Fonte- Os autores (2015)

Gráfico 1: Pacientes com Recidiva vs Margem Comprometida



Fonte- Os autores (2015)

Em 82,2%(28/158) das pacientes não foi encontrado substituição glandular, não sendo feita nenhuma análise com relação a esta variável.

A média de tempo para ocorrência de recidiva foi de 15 meses e meio.

4 DISCUSSÃO

A idade média das pacientes estudadas foi de 32 anos de idade, caracterizando o perfil de adulto jovem. 24% das pacientes (38/158) tiveram margem comprometida. A maior parte destas apresentou comprometimento exclusivo de margem endocervical

(71%), sendo que 83,3% do total apresentaram margem endocervical comprometida por NIC III.

Verificou-se que o grau da lesão (grau III) ao diagnóstico da biópsia excisional da zona de transformação interfere no status da margem ($p = 0,005$). Chang e outros (CHANG et al., 1996) já haviam concluído que a maior severidade da displasia cervical aumenta a prevalência de comprometimento de margem endocervical. Human e outros (HULMAN et al., 1998) também reportaram que a excisão incompleta, ou seja, comprometimento de margem, é mais comum nas lesões de alto grau, já que estas lesões tendem a serem mais extensas.

Este estudo não encontrou relação estatisticamente significativa entre status da margem e recidiva de lesão. A maior parte das pacientes não apresentaram recidiva (63%) e não possuíam margem comprometida. Porém, deve-se atentar ao fato de que uma parcela considerável recidivou, mesmo não tendo apresentado comprometimento de margem. Acredita-se que isto possa ocorrer devido a persistência de DNA do HPV (Human papillomavirus), multifocalidade da lesão e/ou focalidade da lesão na margem, ou surgimento de nova displasia (SERATI et al., 2012). Assim, faz-se importante considerar que o status da margem pode ter valor limitado em se determinar a recidiva de lesão, de modo que tratamentos secundários podem não ser necessários (HULMAN et al., 1998).

A média de tempo para ocorrência/detecção de recidiva foi de 15 meses e meio. Serati e outros (2012) reportaram que o tempo médio de recorrência é de 12,4 meses. Outros estudos (GONZALEZ et al., 2001; KODAMPUR et al., 2012; SERATI et al., 2012; WOO et al., 2011;) também demonstraram que as maiores taxas de recorrência se dão nos primeiros 24 meses.

Na grande maioria das pacientes (82,2% - 28/158) não foi encontrado substituição glandular.

5 CONCLUSÃO

Verificou-se que a maior parte das pacientes atendidas no serviço se enquadram no perfil de adulto jovem (média de 32 anos) e observou-se que a maioria das pacientes que tiveram margem comprometida apresentou NICIII como lesão ao diagnóstico da EZT. Nesta análise, o tipo de lesão ao diagnóstico da biópsia excisional (EZT) interfere em se ter a margem comprometida ou não. Entretanto, a maioria das pacientes (63%) não apresentou recidiva e não teve margem comprometida (76%) e entre as pacientes que recidivaram (36%), grande parte também não possuía margem comprometida (70,7%), o que chama atenção para o fato de que mesmo pacientes com margens livres de lesão devem realizar seguimento adequado.

Assim, faz-se necessário considerar que, embora fatores de risco para desenvolvimento de recorrência sejam descritos na literatura, não existem garantias de sobrevida livre de doença, mesmo na ausência destes. Intervenções e condutas individualizadas devem sempre serem consideradas, buscando-se tratamento e seguimento adequados destas pacientes, a fim de se reduzir a incidência e mortalidade por câncer do colo uterino.

Follow-up of patients after excisional biopsy of the transformation zone of uterine cervix: analysis of factors associated with persistent or recurrent disease

ABSTRACT

Cervical cancer is globally the fourth type of cancer among women, and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) is the precursor lesion of this type of cancer, it is important to analyze factors that are related to the persistence or recurrence of this type of injury. The present study carried out a survey of the biopsies of the processing area excised of uterine cervix performed at the University Hospital of the Federal University of Juiz de Fora, from 2009 to 2012, in order to analyze the histological grade of the lesions (cervical intraepithelial neoplasia grade I, II or III) and status of these margin, correlating these data to the possible detection of persistent or recurrent disease. This is a retrospective study that analyzed histopathological material excision of the transformation zone (EZT) of cervical patients with cervical intraepithelial neoplasia grade I, II or III, performed between the years of 2009 to 2012, taking into account the type of lesion diagnosed in this exam, status of the margin, presence of glandular replacement and occurrence of persistent disease/recurring, this latest evaluated through cytological and histopathological exams made up 24 months after excision of the transformation zone. The mean age of the patients was 32 years. It was found that most of the patients who had compromised margins presented CIN III as lesion to diagnosis of EZT. Thus, in this analysis, the type of lesion in the diagnosis of excisional biopsy (EZT) interferes in if having the compromised margins or not. The majority of patients (63%) presented no recurrence and not had compromised margins (76%) and between the patients who relapsed (36%), large part also had not compromised margins (70.7%), which draws attention to the fact that even patients with free margins of lesion should carry out appropriate follow-up.

Keywords: Cervical Intraepithelial Neoplasia. Cervix uteri. Recurrence.

REFERÊNCIAS

- CHANG, D. Y. et al. Prediction of residual neoplasia based on histopathology and margin status of conization specimens. *Gynecologic Oncology*; v. 63, p. 53-56, 1996.
- CHO, H. Y. et al. Endocervical margin involvement as an important risk factor for abnormal cytology after LLETZ. *International Journal of Gynecological Pathology*; v. 31, p. 377-381, 2012.
- FOGLE, R. H, et al. Predictors of cervical dysplasia after the loop electrosurgical excision procedure in an inner-city population. *Journal of Reproductive Medicine*; v 49(6), p. 481-6, 2004.
- GHAEM-MAGHAMI, S. et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncology*; v. 8, p. 985-93, 2007.
- GONZALEZ, D. L. J. et al. Recurrence of dysplasia after loop electrosurgical excision procedures with long-term follow-up. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*; v. 184(3), p. 315-321, 2001.
- GOSVIG, C. F. et al. Long-term follow-up of the risk for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse in HPV-negative women after conization. *International Journal of Cancer*; v. 137, p. 2927-2933, 2015
- HULMAN, G. et al. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone. *Journal of Clinical Pathology*; v. 51, p. 375-377, 1998.
- KIR, G. et al. Endocervical glandular involvement, positive endocervical surgical margin and multicentricity are more often associated with high-grade than low-grade squamous intraepithelial lesion. *Journal of Obstetrics & Gynecology*; v. 38, p. 1206-1210, 2012.
- KODAMPUR, M. et al. Endocervical crypt involvement by high-grade cervical intraepithelial neoplasia after large loop excision of transformation zone: do we need a different follow-up strategy?. *Journal of Obstetrics & Gynecology*; v. 39, p. 280-86, 2013.
- Latest world cancer statistics. Global cancer Burder rises to 14.1 million new cases in 2012: Marked increase in breast cancers must be addressed. International Agency for Research on Cancer. WHO. 12 December 2013; Press Release n° 223. Acesso disponível em: http://www.iarc.fr/en/media-centre/pr/2013/pdfs/pr223_E.pdf, 22/07/2014.
- LODI, C. T. C. Fatores de risco para recidiva de lesões intraepiteliais cervicais em pacientes infectadas e não-infectadas pelo HIV, submetidas à conização por cirurgia de alta frequência. Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do título de Mestre em medicina. Faculdade de Medicina-UFMG, 2009.

LUBBRANO, A. et al. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN2 – 3 in a single institution. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; v. 161, p. 71-74, 2012.

MARTIN-HIRSCH, P. P. L. et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (Review). *The Cochrane Collaboration*, issue 12, 2013.

OLIVEIRA, C. A. et al. Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. *Sao Paulo Medical Journal*; v. 130(2), p. 119-125, 2012.

RAMCHANDANI, S. M. et al. Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. *Medgenmed*; v. 9(2), p.24, 2007.

SERATI, M. et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*; v. 165(1), p. 86-90, 2012.

TREACY, A. et al. Evaluation of excision margins refine cytologic follow-up of women post-LLETZ for high-grade dysplasia?. *International Journal of Gynecological Pathology*; v. 29, p. 479-482, 2010.

VAN DER HEIJDEM, E. et al. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. *Cochrane Database of Systematic Reviews*; issue 1, 2015

WAXMAN, A. G. et al. Revised terminology for cervical histopathology and its implications for management of high-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstetrics & Gynecology*; v. 120(6), p. 1465-1471, 2012.

WOO, Y. L. et al. Long-term cytological and histological outcomes in women managed with loop excision treatment under local anaesthetic for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology*; v. 22(5), p. 334-339, 2011.

WRIGHT, J. D. Cervical intraepithelial neoplasia: terminology, incidence, pathogenesis, and prevention. May 6, 2014. Acesso disponível em: <http://www.uptodate.com/contents/cervical-intraepithelial-neoplasia-terminology-incidence-pathogenesis-and-prevention>, 22/01/2014.

Enviado em 07/12/2015

Aprovado em 17/10/2016