

Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
Faculdade de Medicina  
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

**Relação entre a profundidade da conização de colo uterino e margens  
endocervicais comprometidas por lesão intraepitelial cervical de alto grau**

**Lúcia Maria Kliemann**

Orientador: Prof. Dr. Edison Capp

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como requisito para obtenção do grau de Doutor.

Porto Alegre, julho de 2011

CIP - Catalogação na Publicação

Kliemann, Lúcia Maria

Relação entre a profundidade da conização de colo uterino e margens endocervicais comprometidas por lesão intraepitelial cervical de alto grau / Lúcia Maria Kliemann. -- 2011.

126 f.

Orientador: Edison Capp.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. conização. 2. NIC II/III. 3. margens comprometidas. I. Capp, Edison, orient. II. Título.

*“Seja a mudança que você deseja ver no mundo.”*

*Mahatma Ghandi*

À minha mãe,  
por me ensinar que o amor não tem limites  
e por me mostrar, através de sua vida,  
que não existem barreiras que não possam ser superadas.

Ao meu marido,  
grande amor, companheiro e melhor amigo,  
por tornar mais intensa, completa e feliz  
a desafiante jornada da vida.

À Luísa,  
simplesmente por existir!



## **Agradecimentos**

A Deus, pela vida, pela saúde, pela família e pelo amor.

Ao meu querido orientador, Prof. Dr. Edison Capp, por sua extrema dedicação à ciência e aos seus alunos, estimulando, acreditando e dando apoio incondicional em todo e qualquer momento.

Ao Prof. Dr. Ricardo dos Reis, pesquisador nato e formador de equipes, por idealizar este trabalho e por suas valiosas contribuições que foram fundamentais para a conclusão do mesmo.

Ao Prof. Dr. Paulo Cesar do Nascimento, Chefe do Departamento de Solos da Faculdade de Agronomia, pelo empréstimo da lupa, indispensável para a execução de todas as medidas feitas.

À estatística Vânia Hirkata por sua disponibilidade e capacidade de análise crítica.

À acadêmica Meiri Silva pela eficiência e agilidade com que digitou o banco de dados, além da revisão dos prontuários.

Às acadêmicas Marília Reinheimer e Marianna Jaeger pela coleta de dados.

Ao meu marido, à minha mãe, aos meus irmãos e aos meus amigos pela compreensão pelas horas roubadas.

À minha grande amiga Profa. Dra. Marcelle Cerski pelo estímulo em todas as fases deste trabalho.

Aos meus colegas do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da UFRGS e do Serviço de Patologia do HCPA pelo apoio recebido.

À secretária do Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas, Sra. Marisa Oliveira, pela presteza e gentileza com que atendeu a todas as minhas solicitações.

À Sra. Zeli Fogaça, funcionária do Serviço de Patologia, pelo auxílio na recuperação de todo o material arquivado.

Às funcionárias do Serviço de Arquivo Médico e Informações em Saúde do SAMIS do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela agilidade e atenção com que atenderam às nossas necessidades.

À coordenação, secretária e estagiários do Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, por criarem condições e facilitarem a realização deste trabalho.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela concessão de bolsas PIBIC às alunas que colaboraram nesta pesquisa.

Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) pelo apoio recebido.

A todos, que de uma maneira ou outra, colaboraram para a execução deste trabalho.

Lúcia Maria Kliemann

## Sumário

<b>Lista de abreviaturas</b> .....	<b>8</b>
<b>Resumo</b> .....	<b>9</b>
<b>1 Introdução</b> .....	<b>11</b>
<b>2 Revisão bibliográfica</b> .....	<b>13</b>
2.1 Um pouco de história .....	13
2.2 Anatomia e histologia do colo uterino .....	16
2.3 Fatores de risco.....	17
2.4 Biologia viral .....	23
2.5 Epidemiologia.....	26
2.6 As lesões precursoras .....	29
2.6.1 <i>Nomenclatura das lesões precursoras</i> .....	29
2.6.2 <i>Aspectos colposcópicos</i> .....	31
2.6.3 <i>Aspectos cito-histológicos</i> .....	33
2.7 As lesões invasoras .....	35
2.7.1 <i>Nomenclatura das lesões invasoras</i> .....	35
2.7.2 <i>Aspectos colposcópicos e progressão clínica</i> .....	37
2.7.3 <i>Aspectos cito-histológicos</i> .....	39
2.8 Métodos diagnósticos.....	41
2.9 Métodos terapêuticos .....	43
2.9.1 <i>Ablativos</i> .....	43
2.9.2 <i>Excisionais</i> .....	44
2.9.2.1 Cirurgia de alta frequência (CAF) .....	44
2.9.2.2 Cirurgia de alta frequência fracionada (CAFFr).....	46
2.9.2.3 Cone a frio .....	47
2.9.2.4 Histerectomia.....	49
2.10 Complicações.....	50
2.10.1 <i>Obstétricas</i> .....	50

2.10.2 Ginecológicas.....	52
2.11 Limites cirúrgicos.....	54
<b>3 Objetivos .....</b>	<b>57</b>
<b>4 Referências bibliográficas .....</b>	<b>58</b>
<b>5 Artigo em português .....</b>	<b>73</b>
<b>6 Artigo em inglês.....</b>	<b>95</b>
<b>7 Considerações gerais .....</b>	<b>120</b>
<b>8 Anexos.....</b>	<b>122</b>
Anexo 1. Ficha de coleta de dados no prontuário.....	122
Anexo 2. Microfotografia de um corte de cone de colo uterino (objetiva 0,7 X).....	124
Anexo 3. Microfotografia de um corte de cone de colo uterino com a retícula para medida do corte (objetiva 1 X) .....	125
Anexo 4. Microfotografia de um corte de cone de colo uterino com a retícula para medida da margem endocervical (objetiva 1 X).....	126

## Lista de abreviaturas

ASC-H	<i>Atypical squamous cells, cannot exclude HSIL</i> - atipias em células escamosas não podendo se excluir lesão de alto grau
ASC-US	<i>Atypical squamous cells of undetermined significance</i> - atipias de significado indeterminado em células escamosas
CAF	Cirurgia de alta frequência
CAFFr	Cirurgia de alta frequência fracionada
EGFR	Epithelial grow factor receptor - receptor do fator de crescimento epitelial
HSIL	<i>High grade intraepithelial lesion</i>
HIV	<i>Human immunodeficiency virus</i> – vírus da imunodeficiência adquirida
HPV	<i>Human papiloma virus</i> - vírus do papiloma humano
HTLV1	<i>Human T-cell lymphotropic virus</i> - vírus com tropismo pelos linfócitos humanos T pelos linfócitos humanos T
LEEP	<i>Loop electrosurgical excisional procedure</i> - excisão eletrocirúrgica com alça
LETZ	<i>Loop excision of transformation zone</i> - excisão com alça da zona de transformação
LIEAG	Lesão intraepitelial escamosa de alto grau
LIEBG	Lesão intraepitelial escamosa de baixo grau
LSIL	<i>Low grade intraepithelial lesion</i>
LLETZ	<i>Large loop excision of transformation zone</i> - excisão da zona de transformação com alça grande
µL	µLitro
NIC	Neoplasia intraepitelial cervical
PCR	<i>Polymerase chain reation</i> - reação em cadeia da polimerase
VIA	<i>Visual inspection with acetic acid</i> - inspeção visual com ácido acético
VILI	<i>Visual inspection with Lugol's iodine</i> - inspeção visual com lugol

## Resumo

**Introdução:** o câncer de colo uterino é uma das neoplasias malignas mais frequentes do trato genital feminino e, em estágios iniciais, uma condição curável. Desde o desenvolvimento da colposcopia e da citologia exfoliativa de Papanicolaou, tem se buscado fazer o diagnóstico precoce das lesões intraepiteliais. A ressecção do colo por conização é um método muito eficiente para tratar essas lesões, porém está associada a uma série de complicações obstétricas e ginecológicas, as quais são diretamente proporcionais à altura do cone. A busca de ressecções cada vez mais econômicas visa minimizar essas complicações, porém incorrendo no risco de aumentar a incidência de margens endocervicais comprometidas e de recorrência ou recidiva da lesão. **Objetivos:** avaliar a relação entre a altura do espécime de conização a frio de colo uterino, a extensão da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II/III e a ocorrência de margens endocervicais comprometidas por esta neoplasia, indicando alturas de cones apropriadas a situações clínicas que variam da nuliparidade em pacientes jovens até intervenções em pacientes imunodeficientes com prole completa ou na pós-menopausa. **Método:** noventa e sete espécimes de conização a frio com diagnóstico de NICII/III foram selecionados. Dados epidemiológicos e do laudo anatomopatológico foram obtidos. De cada cone, foram selecionadas todas as amostras que contivessem NICII/III, JEC e o limite endocervical, nas quais foram medidos o tamanho do cone, a extensão da lesão intraepitelial e a margem cirúrgica endocervical. **Resultados:** comparando-se os

grupos com margens livres e comprometidas, idade e paridade não foram diferentes, enquanto, altura do cone ( $22,4 \pm 6,9$  mm e  $17,1 \pm 5,6$  mm,  $p = 0,013$ ) e extensão da neoplasia intraepitelial ( $6,12 \pm 3,25$  mm e  $10,6 \pm 4,45$  mm,  $p < 0,001$ ) foram. Quatrocentas e quarenta e sete amostras de 97 cones foram analisadas e o tamanho dos cortes variou de 3,4 mm até 29,7 mm, a extensão das NICs de 0,3 mm até 17,5 mm e a distância da NIC ao limite cirúrgico endocervical (margem endocervical) de zero até 22,0 mm. **Conclusões:** considerando a idade da paciente, seu estado imunológico e seu desejo de gestar, o cone deverá ser menor, podendo variar de 10 a 14 mm considerando-se percentuais de chance de margens livres na ordem de 84 a 97 %. Nos casos em que a fertilidade não é uma preocupação ou que a paciente não apresenta um bom estado imunológico, o cone poderá ser profundo, atingindo altura de até 20 mm para que se obtenham percentuais de até 100 % de chance de margens livres.

## 1 Introdução

*Primum non nocere*. Esta frase, por alguns atribuída a Hipócrates, norteia um dos princípios básicos da ciência médica. Primeiro não fazer dano.

Como pode um médico de uma especialidade cirúrgica, ou um oncologista com os avanços da quimioterapia e da radioterapia, não causar dano ao tentar promover a cura? Frente a esse questionamento, vê-se que é necessário estabelecer critérios, mesmo que individuais e até subjetivos, para o *non nocere*.

Cicatriz na pele, de preferência regular, pequena e em área não exposta é aceitável, mas o prejuízo à vida sexual é aceito em nome do melhor tratamento de uma doença? Fazer perder o cabelo é permitido, mas e diminuir a chance da fertilidade em paciente jovem e nulípara? Se um câncer advém de uma infecção sistêmica, justifica-se a intervenção localizada? São questões que devem estar permanentemente na mente dos médicos e cuja resposta varia e se torna cada vez mais estrita à medida que ocorre o desenvolvimento da ciência. É a busca do *non nocere* que promove o surgimento de técnicas terapêuticas mais efetivas e menos agressivas.

O câncer continua sendo uma doença desconhecida. Por mais que se conheçam os fatores de risco, as mutações, a biologia do crescimento tumoral e as características das células neoplásicas, ainda não é possível determinar em qual paciente a neoplasia vai se desenvolver e de que maneira vai progredir. Isso se



deve às diferenças entre os agentes carcinogênicos, os cofatores associados, pró- e anticarcinogênicos, e à susceptibilidade do indivíduo, incluindo fatores genéticos e estado imunológico. Sem estas respostas, fica-se sujeito a submeter os pacientes a tratamentos sub- ou superdimensionados, baseados apenas em médias históricas ou experiência pessoal.

## 2 Revisão bibliográfica

### 2.1 Um pouco de história

Os primeiros relatos de câncer são do antigo Egito, entre 3000 e 2000 a.C, quando foram descritos oito casos de câncer de mama, os quais foram tratados com cauterização (1). Em relação ao câncer cervical, os primeiros relatos são de Hipócrates (460-370 a.C.), que para descrevê-lo usou a palavra grega *karkinos* – caranguejo, com o qual julgava assemelhar-se. Hipócrates diferenciava as neoplasias em ulcerosas e não ulcerosas. Naquela época, para os chamados cânceres ocultos, cujo conceito em muito se distingue daquele que hoje é utilizado, nenhum tipo de tratamento era recomendado, pois os pacientes, se tratados, evoluíam rapidamente para o óbito (2). Mais tarde, o enciclopedista Cornelius Celsus (25 a.C.-50 d.C.), traduziu o termo grego para câncer, que é como os latinos chamavam o caranguejo. Galeno (130-200 d.C.), outro médico grego, passou a utilizar a palavra *oncos* para descrever tumores, de onde mais tarde, originou-se a palavra oncologia.

Apesar dessas descrições, pouco foi feito em termos de diagnóstico e tratamento nos séculos seguintes. Somente durante a Renascença, no início do século XV, os cientistas, através do exame necroscópico, passaram a entender melhor o corpo humano e as alterações que nele ocorriam devido às doenças. A

partir dessas informações, Sir John Hunter (1728–1793) participou da fundação da Sociedade Científica de Oncologia e propôs que alguns tumores malignos necessitavam ser ressecados cirurgicamente para serem curados, descrevendo como os cirurgiões deviam decidir quais cânceres operar. O critério por ele estabelecido era a invasão (ou não) dos tecidos adjacentes (3). Em 1793, Mathew Baillie declarou que o câncer do colo do útero não causava aumento do órgão, mas causava sua ulceração progressiva até que o destruísse completamente. Em 1812, John Clark relatou que alguns tumores tinham um peculiar padrão de crescimento semelhante à couve-flor. Apesar da epidemiologia, em 1842 o médico italiano Domenico Rigoni-Stern, examinando os registros de mortes ocorridas em Verona entre os anos de 1760 e 1839, notou que os casos de câncer de colo eram muito mais frequentes em mulheres casadas e viúvas, menos frequentes entre mulheres judias, raros em mulheres não casadas e ausentes entre freiras. Esta foi a primeira referência implicando a atividade sexual à gênese do câncer de colo uterino. Em 1844, Samuel Ashley relatou que a maioria das pacientes com câncer cervical possuía tez escura. Em 1872, as mortes por câncer de colo na Carolina do Sul, nos Estados Unidos, eram muito mais frequentes entre negras, adicionando o fator sócio-econômico como que vinculado às origens do câncer cervical (4, 5).

No século XIX, o uso do microscópio óptico proporcionou o desenvolvimento da oncologia, através do estudo dos tecidos lesados. Rudolf Virchow, denominado fundador da patologia celular, estabeleceu critérios científicos que permitiram o avanço no estudo do câncer (3). Em 1860, no livro *Leçons cliniques sur les maladies de l'utérus et de ses annexes* (6), um professor da Faculdade de Medicina de Paris apresentou conceitos de câncer, cancro e cauterização do colo do útero,

relacionando-os a aspectos macroscópicos de úlceras, lesões vegetantes e tumores primários ou de comprometimento uterino secundário.

Um importante avanço no diagnóstico do câncer cervical foi o advento da colposcopia. Em 1925, Hans Hinselman, na Alemanha, descreveu a visualização do colo uterino como uma ferramenta no rastreamento do câncer cervical. Hinselman suspeitava que lesões endofíticas e exofíticas na cérvix fossem precursoras do carcinoma cervical e, se essas lesões pudessem ser visualizadas e ampliadas, poderiam ser precocemente identificadas e tratadas, antes de invadirem ou metastatizarem (7). Infelizmente, Hinselman se valeu de experimentações com mulheres judias no campo de concentração de Auschwitz para promover o desenvolvimento da colposcopia, o que acabou por macular sua trajetória científica e atrasar a difusão desta técnica diagnóstica (8).

Em 1943, foi descrito o primeiro trabalho de Papanicolaou sobre o diagnóstico do câncer cervical por citologia exfoliativa, no qual ele relata ter examinado 3014 esfregaços cervicais, dos quais 127 mostraram carcinoma cervical, sendo apenas sete desses intraepiteliais, sem lesão macroscópica visível. Já naquela ocasião, Papanicolaou tinha a clareza de que os esfregaços não substituíam a análise histopatológica, sendo apenas método de triagem (9-12). A teoria de Papanicolaou se baseava no fato de que as células malignas cresciam mais rapidamente e exfoliavam mais do que as células normais e que essa taxa de desprendimento das células dependia da velocidade de crescimento e do tamanho do tumor. Lesões recentes, pequenas e de crescimento lento apresentavam taxas de exfoliação baixas, enquanto lesões grandes e rapidamente progressivas exibiam grande quantidade de células no esfregaço, com características celulares peculiares. Já em

seu primeiro trabalho, Papanicolaou chamava a atenção para a necessidade de um escrutínio metuculoso e feito por pessoas treinadas, que permitissem o reconhecimento dos detalhes e características celulares alteradas. Dessa forma, através de um método simples, relativamente econômico e praticamente sem inconvenientes, o qual poderia ser facilmente repetido a cada exame de rotina, seria possível estabelecer-se o diagnóstico de câncer em estágios iniciais, através de um método disponível para um grande número de mulheres. A expectativa era que, se as mulheres entre 30 e 40 anos pudessem se submeter a exames de rastreamento em intervalos periódicos, a mortalidade pelo câncer de colo do útero poderia ser praticamente eliminada (10, 11). Deste período até os dias de hoje, o exame de Papanicolaou continua sendo o mais difundido método de rastreamento do câncer cervical (3).

## **2.2 Anatomia e histologia do colo uterino**

A cérvix, ou colo do útero, é a porção mais inferior do útero, a qual se conecta ao corpo uterino através do istmo. Seu nome é derivado da palavra latina *cervix*, que significa colo ou pescoço. Tem uma forma cônica ou cilíndrica que pode variar com a idade, estado hormonal e paridade da mulher (13). Em sua porção superior é limitada pelo orifício interno, o qual é uma junção mal definida, anatômica e histologicamente, entre o corpo uterino muscular mais denso e o estroma cervical mais fibroso. A porção supravaginal do colo está em comunicação com o istmo do útero e fica mergulhada no tecido pélvico subperitoneal. A região que protrui através da parede ântero-superior da vagina e é visualizada através do exame especular é chamada de *portio vaginalis*. Há diferentes referências em relação ao tamanho da

cérvice. Há autores que referem que toda a cérvice mede de 2,5 cm a 3,0 cm (14), enquanto outros referem que estas medidas são restritas apenas à *portio vaginalis* (13), que corresponde a cerca da metade do total. Assim como o corpo do útero, acha-se atravessado por um túnel no centro, formando o canal do colo do útero (canal cervical ou endocérvice), que tem forma cilíndrica, apresenta uma configuração repleta de pregas e dobras recobertas por mucosa glandular cilíndrica e promove a comunicação da cavidade endometrial com a vaginal. Em mulheres múltiparas, o colo é mais volumoso e o orifício externo é em forma de fenda e mais amplo do que nas nulíparas, nas quais costuma ser uma pequena abertura circular no centro da cérvice. A porção distal ao orifício externo é chamada de ectocérvice e é revestida por epitélio escamoso não queratinizado (14, 15). O ponto de união desses dois epitélios é chamada junção-escamo-colunar, que em condições fisiológicas localiza-se na altura do orifício cervical externo e é o ponto onde mais frequentemente surgem as lesões neoplásicas da cérvice (14, 15).

### **2.3 Fatores de risco**

Estima-se que 15 % das neoplasias humanas possam ter sua etiologia atribuída a vírus (16). Já foram relacionados os vírus B e C da hepatite e o hepatocarcinoma; o vírus de Epstein-Barr e o linfoma de Burkitt e o carcinoma nasofaríngeo; o HTLV1 e a leucemia de células T; o herpes vírus humano tipo 8 e o sarcoma de Kaposi; o HPV e o câncer cervical.

No século I, Celsus havia registrado semelhanças clínicas entre as verrugas cutâneas e as genitais e na década de 1890 as semelhanças histológicas entre as

duas entidades foram reconhecidas. Verrugas cutâneas foram produzidas experimentalmente através da inoculação de extrato de condilomas penianos em pele não genital (17). No início da década de 1970, o médico alemão Harald zur Hausen investigava qual seria o agente causal do câncer de colo uterino, já que este tipo de câncer estava associado intimamente com o comportamento sexual das pacientes. Inicialmente, acreditava-se que estaria vinculado à infecção pelo vírus do *Herpes simplex* e *Chlamydia trachomatis*, mas seus estudos posteriores evidenciaram que sequências de DNA do HPV poderiam ser encontradas em amostras de câncer de colo uterino (18)

Mais de 150 subtipos de HPV já foram identificados, sendo 60 destes transmissíveis sexualmente e associados a infecções da mucosa cervical, formando o subgrupo alfafapilomavírus (19, 20). Alguns deles, cerca de doze, entre os quais se destacam os tipos 6 e 11, estão associados às verrugas genitais ou condilomas acuminados, manifestam-se principalmente na vulva e vagina e não causam neoplasias malignas, tendo por isso recebido a denominação de vírus de baixo risco. Há treze tipos de HPV conhecidos como de alto risco, ou seja, cuja infecção está associada à gênese do câncer cervical, que são os subtipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 e 68. Os de maior risco, associados a 70 % dos casos de câncer cervical, são o 16 e o 18. 10 % das mulheres infectadas com esses vírus desenvolveram LIEAG em três anos e 20 % em 10 anos, comparados a 4 % e 7 %, respectivamente, infectadas por qualquer outro subtipo (21). É importante ressaltar que, através de PCR, foi identificado DNA-HPV em 6 % das mulheres sem lesão ginecológica aparente e colpocitologia normal, 25 % das mulheres com ASC-US ou LIEBG e em mais de 90 % daquelas que apresentavam LIEAG ou carcinoma invasor (22).

Em estudo de frequência de DNA-HPV em população de Unidade Básica de Saúde em Porto Alegre, foi observada uma taxa de 30,8 % na população estudada, sendo que desta 17,8 % foram mulheres positivas para o HPV 16 e 5,5 % para o HPV 18, tendo o HPV 16 mostrado uma associação positiva com mulheres com menos de 34 anos (23).

Em recente metanálise, foi relatado que a positividade de DNA-HPV de alto risco em mulheres com LSIL foi de 76,6 % (24). A evidência mais marcante e promissora de que o HPV desempenha um papel importante na carcinogênese, cervical ou não, é atribuída aos diferentes padrões de integração do DNA-HPV nas células epiteliais. O resultado da integração é a interrupção da expressão dos genes E1 e E2 que controlam a expressão dos genes E6 e E7. A função normal dos genes supressores p53 e Rb é bloqueada pelos produtos dos genes E6 e E7. Como resultado deste bloqueio, não ocorre a checagem de integridade genômica entre G1-S e G2-M, permitindo que uma célula com DNA alterado prossiga através do ciclo celular. Estes achados confirmam que o HPV 16 favorece o desenvolvimento do câncer cervical (25).

Cepas de HPV foram identificadas entre 90 % (25) e 99,7 % dos cânceres invasores do colo do útero e em lesões intraepiteliais de alto grau (26) (27). Um subgrupo de mulheres merece particular atenção no que se refere à infecção pelo HPV: aquele com coinfeção pelo HIV. Essas mulheres, de um modo geral, apresentam comportamento de alto risco, ou seja, estão expostas a cofatores de risco do câncer cervical, quais sejam múltiplos parceiros sexuais, início da atividade sexual em idade precoce, parceiros homens que têm múltiplos parceiros, baixo nível socioeconômico, tabagismo, uso de anticoncepcional oral e baixa adesão aos



programas de rastreamento e prevenção do câncer do colo. Lima e cols., entretanto, não encontraram essas diferenças (28). É consenso que a infecção pelo HIV está associada a um aumento na prevalência de lesões precursoras do câncer cervical: em um estudo controlado, foi visto que as mulheres soropositivas para HIV apresentavam anormalidades no citopatológico cervical em 63 % dos casos, contra 5 % de anormalidades no grupo soronegativo (29).

A prevalência de HPV na cérvix uterina de mulheres portadoras do HIV é alta, variando de 52 a 87 %. A infecção por múltiplos genótipos é o padrão predominante de infecção pelo HPV nesse grupo de pacientes (41 a 52 %) (30). As pacientes com imunossupressão grave, com níveis de CD4 menores do que 100/ $\mu$ L, têm um risco maior de possuírem atipias epiteliais de alto grau e alta carga de DNA-HPV (31). A incidência de ASC-US no citopatológico cervical de mulheres HIV positivas chega a 37 % em três anos de acompanhamento, atingindo esse platô após dois anos de seguimento.

Observou-se que uma contagem de CD4 inferior a 350 células/ $\mu$ L tem correlação direta com a incidência de ASCUS. Como, muitas vezes, as pacientes HIV positivas não apresentam adequadas taxas de adesão ao exame preventivo do câncer, há necessidade de intervenção mais incisiva e frequente do que o exame anual de rotina (32). Com o advento da terapia antirretroviral, as mulheres HIV positivas têm uma expectativa de vida maior do que antes desta terapia. Como o câncer do colo uterino tende a se desenvolver em mulheres mais velhas, depois da era dos antirretrovirais há uma tendência em aumentar os casos de câncer em mulheres HIV positivo pelo seu maior período de sobrevivência pós-infecção .

Outros fatores de risco importantes na gênese do câncer cervical e de suas lesões precursoras são: idade de início das relações sexuais, idade da primeira gestação, paridade, número de parceiros sexuais, tabagismo, adesão a programas de rastreamento do câncer ginecológico, uso de anticoncepcionais orais, baixos níveis de vitaminas A e C, folatos e betacaroteno. Início das relações sexuais antes dos 15 anos, primeiro parto antes dos 16 anos e paridade igual ou superior a cinco estão associados a um risco aumentado de desenvolvimento do câncer de colo uterino (33-35).

O número de parceiros sexuais distingue-se como um fator independente da idade da primeira relação sexual. O risco relativo encontrado para jovens antes dos 17 anos foi de 1,55 se tivesse apenas um parceiro, aumentando para 7,53, se tivesse seis ou mais parceiros. (36).

A maior incidência e prevalência da infecção por HPV em mulheres HIV positivas também está associada ao hábito de fumar. O tabagismo em mulheres infectadas pelo HIV pode alterar a história natural da infecção pelo HPV e aumentar o risco de doença cervical (37). Foi identificado um risco relativo de 2,3 para o câncer cervical invasivo em fumantes e de 1,7 para ex-fumantes (36) e de até 2,7, independentemente se ativo ou passivo, para a expressão de HPV e lesão intraepitelial (38). As duas principais hipóteses para possíveis mecanismos biológicos que poderiam estar relacionados com o fumo e o câncer cervical: um seria o efeito carcinogênico de substâncias provindas do cigarro e excretadas no muco cervical, facilitando a infecção pelo HPV e o outro seria possíveis efeitos imunossupressivos. O fumo também reduz os níveis séricos de betacaroteno, um protetor da mucosa ao desenvolvimento de lesões intraepiteliais (36, 38). O fumo e o

HPV, embora atuem em sinergismo, são fatores de risco independentes para o desenvolvimento do câncer cervical. O hábito de fumar pode reduzir o número de células imunes efetoras na cérvix, tornando-a mais suscetível à aquisição por novas infecções por HPV, assim como incapazes de debelar os vírus já existentes (39).

As alterações no metabolismo dos folatos e da homocisteína ocorrem de maneira concomitante, porém inversa. Baixos níveis de folatos e altos de homocisteína têm sido relacionados à maior incidência de câncer colônico e de doenças cardiovasculares (40). Foi observado que mulheres com qualquer grau de alteração do exame citopatológico, incluindo ASC-US, LSIL e HSIL, apresentavam níveis séricos de folatos progressivamente menores e de homocisteína maiores do que os controles (41).

Mais recentemente, e também motivada pela maior incidência de HPV e de HSIL em mulheres infectadas pelo HIV, começou a ser discutida a importância e a variabilidade do estado imunológico das portadoras do vírus como determinante na progressão das lesões intraepiteliais (42). A quantificação dos linfócitos T CD4 está inversamente relacionada ao grau das lesões intraepiteliais, na presença de HPV oncogênico (43, 44), embora exista referência indicando o contrário (45).

Em relação às proteínas do gene Rb (pRb) e do gene supressor tumoral p53 (p53) também há uma associação negativa com o grau da lesão intraepitelial. Baixos níveis dessas proteínas expressos no epitélio cervical estão associados a um maior risco de persistência da infecção pelo HPV e da progressão para lesões de alto grau (46). Como características do hospedeiro que influenciam na persistência e/ou progressão da infecção viral, estão sendo relatados polimorfismos da IL-10

(interleucina 10) e TNF-alfa (fator de necrose tumoral alfa), os quais estariam implicados em uma menor atividade de inibição de infecções e de desenvolvimento de tumores (42).

## **2.4 Biologia viral**

O HPV é um vírus pequeno, não revestido por envelope lipídico que contém dupla hélice de DNA e mede cerca de 55 nm de comprimento. Seu genoma tem três regiões funcionais: 1) região E, contendo genes ditos precoces, transcritos logo após a infecção; 2) região L, contendo os genes tardios que codificam as proteínas do capsídeo viral e 3) região LCR, uma longa região de controle, não codificadora, localizada entre E e L (25, 42). A região E pode ser subdividida em cinco regiões funcionais de importância: E1/E2, que codificam proteínas que controlam a função dos genes E6 e E7; E4, um gene codificador de proteína de ação desconhecida, mas que pode regular a liberação do vírus para a célula; E5, que codifica proteínas de imortalização da célula; E6, gene que codifica proteínas que inibem os reguladores do ciclo celular e o p53; e, finalmente, E7, gene que codifica uma proteína que se liga ao gene Rb permitindo que a célula progrida no ciclo celular independente de estímulo mitogênico (25).

De particular importância na gênese das lesões intraepiteliais de alto grau e do câncer cervical, estão os vírus do grupo chamado de alto risco, pela capacidade que alguns de seus genes, particularmente E6 e E7, têm de interferir no funcionamento normal dos genes supressores tumorais p53 e Rb do hospedeiro,

através da imortalização dos queratinócitos, inativando-os, respectivamente, agindo como iniciador da carcinogênese cervical (47, 48).

As proteínas E1 e E2 supostamente são os fatores de reconhecimento e regulação da transcrição viral precoce. As três principais oncoproteínas virais que estabelecem uma ligação com o câncer são a E5, E6 e E7. Essa associação já foi identificada em estudo *in vivo* e *in vitro* (25). A E5 tem potencial oncogênico estabelecido pelo aumento do EGFR na célula hospedeira e inibição da expressão do complexo maior de histocompatibilidade. Esta inibição é fundamental para que o DNA viral se incorpore ao genoma do hospedeiro (25). Para entender como este conceito de integração de DNA viral levando à malignidade, é importante ressaltar que E1 e E2 são duas proteínas de papel fundamental no controle da transcrição e replicação virais e que sua ausência ou perda de sua atividade vai levar à perda do controle sobre E6 e E7, tornando-as oncoproteínas. A E6 do HPV 16 é uma proteína de 151 aminoácidos, confinada à matriz nuclear. Para exercer seu potencial oncogênico e ligar-se à p53, ela necessita de uma proteína celular chamada E6-AP. Ela vai promover o crescimento celular anormal a partir de rápida ligação com a p53 selvagem, mutando-a e inibindo a indução da apoptose mediada pela p53. A E7 é uma proteína pequena composta por 98 aminoácidos que liga o zinco a fosfoproteínas e também está confinada ao núcleo. Ela tem alta afinidade pela proteína pRb, com habilidade de interferir em sua função e também contribuir para a malignidade. A mutação do gene supressor tumoral Rb faz com que ele perca o controle do crescimento celular pela perda da capacidade de se ligar e inibir vários fatores de transcrição como o *c-Myc*. O *c-Myc*, quando não inibido pelo pRb ativa proteínas essenciais para que ocorra a síntese de DNA do hospedeiro, desregulando a expressão de genes envolvidos com o controle da divisão celular.

Evidências mais marcantes relatadas por diversos estudos é que E7 possui e tem a capacidade de desativar os pontos de controle de integridade do DNA entre G1 e S, induzindo a célula a entrar no ciclo replicativo, tornando as mutações permanentes e dando início ao processo tumorigênico. Estudo *in vitro* mostrou que as propriedades de immortalização celular do HPV 16 estavam relacionadas com mutações de ponto e deleções, ocorrendo isoladamente ou em associação com o gene *ras* (25).

A característica oncogênica do HPV 16 e de outros do grupo de alto risco também ocorre pela ativação da telomerase pela proteína viral E6. A atividade da telomerase evita a diminuição do telômero e está presente em cerca de 80 a 90 % das neoplasias malignas, sendo menos frequente nas neoplasias benignas e lesões pré-invasivas. A atividade da telomerase é incomum em células somáticas, exceto aquelas com alta taxa de renovação celular, como células sanguíneas, epitélio intestinal e pele. Alguns estudos têm demonstrado relação entre a infecção pelo HPV16 e a atividade da telomerase, tanto em áreas de neoplasia intraepitelial cervical de alto grau, quanto epitélio normal adjacente, na proporção de, respectivamente, 68 % e 28 %. Isto sugere que a ativação da telomerase se segue à infecção viral e é necessária, porém não suficiente, para a transformação celular (48, 49). Outros estudos têm associado p16<sup>INK4</sup>, infecção pelo HPV e câncer cervical (50-52). Até o momento, foi identificada uma maior expressão de p16<sup>INK4</sup> em lesões intraepiteliais de alto grau e em mulheres com alta carga viral de HPV de alto risco. Entretanto, o mecanismo de ação não está claro, pois, ao contrário do que acontece no câncer de cólon, não houve metilação do p16<sup>INK4</sup> na grande maioria dos casos (51).

## 2.5 Epidemiologia

Atualmente, o câncer é a segunda causa de morte no Brasil (10,3 % do total), excluídas as causas indeterminadas, ficando atrás somente de doenças cardiovasculares (53).

No Brasil, no ano de 2010, havia a expectativa de 489.270 novos casos de câncer, sendo 18.430 do colo do útero, com incidências variando de 15,7 a 30,2 a cada 100.000 mulheres (54). Destes, 1250 ocorreriam no Rio Grande do Sul e 210 em Porto Alegre. A mortalidade pelo câncer do colo uterino entre 1999 e 2008, no Brasil, apresentou uma taxa média de 5,13 mulheres a cada 100.000, consideravelmente menor do que a média de 7,26 ocorrida entre os anos de 1989 e 1994 (55). Nos Estados Unidos, foi estimado que, em 2010, 1.529.560 indivíduos recebessem o diagnóstico de câncer, dos quais 12.200 seriam de colo uterino, ocorrendo 569.490 mortes por câncer no mesmo período, sendo 4210 por câncer cervical (56). Os dados mundiais disponíveis são do ano de 2008, quando eram estimados 12,7 milhões de novos casos de câncer e 7,6 milhões de mortes por câncer, dos quais, respectivamente 56 % e 64 % ocorrendo em países em desenvolvimento (57). A mortalidade associada ao câncer do colo uterino em países em desenvolvimento apresenta dados diversos, apresentando índices que podem chegar a 85 %.

De forma geral o câncer de colo de útero é o segundo mais comum em mulheres, correspondendo a aproximadamente 15 % dos cânceres femininos. Sua incidência aumenta consideravelmente em países em desenvolvimento, especialmente nos de baixa renda, onde ocupa a primeira posição na classificação de todos os cânceres femininos, ao passo que, em países desenvolvidos, ocupa

apenas a sexta posição. As maiores taxas de incidência de câncer de colo uterino são encontradas na América Latina, Caribe, África e no sul e sudeste da Ásia.

Na América Latina, a incidência do câncer do colo do útero é considerada uma das maiores do mundo, correspondendo a até 25 % de todos os tipos de câncer em mulheres. Estudos indicam que, nessa região, existe um percentual significativo da população feminina latino-americana que nunca realizou exames citológicos preventivos – provavelmente aquelas com perfil de exclusão socioeconômica (57).

No Brasil, o câncer de colo uterino contribui mais para anos de vida perdidos do que tuberculose, condições maternas ou síndrome de imunodeficiência adquirida. A redução da incidência mundial de câncer de colo uterino nas últimas décadas se deve à eficiência de estratégias preventivas para o câncer uterino, baseado na conscientização da população, realização de rastreamento citológico anual em larga escala, tratamento de lesões pré-malignas. A única região do Brasil onde o câncer de colo uterino lidera as estatísticas de câncer feminino é a região Norte. O Estado de Roraima registra a mais alta taxa de incidência dessa neoplasia do país: 46,21 casos/100.000 mulheres em 2009, sendo três vezes mais incidente que o câncer de mama. A taxa de incidência do câncer de colo uterino em Roraima é comparável a de regiões de países subdesenvolvidos de baixa renda, possuidoras das maiores taxas de incidência bruta do mundo, como Harare (54/100.000), no Zimbábue, Kampala (42/100.000), em Uganda, Bamako (36/100.000), em Mali e Madras (35/100.000), na Índia (53), onde a estrutura dos serviços de saúde não oferece adequados métodos de rastreamento das lesões precursoras (57).

No que se refere a distribuição do HPV, sabe-se que está presente em todas as partes do mundo, apresentando variações de incidência conforme as diferenças



étnicas e geográficas (58). Em um trabalho publicado no Lancet em 2005, Clifford determinou a prevalência de HPV em 15.613 mulheres entre 15 e 74 anos, sem anormalidades prévias no exame citopatológico. Ele colheu material de colo uterino através de espátula de Ayre e escova endocervical, realizou a confecção de lâminas citológicas convencionais (não meio líquido) e no material restante nas espátulas e escovas, realizou a pesquisa de DNA-HPV por PCR. Seus resultados mostraram que, entre as 13 áreas dos 11 países envolvidos no estudo, houve diferenças de mais de 20 vezes entre a prevalência de HPV, num intervalo de 1,4 % na Espanha a 25,6 % na Nigéria. Foi relatado que tanto a prevalência global do HPV e, mais especificamente, do subtipo oncogênico 16 foram significativamente maiores nos países africanos sub-Saarianos, embora as mulheres européias tivessem um risco maior de estar infectadas pelo HPV 16 do que por qualquer outro subtipo (58). A distribuição do HPV na América do Sul foi similar à da África. Uma pesquisa da prevalência do HPV na Malásia, também realizada com mulheres sem alteração diagnóstica prévia do citopatológico, mostrou uma positividade do teste em 46,7 % das amostras, atingindo o espantoso índice de 61,3 % na faixa etária dos 31 aos 40 anos (59). Nesse mesmo trabalho, o subtipo de HPV mais encontrado foi o 16, em 40 % dos casos, seguido pelo 18, em 3,3 % e pelo 33, 31 e 87, em proporções bem menores (59). Estudos semelhantes foram realizados nas ilhas caribenhas de Trinidad, Tobago e Jamaica, onde foram encontradas, respectivamente, prevalências 40,6 %, 35,4 % e 87,5 % de HPV, sendo 60,0 %, 57,3 % e 60,9 % de alto risco (60).

## 2.6 As lesões precursoras

### 2.6.1 Nomenclatura das lesões precursoras

Está bem estabelecido que o carcinoma invasivo do colo uterino é precedido por uma lesão precursora, o carcinoma *in situ*. O carcinoma *in situ*, por sua vez, é precedido por um espectro de lesões com vários graus de anormalidade (61).

O termo displasia foi introduzido para se referir a esse espectro de anormalidades progressivas do epitélio normal ao carcinoma *in situ*. Histologicamente, a displasia é subclassificada em leve, moderada e acentuada, baseada no quanto as células atípicas comprometem a espessura do epitélio, até um terço, entre um e dois terços e mais de dois terços, respectivamente. Essa classificação reflete o potencial biológico que as lesões precursoras tem de evoluir para o carcinoma invasor. A maior parte das displasias leves tem um potencial muito pequeno de progredir para a malignidade, entretanto cerca de 10 % irão progredir para lesões de mais alto grau. Atualmente não é possível distinguir quais casos progredirão dos que irão estabilizar ou até regredir. Devido ao fato de a maior parte das lesões de baixo grau regredirem espontaneamente e os tratamentos apresentarem taxas consideráveis de complicações, não há indicação de tratamento deste tipo de lesão. Displasias moderadas e acentuadas são consideradas lesões pré-malignas de fato, com índices de progressão para carcinoma invasor de 30 a 50 % (13).

Em 1960, o termo neoplasia intraepitelial cervical (NIC) foi introduzido e tornou implícito o conceito de que os precursores do carcinoma epidermoide da cérvix faziam parte de um único processo contínuo. A nomenclatura das NICs para

as alterações histopatológicas do colo é mais específica que o termo displasia e deixa explícita a natureza pré-invasiva da lesão. As lesões precursoras do câncer cervical são divididas em NIC I, NIC II e NIC III, correspondendo, respectivamente, às displasias leve, moderada e severa e carcinoma *in situ*. Entretanto, o conceito de que estas lesões representam um contínuo oncogênico é agora reconhecido como errôneo, com a maioria das NICs I regredindo sem tratamento (13).

Com a identificação do HPV como agente etiológico do câncer cervical e seus precursores na década de 1980, surgiram termos que tornaram a nomenclatura mais confusa com a introdução das expressões condiloma plano, condiloma atípico e atipia condilomatosa, entre outros. A compreensão atual da patogênese das lesões precursoras é que a NIC I não é uma alteração única, mas que engloba pelo menos dois processos: 1) a infecção viral autolimitada e 2) a transformação neoplásica de uma minoria das lesões associadas ao HPV. Com este entendimento, foi proposta uma nova nomenclatura para a interpretação citológica que mais bem refletiria o processo biológico, o Sistema de Bethesda (62).

A terminologia de Bethesda para laudos citopatológicos dividiu as lesões precursoras em lesões intraepiteliais escamosas de baixo grau (LIEBG ou LSIL) para todas as lesões anteriormente classificadas como atipia colócítica e/ou NIC 1 e lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (LIEAG ou HSIL) para aquelas que apresentavam características de NIC II e NIC III. Posteriormente, a expressão de lesão intraepitelial escamosa foi expandida para ser usada também em laudos anatomopatológicos, minimizando a confusão por utilização de uso de nomenclaturas diferentes para exames diferentes (13). Quando houve a atualização do Sistema de Bethesda em 2001, surgiram algumas mudanças, entre as quais se

destacam a mudança de conceito de diagnóstico citopatológico para interpretação citopatológica, ressaltando a sobreposição de algumas características e a subjetividade implícita na avaliação da lâmina (63). Para justificar a implementação do Sistema Bethesda, destaca-se o trabalho de Ostor (64), no qual foi observado que as NICs I regrediam em 60 % dos casos, persistiam em 30 % dos casos, progrediam para NIC III em 10 % das vezes e para carcinoma invasor em 1 %. Os percentuais correspondentes para NIC II foram 40 %, 40 %, 20 % e 10 %, respectivamente e para NIC III 33 % regrediam e progrediam para invasão em 12 %. Por outro lado, foi observado que os fatores de risco identificados para o carcinoma *in situ* foram similares àqueles identificados para o câncer invasivo, dando suporte às hipóteses de que ambos fazem parte de um *continuum* (36).

### **2.6.2 Aspectos colposcópicos**

A classificação colposcópica das lesões intraepiteliais atualmente utilizada é a recomendada pela *International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC) de 2003. De acordo com esta classificação, são considerados achados normais o epitélio pavimentoso original, o epitélio cilíndrico e zona de transformação normal. Os critérios de anormalidade são divididos, de acordo com a sua gravidade, em lesões menores e lesões maiores.

São consideradas lesões menores as que apresentam superfície lisa com uma borda externa irregular, alterações acetobranças leves, que aparecem tardiamente e desaparecem rapidamente, iodo moderadamente negativo ou

malhado com positividade parcial (65), epitélio acetobranco fino, mosaico regular, leucoplasia fina e vasos típicos.

Já as lesões maiores caracterizam-se por superfície geralmente lisa com borda externa aguda e bem marcada, alterações acetobranças que aparecem precocemente e desaparecem lentamente. Podem apresentar um branco nacarado que lembra o da parte interna de uma ostra, negatividade ao iodo com coloração amarelo-mostarda em epitélio densamente branco previamente existente, epitélio branco espessado, mosaico irregular de tamanhos discrepantes e pontilhado grosseiro e irregular, leucoplasia espessada e vasos atípicos (65, 66).

A sensibilidade da colposcopia usada isoladamente é de até 96 % e quando associada à citologia é de 98 %, sempre tendo como padrão o exame anatomopatológico. A especificidade, entretanto, apresenta valores bem inferiores, em torno de 19 %, reafirmando a colposcopia como um bom método para o diagnóstico de alterações do colo, principalmente quando associada à citopatologia (66).

Petry e cols. demonstraram uma acurácia para a colposcopia de 89,13 % com uma sensibilidade e especificidade de 88,7 e 78,7 % respectivamente, e uma concordância observada entre esta e os resultados das biópsias colpodirigidas de 0,8. Os resultados foram mais concordantes para as lesões mais graves, como nos casos de adenocarcinoma, carcinoma invasor e nas lesões de alto grau (67). A colposcopia é o único método que permite identificar a exata topografia das lesões cervicais e, por isso, tem um papel fundamental no adequado tratamento das pacientes com LIEAG (68).

Há uma nova proposta de nomenclatura que provavelmente passará a valer a partir de julho de 2011, com o intuito de usar uma terminologia amigável, tendo em consideração as informações atualizadas, aproximando-se da medicina baseada em evidências e incluindo nomenclatura para as lesões vulvares e vaginais, além de considerar uma nova nomenclatura para as diferentes técnicas de excisão cervical (69).

### **2.6.3 Aspectos cito-histológicos**

A neoplasia intraepitelial cervical baixo grau é diagnosticada em cerca de 2 % dos esfregaços de rotina. A NIC I é causada por um grande número de diferentes tipos de HPV, incluindo os de baixo e alto risco, mas não existem rupturas ou alterações significativas no ciclo da célula hospedeira (70) A maioria das lesões regride espontaneamente, mas algumas persistem por longos períodos de tempo. Há relatos de que até 18 % dos casos diagnosticados como de baixo grau no exame citopatológico de rotina são, de fato, neoplasias intraepiteliais de alto grau (NIC II/III) na biópsia (71). A NIC I é uma lesão de células intermediárias e superficiais que mostram aumento do núcleo, acompanhada de moderada variação no tamanho, forma e contorno nucleares. Hiper Cromasia está presente e manifesta-se como um aumento uniforme da cromatina nuclear ou através de grânulos grosseiros de cromatina, dando um aspecto borrado ao núcleo. Os nucléolos são inconspícuos. Os coilocitos clássicos tem citoplasma amplo com halo perinuclear bem definido circundado por densas bordas de citoplasma. Apresentam núcleo geralmente grande e atípico, embora possa ser feito o diagnóstico de lesão de baixo grau mesmo na ausência de macronucleose, havendo, porém, outro tipo de alteração nuclear.

Algumas NICs I mostram queratinização proeminente, manifestada por células com citoplasma orangeofílico e por pérolas córneas. Esses são achados comuns tanto ao exame cito quanto histopatológico. Nas biópsias ou produtos de conização a neoplasia intraepitelial escamosa de baixo grau se caracteriza pela expansão de células imaturas a partir da camada basal confinadas ao terço basal do epitélio, independente de haver atipia coilocítica nas camadas mais superficiais do epitélio (70)

Em um estudo retrospectivo de 72.087 exames citopatológicos, houve 691 (0,9 %) de diagnósticos de LIEBG e desses, 16,3 % apresentavam NIC II/III ou carcinoma microinvasor na biópsia (72)

Outro estudo mostrou que existe uma grande variação na sensibilidade do exame citopatológico, infelizmente mostrando índices muito baixos, com valores entre 47 e 58 % (73)

As lesões intraepiteliais escamosas de alto grau (LEIAG) são encontradas em 0,5 % dos exames citopatológicos de rotina. Virtualmente todas mulheres com LEIAG no exame citológico apresentam positividade para DNA-HPV de alto risco. Se não tratadas, apresentam um risco significativo de progredirem para o câncer invasivo. A LEIAG é usualmente uma lesão de células escamosas imaturas. Há três subtipos dessa lesão, conforme o tamanho das células envolvidas – células grandes, intermediárias e pequenas – embora sem significado clínico. A macronucleose é semelhante àquela vista nas LIEBG, porém a relação núcleo-citoplasmática está bastante aumentada em função do tamanho das células ser menor. Em geral, hipercromasia, distribuição irregular da cromatina e irregularidade da membrana nuclear são mais pronunciadas do que nas lesões de baixo grau. De um modo geral,

uma das alterações nucleares predomina sobre as outras: pode haver muita irregularidade da carioteca e apenas leve ou moderada hiperchromasia. As células da LIEAG, nos esfregaços citológicos, apresentam-se de duas maneiras: ou como células isoladas, ou em grupos coesos, com bordas celulares indistintas, formando um padrão sincicial. Elas podem ter um citoplasma denso, com características escamoides, mas também podem ter uma aparência indiferenciada, sem qualquer achado que sugira uma origem pavimentosa. Às vezes, células alongadas, com vacúolos citoplasmáticos podem ser mal interpretadas como se fossem de origem glandular. Embora a maior parte das lesões seja pequena, células escamosas imaturas e células maduras com queratinização e marcada atipia nuclear são classificadas como LIEAG (71). No anatomopatológico, as células imaturas ocupam mais do que o terço inferior da espessura do epitélio. Além disso, há aglomeração de núcleos, anisonucleose, pleomorfismo, perda da polaridade e células com limites imprecisos. Mitoses típicas e atípicas podem estar presentes, em qualquer altura do epitélio (14).

## **2.7 As lesões invasoras**

### ***2.7.1 Nomenclatura das lesões invasoras***

Existe uma variedade de neoplasias malignas do colo uterino. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), três categorias principais de carcinomas invasivos do colo uterino são descritas: 1) carcinoma epidermoide; 2) adenocarcinoma e 3) outros tumores epiteliais.



O carcinoma epidermoide é o mais comum, correspondendo a cerca de 75 % de todos os casos. Ele pode ser dividido quanto à profundidade de invasão em carcinoma francamente invasor e carcinoma microinvasor. O carcinoma microinvasor mede, no máximo, 5 mm de profundidade e 7 mm de extensão superficial. Dentro desta classificação, há um subgrupo, classificado como de estágio IA1, no qual a espessura máxima de invasão estromal, deve ser menor ou igual a 3 mm.

Os subtipos histológicos do carcinoma epidermoide invasor são o queratinizante de grandes células, o de grandes células não queratinizante e o de pequenas células não queratinizante.

As variantes do carcinoma epidermoide são o carcinoma verrucoso, o carcinoma condilomatoso, o papilar escamoso transicional e o linfoepitelioma-*like* (14).

O adenocarcinoma da cérvix compreende um grupo heterogêneo de doenças com uma variedade de padrões histológicos. Como esses tipos celulares e padrões são frequentemente vistos juntos, a classificação histológica se baseia no padrão predominante. A variante predominante é a mucinosa, ocorrendo em cerca de 57 % dos casos. As demais variantes são o adenocarcinoma endometriode, o de células claras e, bem menos frequentemente, o seroso, o de mínimo desvio, o *glassy cells*, o mesonéfrico e o viloglandular (74).

Em relação ao terceiro grupo, de outros tumores, é formado pelo carcinoma adenoescamoso, carcinoma de células claras, mucoepidermoide, adenóide cístico, adenóide de células basais, neuroendócino, carcinoide típico e atípico e carcinoma de pequenas células.

Há ainda tumores não epiteliais, mistos epiteliais e mesenquimais, miscelânea (melanoma, coriocarcinoma, linfoma) e envolvimento secundário da cérvix por tumores metastáticos (14).

### **2.7.2 Aspectos colposcópicos e progressão clínica**

O colposcopista deve estar bem ciente de que as lesões invasivas são mais comuns em mulheres mais velhas e naquelas com alto grau de anormalidade citológica.

As lesões microinvasoras usualmente aparecem ao exame colposcópico de maneira semelhante às lesões de alto grau, como epitélio branco acinzentado espesso com um ou mais focos de vasos ramificantes atípicos, áreas ásperas, avermelhadas, granulares e sangrantes (14).

Lesões extensas de alto grau, envolvendo mais de três quadrantes do colo, devem ser exaustivamente investigadas devido à possibilidade de carcinoma precoce, principalmente se associadas a vasos atípicos. Outros sinais de alerta incluem a presença de extensa zona de transformação atípica (maior do que 40 mm<sup>2</sup>), lesões acetobranças complexas envolvendo ambos os lábios, lesões obliterando o orifício externo, lesões com contorno irregular ou superfície exofítica, espessa, com numerosos e proeminentes vasos atípicos, erosada ou ulcerada, sangrantes ao toque ou frente à presença de sangramento vaginal (14, 75). Um dos mais precoces sinais colposcópicos de invasão é a perda de padrão de mosaico dos vasos, adquirindo padrões bizarros de girinos, saca-rolhas, vírgulas, com variações no calibre dos mesmos.

As lesões invasoras mais avançadas podem ser exofíticas, endofíticas ou ambas. Os carcinomas exofíticos tendem a ser superficialmente invasores e sua massa tumoral cresce para dentro do lúmen vaginal como um cogumelo ou um abaulamento tipo couve-flor, com excrescências polipoides ou papilares. Os tumores endofíticos costumam infiltrar extensivamente o estroma, provocando distorções no colo, sem apresentar lesões muito aparentes. Essas lesões podem se estender pela endocérvice, deixando o epitélio escamoso ectocervical intacto até que a lesão atinja 5 ou 6 cm. Isso resulta em um aumento da cérvice, deixando-a com a forma de barril, com a superfície granular, papilar ou áspera.

Em todas as formas de apresentação, o sangramento ao toque e a necrose são achados predominantes. Eliminação de secreção fétida pode ocorrer quando o tecido necrótico for invadido por bactérias anaeróbias. Se houver progressão da invasão, o tumor pode invadir diretamente a vagina, paramétrios, parede pélvica, bexiga e reto. A compressão do ureter por doença localmente avançada causa obstrução ureteral com hidronefrose e insuficiência renal (74).

As metástases para linfonodos regionais ocorrem paralelamente à invasão local. Em neoplasia metastática para linfonodos para-aórticos, pode haver comprometimento extranodal com invasão de vértebras e raízes nervosas, causando dores nas costas, dor ciática, tenesmo e hematúria. A invasão de vasos sanguíneos e linfáticos da parede pélvica pode causar edema de membros inferiores. A disseminação hematogênica para vértebras e músculo psoas pode ocorrer independentemente das metástases linfáticas. Metástases à distância para pulmões, ossos e fígado podem ocorrer tardiamente na evolução da doença (75).

### **2.7.3 Aspectos cito-histológicos**

A idade média de ocorrência do carcinoma epidermoide é de 51 anos, cerca de 15 anos mais tarde do que a média da LIEAG. Embora a maioria das pacientes tenha idades variando entre 35 e 55 anos, o carcinoma epidermoide invasor também acomete pacientes mais jovens, incluindo algumas com menos de 30 anos (71). O HPV 16 está associado a 50 ou 60 % dos casos de câncer do colo no mundo todo e o HPV 18 por 10 a 15 % adicionais. Histologicamente e citologicamente os carcinomas epidermoides variam em um espectro de bem diferenciados e queratinizantes a pouco diferenciados e não queratinizantes. Alguns carcinomas invasivos não podem ser citologicamente diferenciados de LIEAG, principalmente nos casos de tumores pequenos com invasões superficiais (71).

O padrão clássico do carcinoma epidermoide mostra abundante restos necróticos, com precipitado amorfo e granular de células e hemácias, chamado de diátese tumoral (71).

As células do carcinoma não queratinizante se assemelham àquelas das LIEAG, com núcleo hipercromático e citoplasma escasso, mas têm nucléolos proeminentes e uma distribuição da cromatina grosseiramente irregular (71).

O tratamento adequado do carcinoma invasor do colo uterino baseia-se na correta identificação e classificação da doença (76). Quatro achados histopatológicos são usados para identificar invasão, distinguindo-a de lesão intraepitelial, particularmente aquelas que permeiam glândulas endocervicais. Estes achados incluem a presença de projeções irregulares do epitélio, em vez de bordas arredondadas pela membrana basal, presença de células de citoplasma mais

eosinofílico e/ou queratinizado, chamada de maturação paradoxal, alterações nucleares caracterizadas pela distribuição irregular da cromatina e surgimento de áreas claras intranucleares com aparecimento do nucléolo e reação estromal adjacente, com inflamação e desmoplasia (76).

A mais precoce forma de invasão reconhecível é o aparecimento de pequenas invaginações do epitélio neoplásico em direção ao estroma, a partir da camada basal, rompendo a membrana basal epitelial (14). Este é o achado de um terço de todos os carcinomas microinvasores. Quando múltiplas projeções se estendem ao estroma, estando separadas do epitélio suprajacente, neoplásico ou não, recebe a denominação de padrão em *spray*. Invasão confluyente deve ser diagnosticada quando múltiplas projeções de carcinoma se fundem ou entrelaçam, sendo muito mais frequente em carcinomas precoces mais avançados.

O diagnóstico de carcinoma microinvasor sofre uma grande variabilidade interobservador e é pouco reprodutível (76) Um foco invasivo é definido pela presença de uma descontinuidade na membrana basal com penetração do carcinoma. Medidas da profundidade e do espalhamento lateral são bons preditores do volume tumoral, o qual é considerado um fator prognóstico chave. O espalhamento lateral de um carcinoma invasor é fundamental no adequado estadiamento de um carcinoma precoce que mede menos de 5 mm de profundidade. Tanto as medidas súpero-inferior quanto circunferencial devem ser avaliadas e a maior das duas utilizadas para determinar a extensão superficial (76). A Sociedade dos Oncologistas Ginecológicos (SGO) dos Estados Unidos define como carcinoma microinvasor aqueles tumores cuja invasão estromal mede menos de 3 mm de espessura, sem invasão angiolímfática. Embora não haja definição da extensão

superficial máxima, é recomendável acrescentar-se um critério adicional de 7 mm de extensão máxima para enquadrar-se dentro dos critérios de carcinoma precoce sem envolvimento angiolímfático.

## **2.8 Métodos diagnósticos**

Os métodos diagnósticos são muitos e variados. A primeira definição é o que se quer diagnosticar. Desde a metade do século 20, se procuram identificar lesões precursoras do câncer cervical. Com o advento das técnicas de biologia molecular e a estrita relação entre o câncer cervical e o HPV, passou-se a buscar identificar as cepas de HPV oncogênico, ou de alto risco.

O exame citopatológico do colo do útero continua sendo o mais difundido método de prevenção do câncer cervical. Em países que implementaram esse método como de rastreamento populacional, foi observada diminuição na incidência e mortalidade por este tipo de câncer (77).

Uma variedade de técnicas moleculares como PCR, hibridização *in situ* e captura híbrida têm sido usadas para detectar DNA-HPV dentro de lesões cervicais. A captura híbrida usa coquetéis contendo DNA-HPV de 13 tipos de alto risco, a qual mostrou positividade para HPV em cerca de 90 % dos casos de LIEAG e de carcinoma (71).

A sorologia para diagnóstico de HPV não é um bom método, pois somente entre 50 e 60 % das mulheres infectadas tem anticorpos anti-HPV circulantes (71).

Um terceiro método é o rastreamento através de visualização do colo com instilação de ácido acético, com ou sem aplicação de iodo (VIA/VILI), principalmente em países em desenvolvimento (78). Esta técnica pode ser dominada com um curto período de treinamento e apresenta um custo baixo, simples execução e não necessita de equipamentos adicionais (78). Em trabalhos multicêntricos desenvolvidos utilizando-se essa técnica, foram encontradas taxas de sensibilidade e especificidade de 87,2 a 91,7 % e de 84,7 a 85,4 %, respectivamente (78). Outros trabalhos apresentaram taxas menores, com taxas de 70,9 % e 74,3 % com ácido acético e 53,1 % e 82,2 % com lugol, respectivamente (78). Em estudo no qual houve acompanhamento de cinco anos com esta técnica, foi observado que apenas um exame de rastreamento utilizando-se a inspeção visual, foi detectada a maior parte das lesões de alto grau e lesões precocemente invasoras, sendo esses índices ainda melhores com um segundo exame em ano consecutivo (78).

Após a identificação das pacientes com exames de rastreamento alterados, o manejo das pacientes varia conforme a alteração identificada. Colposcopia e pesquisa de DNA-HPV são indicadas para lesões de baixo grau (71). Identificada lesão de alto grau, pode-se proceder a retirada de toda lesão, para diagnóstico e tratamento, ou, caso a colposcopia seja satisfatória e não evidencie alterações maiores, é possível fazer acompanhamento com citologia e colposcopia de 6 em 6 meses, por um ano.

## 2.9 Métodos terapêuticos

Existe uma série de procedimentos que visam tratar as lesões de alto grau. Eles podem ser divididos em dois grandes grupos, os ablativos e os excisionais. Os métodos ablativos incluem ablação com laser, eletrofulguração, eletrocoagulação e coagulação a frio. Os métodos excisionais incluem conização a frio, conização com alça de alta frequência, conização a laser e conização eletrocirúrgica com agulha (24).

### 2.9.1 Ablativos

Os métodos ablativos são, de um modo geral, caros, destrutivos e requerem treinamento específico. Além do mais, oferecem riscos de queimadura ao médico que faz o procedimento, incluindo lesões oculares, no caso do laser (5, 79). Um grande problema associado ao método é que o mesmo não gera um espécime a ser avaliado do ponto de vista anatomopatológico, existindo a possibilidade de haver um carcinoma microinvasor sem que o mesmo seja diagnosticado (80). A incidência de carcinoma microinvasor em espécimes de conização por citologia mostrando LIEBG é de 1,3 % (72), chegando a 13 % dos casos de citologia alterada (ASC-US e LIEAG) (81, 82). Da mesma forma, o risco de achado ocasional de adenocarcinoma *in situ* e microcarcinoma em espécimes ressecados por CAF é de 2 a 3 % (79). Os defensores desses métodos, largamente usados nos Estados Unidos, argumentam que os mesmos são seguros, eficientes e baratos. Os proponentes da crioterapia têm enfatizado sua confiabilidade, facilidade de uso, baixos índices de complicação, baixo custo e alta possibilidade de destruição do HPV presente dentro das células



comprometidas, aumentando a resposta imune ao agente causador da lesão intraepitelial (79). Os índices de recorrência e persistência não foram diferentes estatisticamente quando se compararam a crioterapia e a ablação por laser, embora os resultados ainda sejam controversos (79).

### **2.9.2 Excisionais**

Embora diversos estudos randomizados tenham demonstrado que não há diferenças estatisticamente significantes entre os índices de cura de lesões intraepiteliais tratadas por métodos ablativos ou excisionais, ainda permanece o risco de câncer invasivo não esperado em casos tratados conservadoramente. (79, 80). A principal vantagem desses métodos sobre os ablativos está na possibilidade da avaliação histopatológica, com informações sobre a extensão da lesão, profundidade da invasão e o comprometimento dos limites cirúrgicos (80). A conização a laser é mais cara em relação aos demais métodos, consome mais tempo e provoca alterações significativas no tecido (83).

#### **2.9.2.1 Cirurgia de alta frequência (CAF)**

A cirurgia de alta frequência (CAF) foi historicamente chamada de tratamento com alça diatérmica, excisão com alça da zona de transformação (LETZ) e excisão da zona de transformação com alça grande (LLETZ), sendo atualmente mais conhecida como LEEP (*loop electrosurgical excisional procedure*) nos países de língua inglesa, principalmente nos Estados Unidos.

O uso da alta frequência para excisões tem sido usado desde o início do século passado, mas foi somente na metade da década de 1960 que Cartier, na França, começou a usar pequenas alças para biópsias e excisões diagnósticas de lesões intraepiteliais. Prendiville realizou experimentos utilizando alças maiores e publicou seu primeiro trabalho sobre o assunto em 1989. Desde então, o procedimento vem sendo difundido e largamente utilizado na Europa (84).

A CAF usa corrente elétrica de baixa voltagem e alta frequência. Quando a alça é introduzida no tecido e ocorre um ponto de contato, há um rápido aquecimento das células levando-as a explodir. A corrente rapidamente se dispersa pelo eletrodo de aterramento, sem provocar danos adicionais ao tecido. Isso produz um corte limpo com pequenos artefatos térmicos. Assim, a lesão ou toda a zona de transformação podem ser removidas, com objetivos diagnósticos ou terapêuticos, fornecendo um material de boa qualidade para a análise histopatológica. Esse dado, entretanto é controverso. Embora não haja dúvidas de que a CAF apresenta uma série de vantagens sobre o cone a frio, incluindo facilidade técnica, uso de anestesia local, menor tempo para o procedimento, baixo índice de complicações perioperatórias, incluindo sangramento, algumas vezes ocorrem artefatos por passagem de corrente elétrica e fragmentação do espécime que impedem a adequada avaliação das margens cirúrgicas (83, 85, 86).

Quando à presença de lesão intraepitelial nos limites cirúrgicos, há dados demonstrando que até 53,4 % das excisões por alta frequência apresentam limites comprometidos, tanto por lesão de alto grau quanto por lesão de baixo grau (87, 88). Entretanto, quando as margens estão envolvidas apenas por lesão de baixo grau, não há piora nos achados citológicos de seguimento em relação às pacientes com

cones com margens livres (89). Quando as margens estão envolvidas por lesão de alto grau, há um aumento (de 14,7 % para 20,7 %) de casos com alterações nos exames de seguimento, embora a presença de displasia nos limites cirúrgicos não seja preditivo de doença residual e/ou recorrência (87).

Há um grupo particular de pacientes constituído por mulheres com idade igual ou superior a 50 anos e excisão incompleta da lesão que possui um risco aumentado de recorrência da lesão de alto grau (90). Alonso encontrou margens positivas em 79,1 % dos casos de NIC II/III que apresentaram recorrência (88).

Cerca de 15 % das pacientes tratadas com CAF por lesão de alto grau apresentam persistência ou recorrência de sua lesão (89). Esses números podem variar bastante, chegando a 20,7 % e 25 % (86, 87).

Um importante benefício do tratamento das lesões intraepiteliais por CAF é a manutenção da fertilidade. A CAF está associada a um aumento da ruptura prematura das membranas e do trabalho de parto prematuro, mas não com outros desfechos adversos associados à gravidez (91). O tamanho da peça removida por CAF varia conforme o julgamento do médico no momento do procedimento, avaliando as características e o tamanho da lesão e a altura do colo do útero da paciente (92).

#### **2.9.2.2 Cirurgia de alta frequência fracionada (CAFFr)**

Uma técnica alternativa à CAF, denominada cirurgia de alta frequência fracionada CAFFr, foi proposta com o intuito de fornecer uma peça mais adequada

para o exame anatomopatológico (5). Essa técnica propõe a retirada do colo uterino em duas partes, lábio posterior e lábio anterior, e pode ser particularmente útil quando houver a necessidade de remover lesões maiores, situação que gera peças maiores com grande chance de fragmentação e prejuízo à avaliação das margens (93). Em comparação com a técnica convencional de CAF, este método alternativo apresentou menos necessidade de sutura hemostática e peças com menor altura, maior peso, maior área de ectocérvice amostrada e maior volume, além de não apresentar nenhum caso de fragmentação indesejada do espécime. Nas peças obtidas por CAFr, houve menor comprometimento do limite cirúrgico ectocervical e maior margem a esse nível. Adicionalmente, removeu mais estroma e mais glândulas do que a CAF convencional (93).

### **2.9.2.3 Cone a frio**

A conização a frio é o procedimento cirúrgico tradicional e padrão em relação ao qual os demais métodos de tratamento de lesão intraepitelial são avaliados (85). É geralmente feita em ambiente hospitalar, com a paciente sob anestesia geral, razões pelas quais pode apresentar um custo mais elevado.

Este procedimento está associado à significativa morbidade, principalmente hemorragia e estenose do canal cervical. O tamanho e a forma do colo uterino, além de diversos outros fatores como a paridade, localização e extensão da lesão vão influenciar na escolha do método terapêutico. A conização a frio está associada a efeitos adversos nas gestações subsequentes em alguns casos, provavelmente secundários ao encurtamento da cérvix. Embora os determinantes da competência

istmo-cervical permaneçam enigmáticos, o comprimento da cérvix provavelmente tem alguma implicação.

Além disso, colos uterinos excepcionalmente grandes ou pequenos ou os de difícil acesso por variações anatômicas, podem influenciar na decisão de submeter a paciente a tratamento ambulatorial ou com internação hospitalar (13, 85).

A conização a frio dá uma amostra adequada à avaliação histopatológica, inclusive para avaliação de margens (83), o que faz com que seja um método adequado ao tratamento de lesões intraepiteliais de alto grau, havendo cura da paciente em mais de 95 % dos casos. Apesar dos demais métodos excisionais desenvolvidos, associados à menor morbidade, a conização a frio tem indicação de ser usada quando a colposcopia é insatisfatória, quando a lesão se estende ao canal endocervical e não é totalmente visível, se não há concordância entre o citopatológico e a colposcopia e quando há suspeita de carcinoma invasor ou adenocarcinoma *in situ*. A não visualização completa da zona de transformação tem sido a indicação mais constante de conização a frio nos diferentes estudos (94). Em 90 % dos casos em que há uma ressecção completa da lesão, o limite cranial da zona de transformação está a 20 mm ou menos do orifício cervical externo. Embora haja relatos de que a altura dos cones ressecados a frio seja maior do que os ressecados por CAF (95), também há registros em que não se observou diferença significativa entre os dois métodos (96).

A conização a frio é o método que gera as peças mais adequadas para avaliação histológica, contudo, há relatos em que, apesar das margens estarem livres ao exame microscópico, foram identificadas alterações nos exames

citopatológico e colposcópico feitos no seguimento, tendo sido feita a indicação de histerectomia subsequente (96).

Em mulheres infectadas pelo HIV, a maioria das lesões intraepiteliais de alto grau está presente nas margens endocervicais ou sofre recorrência. A conização a frio, entretanto, foi associada a menor risco de persistência ou recorrência do que a CAF(97). Pacientes que apresentam positividade para DNA-HPV nos exames de seguimento pós-conização têm um risco consideravelmente mais alto de terem recorrência da lesão intraepitelial, assim como mulheres acima dos cinquenta anos (98). O tratamento das NIC II/III em mulheres HIV positivas, não deve gerar expectativas de cura e o foco deve ser direcionado para a prevenção do câncer até que haja terapias mais adequadas a essa população, pois é nessa população, principalmente quando ocorre envolvimento glandular, que aparecem os maiores índices de recorrência (97, 99). As lesões em mulheres HIV positivas e na menopausa, em cinco anos de seguimento, estabilizaram-se em 40,5 % dos casos, regrediram em 35,7 % e progrediram em 23,8 % (98).

#### **2.9.2.4 Histerectomia**

A histerectomia não é considerada como primeira opção para lesões intraepiteliais, mas aparece como alternativa quando se identificam lesões invasoras e mesmo em casos de NIC II/III com margens comprometidas (24, 100).

Diferentes variações da histerectomia têm sido feitas, com retirada conjunta ou alternada da parede vaginal, linfonodos pélvicos, dissecação de ureteres e retirada

da parte da bexiga ou ureter, conforme grau de invasão e estadiamento da neoplasia (74, 101).

## **2.10 Complicações**

Teoricamente os tratamentos de lesão intraepitelial cervical através da CAF, cone a frio e crioterapia, podem comprometer a fertilidade através de quatro mecanismos: estenose cervical, diminuição do muco cervical, incompetência ístmico-cervical e fibrose tubária em estágios pós-infecciosos. Além desses, sangramento é o evento não desejável mais frequente imediatamente após a excisão (102).

O método, a relação temporal entre o procedimento e a gestação e a idade gestacional à época do procedimento interferem na incidência dos eventos adversos (79).

A conização a frio e CAF mostraram ser equivalentes quanto à capacidade de ressecção completa de lesões pré-invasivas e microinvasoras. Em mulheres submetidas a um segundo procedimento cirúrgico, as taxas de doença residual e comprometimento ou não de margens cirúrgicas foram similares nos dois métodos (85).

### **2.10.1 Obstétricas**

Nos últimos anos, um grande número de estudos tem tentado determinar quais os efeitos da ressecção do colo por procedimentos eletrocirúrgicos (CAF) nas gestações subsequentes. As principais complicações identificadas foram parto

premature e baixo peso ao nascer (peso inferior a 2500 g). Um risco aumentado de até duas vezes de parto prematuro em mulheres submetidas à CAF em relação a mulheres não tratadas foi identificado (103).

Em uma análise de 25.827 mulheres submetidas a tratamento por lesão intraepitelial, houve 8210 gestações únicas após o tratamento, nas quais houve maior incidência de parto prematuro, baixo peso ao nascer e morte perinatal, independentemente do método usado (104). Mulheres que tinham se submetido à CAF apresentaram 81 % de risco maior de parto prematuro e 60 % a mais de risco de baixo peso ao nascer (menor do que 2500 g), sem aumento na taxa de cesariana, indução de parto ou admissão do bebê em unidades de tratamento intensivo (105).

Uma conização, independente do método, aumenta em 2,8 vezes o risco de morte perinatal, 4,9 vezes o risco de prematuridade extrema e 10 vezes o risco de parto prematuro (106).

Em trabalhos de revisão, foram identificados 27 estudos relacionando as técnicas de conização com as complicações. A conização a frio foi significativamente associada a trabalhos de parto prematuro, com um risco relativo de 2,59, baixo peso ao nascer, com um risco relativo de 2,53 e realização de cesariana, com risco de 3,17 (107).

Em relação à CAF, também houve associação positiva com trabalho de parto prematuro, baixo peso ao nascer e ruptura prematura de membranas, com riscos relativos de 1,7, 1,82 e 2,69, respectivamente. Neste estudo não houve aumento de risco de qualquer complicação associada à ablação com laser (107).



As complicações podem se seguir a conizações diagnósticas e terapêuticas. Se houver necessidade de intervenção durante a gravidez, deve-se evitar o primeiro trimestre, pois procedimentos nesse período foram associados a abortos por ruptura prematura de membranas. No pós-operatório tardio, houve abortos, trabalhos de parto prematuro e uma morte neonatal. Dos 47 casos de gestantes submetidas a conização com laser, houve dois casos com sangramento superior a 500 mL, 29 com margens comprometidas e 2 possuíam carcinoma invasor, sendo que 13 mulheres desses dois grupos necessitaram se submeter a tratamento complementar pós-parto (108).

A estenose que ocorre como consequência da conização por CAF o faz em uma frequência de 1,3 a 5,2 % e se caracteriza por uma gama de deformidades e cicatrizes do colo, causando desde uma impressão subjetiva de estreitamento até a completa obliteração, levando à infertilidade por impedir o esperma de acessar os órgãos mais superiores do trato genital (102, 109). Quando a conização é a frio, percentuais maiores são descritos, diretamente relacionados à altura do cone (95).

### **2.10.2 Ginecológicas**

Diversos tipos de complicações têm sido atribuídos às diferentes técnicas de ressecção do colo uterino. Existem aquelas comuns, inerentes às técnicas, e as esporádicas, mais dependentes das condições da paciente. Entre as comuns, encontramos a estenose e o sangramento (96, 110). O sangramento tem sido descrito como mais abundante com a técnica de conização a frio em relação à CAF, com volumes médios de 79,1 cm<sup>3</sup> *versus* 3,3 cm<sup>3</sup> (96, 110).

O termo estenose tem sido utilizado para descrever uma variedade de alterações cicatriciais do colo uterino, variando desde a impressão de estreitamento do canal até a completa obliteração do mesmo.

A frequência de estenose cervical após a CAF varia de 1,3 a 5,2 %. As consequências clínicas da estenose incluem obstrução do fluxo menstrual resultando em amenorreia ou dismenorreia, criação de condições de colposcopia inadequada no seguimento das pacientes e alteração na fertilidade, devido a impossibilidade de o esperma atingir as porções superiores do trato genital inferior (102). O risco de estenose aumenta se a paciente for submetida a mais de um procedimento e é diretamente proporcional ao volume de tecido removido, razão pela qual na conização a frio e CAFFr podem ocorrer mais do que na CAF (5). Foi feito trabalho de comparação das taxas de complicações após CAF e conização a frio, tendo-se observado 4,7 % no grupo submetido à CAF e 20,9 % no grupo do cone a frio. As complicações identificadas foram hemorragia (2,3 % versus 16,3 %) e infecção, identificada apenas no grupo do cone a frio (96).

Complicações mais raras, como abscesso hepático, derrame pleural infeccioso e pneumonia ocorreram tardiamente em uma paciente submetida à conização, necessitando internação hospitalar, antibioticoterapia intravenosa e drenagem pleural. No laudo anatomopatológico da peça de conização havia a descrição de microabscessos, os quais, posteriormente, mostraram ter etiologia associada ao *Fusobacterium necrophorum*, que foi o micro-organismo identificado nos focos infecciosos sistêmicos (111).

O tempo do procedimento, embora não seja uma complicação, pode ter associação positiva com o risco de complicações e é significativamente maior nas conizações a frio em relação à CAF (96, 110).

### **2.11 Limites cirúrgicos**

O objetivo da terapia cirúrgica para o câncer é obter a cura oncológica. Uma cirurgia curativa pressupõe que o tumor é confinado ao órgão de origem, ou ao órgão e sua cadeia linfonodal regional. Em qualquer uma das situações, a excisão completa da lesão é determinante no sucesso da terapêutica, ou seja, ressecção com margens livres. O conceito de limite cirúrgico livre envolve a ausência de células neoplásicas no limite de ressecção cirúrgico da peça (112). Margem cirúrgica é a distância entre o tumor e o limite cirúrgico. Em diversos tipos de órgãos e neoplasias esses critérios já estão bem estabelecidos. A importância da determinação da menor margem de segurança aumenta na medida em que as cirurgias vão se tornando cada vez mais conservadoras. A pele é sítio de uma gama de diferentes neoplasias, entre as quais estão o carcinoma basocelular e o melanoma. O carcinoma basocelular ocorre preferencialmente em áreas expostas à luz e, embora não possua alto poder de metástases, possui uma agressividade local. Uma cirurgia curativa de carcinoma basocelular deve incluir uma margem de 4 mm de tecido clinicamente normal em torno da lesão (113, 114). A cirurgia oncológica para melanoma apresenta recomendações de margens cirúrgicas diretamente proporcionais à espessura da neoplasia (índice de Breslow). Para tumores *in situ* a menor margem de segurança é 5 mm, para tumores de até 2,0 mm de espessura a

margem é de 10 mm e para tumores com mais de 2,0 mm a margem recomendada é de 20 mm (115).

A mama é, provavelmente, o órgão em que mais se estudam as margens. O estado das margens está diretamente ligado ao risco de recorrência e sobrevida. A menor margem de segurança é ainda controversa. Alguns autores referem como 1,0 mm, outros 2,0 mm (112, 116) e outros ainda como 5,0 mm, independentemente de o carcinoma ser intraductal ou infiltrante (117). Outras recomendações de margens existem para carcinomas epidermóides como os de boca, língua e esôfago. Na cavidade oral 10,0 a 15,0 mm de tecido normal em torno do tumor (118), na língua 5,0 mm (119) e no esôfago mais de 1,0 mm de margem circunferencial (120).

Nos casos de adenocarcinoma gástrico, em que é feita gastrectomia total ou parcial distal, a margem no duodeno deve ser de 10,0 a 20,0 mm (121), mesmo valor recomendado para os tumores colônicos, embora distâncias menores não estejam associadas a um pior prognóstico (122-124). Para as metástases hepáticas a distância ao limite cirúrgico deverá ser de pelo menos 10,0 mm (125).

Em relação às neoplasias do trato genital feminino, existem dados controversos. Para neoplasias de vulva, há recomendações de margens de 20,0 a 30,0 mm tanto para melanoma quanto para carcinoma epidermoide (126, 127), entretanto uma distância de 8,0 mm era bem aceita como de segurança para carcinoma epidermoide. Em recente publicação, um grupo de Hamburgo, Alemanha, não encontrou diferenças de sobrevida ou recorrência, independentemente das margens, incluindo distâncias de menos de 3,0 mm (127).

Nas lesões intraepiteliais do colo uterino, ressecadas por diversas técnicas de conização, o principal objetivo é a ressecção completa da lesão, pois a presença de neoplasia junto aos limites cirúrgicos é reconhecida como uma falha do tratamento e aumenta a necessidade de reintervenção na paciente (128, 129). A presença de epitélio atípico a menos de 0,5 mm do limite cirúrgico indica margem comprometida (85). A frequência de margens comprometidas após conização, na literatura, varia de 7,2 a 43,5 % (100).

Variáveis, também, são os relatos de recorrência e/ou persistência da lesão conforme o estado das margens. A literatura apresenta percentuais de recorrência e/ou persistência entre 16 e 84 % quando havia lesão no limite endocervical do cone e entre 5 e 16,5 % quando as margens estavam livres (5). Essa recorrência e/ou persistência após excisão completa podem ser devidas a doença multifocal, inadequado exame da peça de conização ou recorrência de fato devido à exposição ao HPV (130). Além das margens comprometidas, especialmente as endocervicais, os demais fatores preditores de recorrência da doença após a conização são a positividade do DNA-HPV 16 pré-cirúrgica e, principalmente, até o 6º mês de seguimento. É importante ressaltar que existem muitas dúvidas sobre a recorrência ou recidiva pós-cone e a real importância do estado das margens, pois tanto existem mulheres que apresentavam margens livres e tiveram reaparecimento da doença, quanto mulheres que tinham margens comprometidas e não apresentaram doença no acompanhamento, provavelmente devido ao processo inflamatório que se segue à intervenção (128).

### **3 Objetivos**

Avaliar a relação entre a altura, em milímetros, do espécime de conização de colo uterino a frio e a frequência de margens endocervicais comprometidas por NIC II/III.

Comparar a medida da extensão superficial do tumor com a ocorrência de margens endocervicais livres e comprometidas.

Avaliar se a idade, a paridade e o estado menopausal têm relação com a altura do cone, o tamanho do tumor ou a ocorrência de margens endocervicais comprometidas.

Avaliar se há relação entre a satisfatoriedade da colposcopia e os casos com margens endocervicais livres e comprometidas.

#### 4 Referências bibliográficas

1. Raven RW. The Theory and Practice of Oncology - Historical evolution and present principles. Carnforth, Lancs, UK and Park Ridge, N.J., USA: Parthenon Publishers; 1990.
2. Gasparini R, Panatto D. Cervical cancer: From Hippocrates through Rigoni-Stern to zur Hausen. *Vaccine*. 2009;27:A4-A5.
3. The History of Cancer. American Cancer Society; 2011 [updated 2011 09/05/2011; cited 30/05/2011]; Available from: <http://www.cancer.org/Cancer/CancerBasics/TheHistoryofCancer/index>.
4. Othman NH. Cancer of the cervix – from bleak past to bright future; a review, with an emphasis on cancer of the cervix in Malaysia. *Malaysian Journal of Medical Sciences*. 2002;9(2):13-26.
5. Rivoire WA. Cirurgia de alta frequência fracionada nas lesões de alto grau: uma proposta [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
6. Aran F. Leçons cliniques sur les maladies de l'utérus et de ses annexes. Paris: Labé, Editeur, Libraire de la Faculté de Médecine; 1860.
7. Metz SA. Colposcopy - History of the Procedure. *Medscape*; 2008 [updated 2008 12/08/ 2008; cited 2011 05/29/2011]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/265097-overview>.
8. Halioua B. The participation of Hans Hinselmann in medical experiments at Auschwitz. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14(1):1-4.

9. Thoms H. Diagnosis of uterine cancer by the vaginal smear. *Yale J Biol Med.* 1943;15(6):1.
10. Traut HF, Papanicolaou GN. Cancer of the Uterus: The Vaginal Smear in Its Diagnosis. *Cal West Med.* 1943;59(2):121-2.
11. Papanicolaou GN. The cell smear method of diagnosing cancer. *Am J Public Health Nations Health.* 1948;38(2):202-5.
12. Naib ZM. Pap Test. In: Walker H, Hall W, Hurst J, editors. *Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations.* 3 ed. Boston: Butterworths; 1990.
13. ASCCP. Practice Management - Cervix. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; 2011 [updated 2011 05/20/2011; cited 06/06/2011]; Available from:  
<http://www.asccp.org/PracticeManagement/Cervix/AnatomyoftheUterineCervix/tabid/7502/Default.aspx>.
14. Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract.* 5th ed.: Springer; 2002.
15. Baracat EC. Departamento de Morfologia - Ensino virtual. São Paulo: Unifesp; 2011 [updated 2011 18/05/2011; cited 2011 06/06/2011]; Available from:  
<http://www.unifesp.br/dmorfo/histologia/ensino/colo/index.html>.
16. McIntyre P. Finding the viral link: the story of Harald zur Hausen. *Cancer World.* 2005;7:32-7.
17. Champion MJ GM, Kazamel TIG. Clinical manifestations and natural history of genital human papillomavirus infections. *Obstet Gynecol Clin NA.* 1996;23(4):783-809.
18. Hammes LSNP, Mattos J. Reconhecimento pela descoberta do papilomavírus humano (HPV). *Revista do HCPA.* 2008;28(3):202-4.



19. Human Papillomaviruses and Cancer. National Cancer Institute; 2011 [updated 2011 12/12/2010; cited 06/06/2011]; Available from: <http://www.cancer.gov/cancertopics/factsheet/Risk/HPV>.
20. Chen Z, Schiffman M, Herrero R, Desalle R, Anastos K, Segondy M, et al. Evolution and Taxonomic Classification of Human Papillomavirus 16 (HPV16)-Related Variant Genomes: HPV31, HPV33, HPV35, HPV52, HPV58 and HPV67. *Plos One*. 2011;6(5):20183.
21. Ault KA. Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections in the female genital tract. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2006;2006:40470.
22. Reid R. The management of genital condylomas, intraepithelial neoplasia and vulvodynia. *Obstet Gynecol Clin NA*. 1996;23(4):917-91.
23. Rosa MTMd. Freqüência de papilomavírus humanos oncogênicos tipos 16 e 18 e sua associação com fatores de risco e lesões do colo uterino em uma população de mulheres de Porto Alegre [Dissertação de Mestrado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2005.
24. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(4):346-55.
25. Faridi R, Zahra A, Khan K, Idrees M. Oncogenic potential of Human Papillomavirus (HPV) and its relation with cervical cancer. *Virology*. 2011;8(1):269.
26. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*. 1999;189(1):12-9.
27. Carcopino X, Henry M, Olive D, Boubli L, Tamalet C. Détection et quantification des infections génitales à papillomavirus humains : conséquences virologiques, épidémiologiques et cliniques. *Médecine et Maladies Infectieuses*. 2011;41(2):68-79.

28. Lima CA, Palmeira JAV, Cipolotti R. Fatores associados ao câncer do colo uterino em Propriá, Sergipe, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2006;22:2151-6.
29. Wright Jr T, Sun X. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women. *Obstet Gynecol Clin North America*. 1996;23(4):861-93.
30. Corrêa CMM, Victor Hugo; Del Castillo, Dora Mendez; Carvalho, Nara de Oliveira. Coinfecção HIV-HPV: prevalência e multiplicidade de genótipos do HPV no colo uterino. *Femina*. 2009;37(6):319-23.
31. Levi JEF, Maria C. S; Canto, Cynthia L. M; Carretiero, Nadily; Matsubara, Regina; Linhares, Iara; Dores, Gérson B. das; Castelo, Adauto; Segurado, Aluisio; Uip, David E; Eluf Neto, José. Human papillomavirus prevalence, viral load and cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Braz J Infect Dis*. 2002;6(3):129-35.
32. Chalermchockcharoenkit A, Chayachinda C, Thamkhantho M, Komoltri C. Prevalence and cumulative incidence of abnormal cervical cytology among HIV-infected Thai women: a 5.5-year retrospective cohort study. *BMC Infect Dis*. 2011;11:8.
33. Karimi Zarchi M, Akhavan A, Gholami H, Dehghani A, Naghshi M, Mohseni F. Evaluation of cervical cancer risk-factors in women referred to Yazd-Iran hospitals from 2002 to 2009. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(2):537-8.
34. Yabroff KR, Lawrence WF, King JC, Mangan P, Washington KS, Yi B, et al. Mortality: What Are the Roles of Risk Factor Prevalence, Screening, and Use of Recommended Treatment? *The Journal of Rural Health*. 2005;21(2):149-57.
35. International Collaboration of Epidemiological Studies of Cervical C. Cervical carcinoma and reproductive factors: Collaborative reanalysis of individual data on 16,563 women with cervical carcinoma and 33,542 women without cervical carcinoma from 25 epidemiological studies. *International Journal of Cancer*. 2006;119(5):1108-24.
36. Neto AA. Aspectos epidemiológicos do câncer cervical. *Rev Saude Publ*. 1991;25(4):326-33.

37. Minkoff H, Feldman JG, Strickler HD, Watts DH, Bacon MC, Levine A, et al. Relationship between Smoking and Human Papillomavirus Infections in HIV-Infected and -Uninfected Women. *Journal of Infectious Diseases*. 2004;189(10):1821-8.
38. Arcavi L, Benowitz NL. Cigarette Smoking and Infection. *Arch Intern Med*. 2004;164(20):2206-16.
39. Franco EL, Spence AR. Commentary: Smoking and human papillomavirus infection: the pursuit of credibility for an epidemiologic association. *International Journal of Epidemiology*. 2008;37(3):547-8.
40. Baluz K TdCM, Rosas G. O papel do ácido fólico na prevenção e na terapêutica oncológica: revisão. *Revista Brasileira de Cancerologia*. 2002;48(4):597-607.
41. Abike F, Engin AB, Dunder I, Tapisiz OL, Aslan C, Kutluay L. Human papilloma virus persistence and neopterin, folate and homocysteine levels in cervical dysplasias. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(1):209-14.
42. Igansi CN. Associação entre polimorfismos de genes do sistema imunológico (IL-10, TNF-alfa) e infecção pelo HPV nos diferentes graus de lesões cervicais [Tese de Doutorado]. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2009.
43. Anastos K, Hoover DR, Burk RD, Cajigas A, Shi Q, Singh DK, et al. Risk factors for cervical precancer and cancer in HIV-infected, HPV-positive Rwandan women. *Plos One*. 2010;5(10):e13525.
44. de Andrade AC, Luz PM, Velasque L, Veloso VG, Moreira RI, Russomano F, et al. Factors associated with colposcopy-histopathology confirmed cervical intraepithelial neoplasia among HIV-infected women from Rio de Janeiro, Brazil. *Plos One*. 2011;6(3):18297.
45. Alves DB, Tozetti IA, Gatto FA, Cassandri F, Ferreira AM, Carlos Eurico Dos Santos F, et al. [CD4 and CD8 T lymphocytes and NK cells in the stroma of the uterine cervix of women infected with human papillomavirus]. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2010;43(4):425-9.

46. Ovestad IT, Gudlaugsson E, Skaland I, Malpica A, Munk AC, Janssen EA, et al. The impact of epithelial biomarkers, local immune response and human papillomavirus genotype in the regression of cervical intraepithelial neoplasia grades 2-3. *J Clin Pathol.* 2011;64(4):303-7.
47. Smeets SJ, van der Plas M, Schaaij-Visser TBM, van Veen EAM, van Meerloo J, Braakhuis BJM, et al. Immortalization of oral keratinocytes by functional inactivation of the p53 and pRb pathways. *International Journal of Cancer.* 2011;128(7):1596-605.
48. Xu M, Katzenellenbogen RA, Grandori C, Galloway DA. NFX1 plays a role in human papillomavirus type 16 E6 activation of NFkappaB activity. *J Virol.* 2010;84(21):11461-9.
49. Petrenko AA, Korolenkova LI, Skvortsov DA, Fedorova MD, Skoblov MU, Baranova AV, et al. Cervical intraepithelial neoplasia: Telomerase activity and splice pattern of hTERT mRNA. *Biochimie.* 2010;92(12):1827-31.
50. Calil LN, Igansi CN, Meurer L, Edelweiss MIA, Bozzetti MC. Chlamydia trachomatis and human papillomavirus coinfection: association with p16INK4a and Ki67 expression in biopsies of patients with pre-neoplastic and neoplastic lesions. *Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2011;15:126-31.
51. Lof-Ohlin ZM, Sorbe B, Wingren S, Nilsson TK. Hypermethylation of promoter regions of the APC1A and p16INK4a genes in relation to prognosis and tumor characteristics in cervical cancer patients. *Int J Oncol.* 2011.
52. Eleuterio Junior J, Giraldo PC, Cavalcante DI, Goncalves AK, Eleuterio RM. [Association between high risk HPV viral load, p16ink4a expression and intra-epithelial cervical lesions]. *Rev Assoc Med Bras.* 2007;53(6):530-4.
53. da Fonseca AJ, Ferreira LP, Dalla-Benetta AC, Roldan CN, Ferreira ML. [Epidemiology and economic impact of cervical cancer in Roraima, a Northern state of Brazil: the public health system perspective]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2010;32(8):386-92.

54. INCA. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministerio da Saúde, disponível em <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010/estimativa20091201.pdf>; 2009.
55. Moraes MF. Incidência e mortalidade por câncer no Brasil. *Revista Brasileira de Cancerologia* [Editorial]. 1997;43(9).
56. Howlander N NA, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda: National Cancer Institute; 2010 [updated 2010; cited 2011 23/06/2011]; Available from.
57. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*. 2011;61(2):69-90.
58. Clifford GM, Gallus S, Herrero R, Muñoz N, Snijders PJF, Vaccarella S, et al. Worldwide distribution of human papillomavirus types in cytologically normal women in the International Agency for Research on Cancer HPV prevalence surveys: a pooled analysis. *The Lancet*. 2005;366(9490):991-8.
59. Chong PP, Asyikin N, Rusinahayati M, Halimatun S, Rozita R, Ng CK, et al. High prevalence of human papillomavirus DNA detected in cervical swabs from women in southern Selangor, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(6):1645-51.
60. Andall-Brereton GM, Hosein F, Salas RA, Mohammed W, Monteil MA, Goleski V, et al. Human papillomavirus genotypes and their prevalence in a cohort of women in Trinidad. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;29(4):220-6.
61. Bosoteanu M, Bosoteanu C, Deacu M, Aschie M. The importance of monitoring protocols in cervical carcinoma screening. *Rom J Morphol Embryol*. 2011;52(1 Suppl):297-302.
62. Solomon D DD, Kurman R, et al. Results of Cervical Cytology The 2001 Bethesda System: Terminology for Reporting. *JAMA*. 2002;287(16):2114-9.

63. Crothers BADO. The Bethesda System 2001: Update on Terminology and Application. *Clinical Obstetrics & Gynecology*. 2005;48(1):98-107.
64. Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol*. 1993;12(2):186-92.
65. Walker P, Dexeus S, De Palo G, Barrasso R, Campion M, Girardi F, et al. International terminology of colposcopy: an updated report from the international federation for cervical pathology and colposcopy. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;101(1):175-7.
66. Tuon F, Bittencourt FB, Panichi MS, Pinto MA, Piazzetta Á. Avaliação da sensibilidade e especificidade dos exames citopatológico e colposcópico em relação ao exame histológico na identificação de lesões intra-epiteliais cervicais. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2002;48:140-4.
67. Oliveira ZFR. Comparação do desempenho entre a citopatologia-colposcopia e os achados da histopatologia nas lesões do colo uterino. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2008;30(9):480.
68. Petry KU. Management options for cervical intraepithelial neoplasia. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. In Press, Corrected Proof.
69. Bornstein J. A proposal for the 2011 IFCCPC Nomenclature. I.F.C.P.C.; 2011 [updated 2011; cited 2011 08/06/2011]; Available from: [http://www.ifcpc.org/IFCCPC\\_Nomenclature\\_Discussion/index.asp](http://www.ifcpc.org/IFCCPC_Nomenclature_Discussion/index.asp).
70. Kumar V AA, Fausto N, Aster JC. *Roobins & Cotran Bases Patológicas das Doenças*. 8<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2010.
71. Cibas ES DB. *Cytology: diagnostic principles and clinical correlates*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009.
72. Khuakoonratt N, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Khunnarong J, Pataradule K, Thavaramara T, et al. Prevalence of high grade squamous intraepithelial lesion (HSIL) and invasive cervical cancer in patients with low grade squamous

intraepithelial lesion (LSIL) at cervical pap smear. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008;9(2):253-7.

73. Rama C, Roteli-Martins C, Derchain S, Longatto-Filho A, Gontijo R, Sarian L, et al. Rastreamento anterior para câncer de colo uterino em mulheres com alterações citológicas ou histológicas. *Revista de Saúde Pública.* 2008;42:411-9.

74. Reis Rd. Carcinoma adenoescamoso versus adenocarcinoma de colo uterino estágio inicial em pacientes submetidas à histerectomia radical : uma análise prognóstica Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2007.

75. International Agency for Research on Cancer. World Health Organization; 2011 [updated 2011; cited 09/06/2011]; Available from: <http://screening.iarc.fr/atlascyto.php>.

76. Bean SM, Kurtycz DFI, Colgan TJ. Recent developments in defining microinvasive and early invasive carcinoma of the uterine cervix. *Journal of Lower Genital Tract Disease.* 2011;15(2):146-57.

77. Nygard M. Screening for cervical cancer: When theory meets reality. *BMC Cancer.* 2011;11(1):240.

78. Zhang YZ, Ma JF, Zhao FH, Xiang XE, Ma ZH, Shi YT, et al. [Three-year follow-up results of visual inspection with acetic acid/Lugol's iodine (VIA/VILI) used as an alternative screening method for cervical cancer in rural areas]. *Chin J Cancer.* 2010;29(1):4-8.

79. Cox JT. Management of cervical intraepithelial neoplasia. *The Lancet.* 1999;353(9156):857-9.

80. Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology.* 2006;101(1):143-6.

81. Ghaemmaghami F, Karimi Zarchi M, Mousavi A, Mohammad ZA, Fallahi A. Results of cervical cone excision biopsy in iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2008;9(1):45-7.

82. Veiga FR, Russomano FB, Camargo MJ, Monteiro AC, Tristao A, Silva GV. Prevalence of high-grade squamous intraepithelial lesions and cervical cancer among patients with unsatisfactory colposcopic examination, without visible lesion. *Sao Paulo Med J.* 2009;127(5):266-9.
83. Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A Randomized Prospective Study Comparing Three Techniques of Conization: Cold Knife, Laser, and LEEP. *Gynecologic Oncology.* 1994;54(2):175-9.
84. Mayeaux EJ, Jr., Harper MB. Loop electrosurgical excisional procedure. *J Fam Pract.* 1993;36(2):214-9.
85. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1999;180(2):276-82.
86. Kim YT, Kim JW, Kim DK, Song CH. Loop diathermy and cold-knife conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a comparative study. *J Korean Med Sci.* 1995;10(4):281-6.
87. Treacy A, Devaney D, Mulligan NJ, Boyd W, O'Keane JC. Can a more detailed evaluation of excision margins refine cytologic follow-up of women post-LLETZ for high-grade dysplasia? *Int J Gynecol Pathol.* 2010;29(5):479-82.
88. Alonso I, Torné A, Puig-Tintoré LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecologic Oncology.* 2006;103(2):631-6.
89. Cardoza-Favarato G, Fadare O. High-grade squamous intraepithelial lesion (CIN 2 and 3) excised with negative margins by loop electrosurgical excision procedure: the significance of CIN 1 at the margins of excision. *Human Pathology.* 2007;38(5):781-6.
90. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG.* 2001;108(10):1025-30.



91. Lindeque BG. Management of cervical premalignant lesions. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005;19(4):545-61.
92. Sarian LOZ, Derchain SFM, Pitta DdR, Morais SS, Rabelo-Santos SH. Factors associated with HPV persistence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia with large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Journal of Clinical Virology.* 2004;31(4):270-4.
93. Rivoire WA, Monego HI, Dos Reis R, Binda MA, Magno V, Tavares EB, et al. Comparison of loop electrosurgical conization with one or two passes in high-grade cervical intraepithelial neoplasias. *Gynecol Obstet Invest.* 2009;67(4):228-35.
94. Fatemeh Ghaemmaghami MKZ, Azamsadat Mousavi,, Zeinab Ale Mohammad AF. Results of Cervical Cone Excision Biopsy in Iran. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* 2008;9(1):45-7.
95. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, cols. *Rotinas em Ginecologia.* 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
96. Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning EAD. A Comparison between Loop Diathermy Conization and Cold-Knife Conization for Management of Cervical Dysplasia Associated with Unsatisfactory Colposcopy. *Gynecologic Oncology.* 1993;50(1):84-8.
97. Reimers LL, Sotardi S, Daniel D, Chiu LG, Van Arsdale A, Wieland DL, et al. Outcomes after an excisional procedure for cervical intraepithelial neoplasia in HIV-infected women. *Gynecol Oncol.* 2010;119(1):92-7.
98. Ceccaldi PF, Ferreira C, Coussy F, Mechler C, Meier F, Crenn-Hebert C, et al. Dysplasies cervicales chez les patientes ménopausées infectées par le VIH. *Journal de Gynecologie Obstetrique et Biologie de la Reproduction.* 2010;39(6):466-70.
99. Lodi CT, Michelin MA, Lima MI, Teixeira NC, Adad SJ, Murta EF, et al. Factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization in HIV-infected and noninfected women. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(1):191-7.

100. Narducci F, Occelli B, Boman F, Vinatier D, Leroy JL. Positive margins after conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol*. 2000;76(3):311-4.
101. Kantathavorn N, Phongnarisorn C, Srisomboon J, Suprasert P, Siriaunkgul S, Khunamornpong S, et al. Northern Thai women with high grade squamous intraepithelial lesion on cervical cytology have high prevalence of underlying invasive carcinoma. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2006;7(3):477-9.
102. Suh-Burgmann EJ, Whall-Strojwas D, Chang Y, Hundley D, Goodman A. Risk factors for cervical stenosis after loop electrocautery excision procedure. *Obstetrics & Gynecology*. 2000;96(5):657-60.
103. Nohr B, Tabor A, Frederiksen K, Kjaer SK. Loop Electrosurgical Excision of the Cervix and the Subsequent Risk of Preterm Delivery. *Acta Obstet Gynecol*. 2007;86:596-603.
104. Andia D, Mozo de Rosales F, Villasante A, Rivero B, Diez J, Perez C. Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112(3):225-8.
105. Crane JMG. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2003;102(5):1058-62.
106. Ortoft G, Henriksen T, Hansen E, Petersen L. After conisation of the cervix, the perinatal mortality as a result of preterm delivery increases in subsequent pregnancy. *BJOG*. 2010;117(3):258-67.
107. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2006;367(9509):489-98.
108. Seki N, Kodama J, Kusumoto T, Nakamura K, Hongo A, Hiramatsu Y. Complications and obstetric outcomes after laser conization during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2010;31(4):399-401.

109. Baldauf J-J, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;88(6):933-8.
110. Janthanaphan M, Wootipoom V, Tangsinmunkong K, Liabsuetrakul T. Comparison of success rate and complications of contour-loop excision of the transformation zone (C-LETZ) with cold knife conization (CKC) in high grade lesion (HGL) from colposcopic impression. *J Med Assoc Thai*. 2009;92(12):1573-9.
111. Treszezamsky AD, Molina Boero MF, Mehta I. Cervical conization complicated by sepsis with lung and liver abscesses. *J Low Genit Tract Dis*. 2010;14(2):130-3.
112. Kennedy S, Geradts J, Bydlon T, Brown JQ, Gallagher J, Junker M, et al. Optical breast cancer margin assessment: an observational study of the effects of tissue heterogeneity on optical contrast. *Breast Cancer Research*. 2010;12(6):R91.
113. Asif M, Mamoon N, Ali Z, Akhtar F. Epidemiological and excision margin status of Basal cell carcinoma--three years Armed Forces Institute of Pathology experience in Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11(5):1421-3.
114. Jankovic I, Kovacevic P, Visnjic M, Jankovic D, Binic I, Jankovic A. Does incomplete excision of basal cell carcinoma of the eyelid mean tumor recurrence? *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2010;85:872-7.
115. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20(6):22-9.
116. Krekel NM, Zonderhuis BM, Schreurs HW, Cardozo AM, Rijna H, van der Veen H, et al. Ultrasound-guided breast-sparing surgery to improve cosmetic outcomes and quality of life. A prospective multicentre randomised controlled clinical trial comparing ultrasound-guided surgery to traditional palpation-guided surgery (COBALT trial). *BMC Surg*. 2011;11:8.
117. Dillon MF, Hill AD, Quinn CM, McDermott EW, O'Higgins N. A pathologic assessment of adequate margin status in breast-conserving therapy. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(3):333-9.

118. Ow TJ, Myers JN. Current management of advanced resectable oral cavity squamous cell carcinoma. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2011;4(1):1-10.
119. Kokemuller H, Rana M, Rublack J, Eckardt A, Tavassol F, Schumann P, et al. The Hannover experience: Surgical treatment of tongue cancer - A clinical retrospective evaluation over a 30 years period. *Head Neck Oncol*. 2011;3(1):27.
120. Pultrum BB, Honing J, Smit JK, van Dullemen HM, van Dam GM, Groen H, et al. A critical appraisal of circumferential resection margins in esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(3):812-20.
121. Namikawa T, Hanazaki K. Clinicopathological features of early gastric cancer with duodenal invasion. *World J Gastroenterol*. 2009;15(19):2309-13.
122. Leo E, Belli F, Miceli R, Mariani L, Gallino G, Battaglia L, et al. Distal clearance margin of 1 cm or less: a safe distance in lower rectum cancer surgery. *Int J Colorectal Dis*. 2009;24(3):317-22.
123. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, Saltz L, Paty P, Wong D, et al. Adequacy of 1-cm distal margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined-modality therapy. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(1):80-5.
124. Rutkowski A, Bujko K, Nowacki M, Chmielik E, Nasierowska-Guttmejer A, Wojnar A. Distal Bowel Surgical Margin Shorter than 1 cm After Preoperative Radiation for Rectal Cancer: Is It Safe? *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(11):3124-31.
125. Elias D, Bonnet S, Honoré C, Kohneh-Shahri N, Tomasic G, Lassau N, et al. Comparison Between the Minimum Margin Defined on Preoperative Imaging and the Final Surgical Margin After Hepatectomy for Cancer: How to Manage It? *Annals of Surgical Oncology*. 2008;15(3):777-81.
126. Baiocchi G, Duprat JP, Neves RI, Fukazawa EM, Landman G, Guimaraes GC, et al. Vulvar melanoma: report on eleven cases and review of the literature. *São Paulo Med J*. 2010;128(1):38-41.

127. Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, Hager M, Jaenicke F, Giesecking F, et al. Prognostic Value of Pathological Resection Margin Distance in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Annals of Surgical Oncology*. 2011:1-8.
128. Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soule-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(11):1073-9.
129. Hulman G, Pickles CJ, Gie CA, Dowling FM, Stocks PJ, Dixon R. Frequency of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of the transformation zone. *J Clin Pathol*. 1998;51(5):375-7.
130. Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gynecol Oncol*. 1997;67(1):34-8.

## **5 Artigo em português**

**Altura mínima de conização para tratar lesões intraepiteliais escamosas de alto grau e obter margens livres**

Lúcia Maria Kliemann<sup>1,2,3</sup>, Meiri Silva<sup>4</sup>, Marília Reinheimer<sup>4</sup>, Ricardo dos Reis<sup>1,4,5</sup>, Edison Capp<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup>Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>3</sup>Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>4</sup>Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>5</sup>Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Correspondência para:

Prof. Dr. Lúcia Maria Kliemann

Serviço de Patologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/subsolo

CEP: 90 035-903 - Porto Alegre, RS Brasil

FAX: 0055 51 33598313 - e-mail: [lucia.famed@gmail.com](mailto:lucia.famed@gmail.com)

## RESUMO

**Introdução:** o câncer de colo uterino é uma das neoplasias malignas mais frequentes do trato genital feminino e, em estágios iniciais, uma condição curável. A altura do espécime de conização é diretamente proporcional à incidência de margens endocervicais livres e ao risco de complicações, como estenose e trabalho de parto prematuro. **Objetivos:** avaliar a relação entre a altura do espécime de conização a frio de colo uterino, a extensão da neoplasia intraepitelial cervical (NIC) II/III e a ocorrência de margens endocervicais comprometidas por esta neoplasia. **Método:** espécimes de conização a frio com diagnóstico de NICII/III foram selecionados. Dados epidemiológicos e do laudo anatomopatológico foram obtidos. De cada cone, foram selecionadas todas as amostras que contivessem NICII/III e JEC, nas quais foram medidos o tamanho do cone, a extensão da lesão intraepitelial e a margem cirúrgica endocervical. **Resultados:** comparando-se os grupos com margens livres e comprometidas, idade e paridade não foram diferentes, enquanto, altura do cone ( $22,4 \pm 6,9$  mm e  $17,1 \pm 5,6$  mm,  $p = 0,013$ ) e extensão da neoplasia intraepitelial ( $6,12 \pm 3,25$  mm e  $10,6 \pm 4,45$ mm,  $p < 0,001$ ) foram. Quatrocentas e setenta e sete amostras de 97 cones foram analisadas e o tamanho dos cortes variou de 3,4 mm até 29,7 mm, a extensão das NICs de 0,3 mm até 17,5 mm e a distância da NIC ao limite cirúrgico endocervical (margem endocervical) de zero até 22,0 mm. **Conclusões:** ao identificar-se o risco da retirada da NIC atingir os limites cirúrgicos a partir da altura do cone, é possível estimar o risco-benefício da paciente entre maior risco de sangramento no procedimento, estenose, complicações obstétricas (incompetência istmo-cervical) e o risco de doença residual e recidiva.

**Palavras-chave:** conização, NIC II/III, margens comprometidas.



## INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino, em estágios iniciais, é uma condição curável em pacientes adequadamente diagnosticadas e estadiadas e com um plano de tratamento apropriado (1). Nos Estados Unidos, o câncer de colo uterino é o terceiro tumor ginecológico maligno mais comum. Em 2010, 12.200 mulheres tiveram diagnóstico de câncer de colo uterino e aproximadamente 4.210 morreram desta doença (2). Esta neoplasia é mais comumente diagnosticada em torno da quinta década de vida, ou seja, vários anos mais precocemente que a média de idade para câncer de mama, pulmão e ovário (3). No Brasil é o segundo tumor mais frequente na população feminina, atrás apenas do câncer de mama, e a quarta causa de morte de mulheres por câncer. Por ano, faz 4.800 vítimas fatais e apresenta 18.430 novos casos (4).

O tratamento das lesões intraepiteliais cervicais escamosas de alto grau (NIC de alto grau) é dividido de acordo com a avaliação colposcópica da paciente. Nos casos de colposcopia satisfatória (junção escamo-colunar visível), tanto métodos ablativos como excisionais são adequados (5). Para o tratamento ser efetivo, há consenso sobre a necessidade de remoção de toda zona de transformação (6). O comprometimento das margens cirúrgicas por neoplasia intraepitelial cervical - NIC II/III ao exame anatomopatológico é aceito como um fator de risco para recorrência/persistência de neoplasias intraepiteliais cervicais (NICs) (7-9).

O tratamento cirúrgico de vários tumores é realizado através de uma excisão tumoral completa e obtenção de uma medida de margens livres pré-definida. Vários exemplos estão classificados neste grupo, como: melanoma (10), câncer de mama

(11) neoplasia vulvar, intraepitelial ou invasora (12) e outros. Dentro da área da patologia cervical, não há uma definição da quantidade mínima de canal cervical que deva ser retirado na conização de colo uterino, possibilitando com isso, uma chance de ressecção incompleta da NIC II/III. As margens cirúrgicas livres na conização de colo uterino diminuem a chance de recidiva de lesão de alto grau (13-15).

O objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre a medida da altura, em milímetros, do espécime de conização a frio de colo uterino, a medida da extensão da NIC II/III e a ocorrência de margens endocervicais comprometidas por NIC II/III.

## **MÉTODO**

### **Delineamento do estudo**

Foi realizado um estudo transversal.

### **População e amostra**

O estudo foi realizado em pacientes com diagnóstico de NIC II/III no cone a frio submetidas ao tratamento no Setor de Oncologia Genital Feminina do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), hospital escola da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, no período de junho de 2000 a setembro de 2007. Todas as pacientes submetidas à conização a frio e que receberam o diagnóstico de NICII/III foram incluídas. Os dados foram coletados dos prontuários médicos das pacientes neste hospital.

O tamanho da amostra foi calculado utilizando o programa PEPI 4.0. Considerando uma prevalência de 10 % (16-18) de margens cirúrgicas

endocervicais comprometidas na conização de colo uterino, para um nível de confiança de 95 % e uma margem de erro de 6 %, foi estimado um tamanho amostral de, no mínimo, 97 pacientes.

Foram excluídas pacientes que foram tratadas por conização por CAF (cirurgia de alta frequência), métodos ablativos ou histerectomia total; pacientes cujo espécime de conização não tenha apresentado NIC II/III ou que tenha mostrado lesões microinvasoras ou invasoras, escamosas ou glandulares.

### **Procedimentos**

Os prontuários médicos das pacientes incluídas neste estudo foram retrospectivamente revisados para obter dados demográficos, dados diagnósticos pré-operatórios, dados cirúrgico-patológicos e dados de seguimento clínico das mesmas. Foram coletados: idade, data de nascimento, cor (autorreferida), idade à época da conização, paridade e estado menopausal, resultado do citopatológico de colo uterino (normal; ASC-US - atipias de significado incerto em células escamosas; ASC-H - atipias de significado incerto em células escamosas, não é possível afastar lesão intraepitelial de alto grau; AGC - atipias em células glandulares, LIEBG - lesão intraepitelial de baixo grau; LIEAG - lesão intraepitelial de alto grau; carcinoma escamoso invasor; adenocarcinoma *in situ*; adenocarcinoma invasor) e da biópsia prévia, resultado do exame colposcópico, tamanho e localização da lesão no colo uterino, sangramento aumentado em relação ao esperado para o procedimento e complicações tardias (estenose de colo uterino, hematometra, dor pélvica crônica) relacionadas ao procedimento.

Todas as lâminas de cada caso foram selecionadas e separadas para análise aquelas que continham amostra da NIC II/III, a junção escamo-colunar e a extensão do corte da ectocérvice até o limite endocervical. As lâminas estavam todas coradas pela hematoxilina-eosina (HE) e as medidas foram tomadas a partir de um microscópio estereoscópico tipo lupa marca Diagtech, com ocular de 10 X e objetivas variando de 0,7 a 4,0 aumentos. Uma retícula para melanoma Holtermann 1 cm:100 modelo MH-1 foi adaptada à ocular para permitir a medição.

### **Avaliação anatomopatológica**

Cada espécime de conização foi seccionado através do lábio anterior às 12 h em um plano paralelo ao eixo do canal cervical. Subsequentemente, o espécime fixado foi seccionado em segmentos a intervalos de 3 a 4 mm paralelos ao eixo do canal cervical. As informações contidas nos laudos anatomopatológicos utilizadas neste estudo foram: medidas do espécime da conização (altura e diâmetro) e avaliação da margem cirúrgica.

Para este estudo, todos os casos incluídos foram reanalisados e de cada amostra dos espécimes de conização foram feitas três medidas: tamanho do corte (altura do cone), tamanho da NIC II/III em sua extensão da ecto para a endocérvice e determinação da margem endocervical. Consideraram-se como comprometidas aquelas margens cuja distância entre a NIC e o ponto de transsecção endocervical era menor ou igual a 0,5 mm (13).

Dos espécimes de conização de colo uterino foram descritos: a) a altura (profundidade de canal cervical retirado) do cone em milímetros, b) a extensão da

NIC II/III no cone em milímetros e c) o estado do limite cirúrgico endocervical (livre ou comprometido).

### **Seguimento das pacientes**

O seguimento das pacientes foi realizado através de revisões ginecológicas de acordo com o protocolo do Setor de Oncologia Ginecológica Feminina do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HCPA. Uma a duas semanas após a cirurgia, as pacientes tinham uma consulta pós-operatória, com exame ginecológico clínico e revisão do resultado anatomopatológico. Após, as pacientes eram revisadas em intervalo de 4 meses por 2 anos e, a seguir, em intervalos de 6 meses.

### **Aspectos éticos**

Este estudo está de acordo ética e metodologicamente com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisa envolvendo Seres Humanos (Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde) e foi aprovado pelo Comitê de Ética do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG 08-085). Os autores assinaram o termo de compromisso para utilização de dados.

### **Análise estatística**

Às variáveis quantitativas idade, paridade, altura do cone de colo, diâmetro da base do colo, extensão da NIC II/III e margem cirúrgica endocervical foi aplicado o teste da normalidade de Shapiro-Wilk e as mesmas descritas através de média e desvio padrão e comparadas com teste *t* de Student.

As variáveis cor da pele, estado menopausal, achados da colposcopia pré-conização (visualização da JEC e grau da zona de transição atípica - ZTA) resultados dos exames citopatológico pré e pós-conização, anatomopatológico da biópsia diagnóstica, volume de sangramento em relação ao esperado, margens cirúrgicas comprometidas, estenose, recidiva da lesão e necessidade de reintervenção foram descritas através de frequências absolutas e relativas. O teste de Qui-quadrado de Pearson e o teste exato de Fischer, quando pertinente, foram utilizados para comparar as associações entre grupos.

Os dados foram analisados com o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 17.0. A significância estatística foi definida como  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

Foram analisadas 447 lâminas (cortes) de 97 pacientes. A idade das pacientes variou de 18 a 66 anos. Os dados da média da idade, paridade, cor da pele, estado menopausal, satisfatoriedade da colposcopia, presença e grau da ZTA, resultados do citopatológico e da biópsia prévios e complicações, sempre associados ao estado de comprometimento ou não das margens, estão apresentados na tabela 1. O período médio de seguimento foi de 160 dias.

O exame citopatológico prévio foi negativo para células malignas em apenas 5,5 %, sendo em 60 % destes com representatividade de células da JEC.

Os valores mínimos e máximos e a média ( $\pm$  desvio padrão) do tamanho do corte, da extensão superficial do tumor e da distância da NIC ao limite cirúrgico endocervical (margem endocervical) são apresentados na tabela 2.

Das 447 amostras de colo analisadas, em 76,3 % a NIC II/III media menos de 7,0 mm de extensão, em 88,1 % menos de 9,0 mm, em 93,9 % menos de 11,0 mm. Nenhuma lesão media mais de 17,5 mm (tabela 3).

Em relação à altura do cone e à ocorrência de margens comprometidas houve diferença significativa ( $p = 0,013$ ): pacientes com margens comprometidas tiveram altura do cone menor do que aquelas com margens livres. Em relação a extensão do tumor e ocorrência de margens comprometidas também houve diferença significativa ( $p < 0,001$ ): pacientes com tumores mais extensos têm maior chance de ter limites cirúrgicos comprometidos (tabela 1).

## **DISCUSSÃO**

Foram analisadas as relações das dimensões do espécime obtido a partir de conização a frio de colo uterino, a extensão da lesão intraepitelial e a ocorrência de margens endocervicais comprometidas por NIC II/III.

A avaliação adequada, antes do procedimento, é fator importante, podendo determinar a cura da paciente. É importante lembrar que indivíduos e órgãos possuem tamanhos e morfologia variados. A satisfatoriedade da colposcopia (visualização da junção escamo-colunar) foi mais comum do que se encontra na literatura, onde 77,5 % das pacientes submetidas à conização por lesão de intraepitelial de alto grau têm relato de colposcopia satisfatória (19). Del Pino e cols.

relataram que 72 % das pacientes com LIEAG apresentavam colposcopia satisfatória (20), mas apenas 41 % delas apresentavam ZTA de alto grau, 46 % ZTA de baixo grau e em 13 % dos casos não foi identificada lesão colposcópica. Essas taxas mostram uma correlação menor entre o grau da ZTA e da lesão intraepitelial do que o presente estudo.

Os procedimentos excisionais (CAF, conização a laser e conização a frio) permitem uma avaliação detalhada de todo o tecido retirado. Isto reduz o risco de uma lesão microinvasora ou carcinoma oculto invasor ser tratado inadvertidamente como lesão pré-invasora. Quando a avaliação colposcópica é insatisfatória (junção escamo-colunar não visível), existe uma chance de até 7 % de haver carcinoma invasor oculto no espécime da conização em paciente com uma biópsia prévia diagnosticada como NIC II/III. Com isso, procedimentos de conização com intuito diagnóstico e terapêutico, que permitem exame anatomopatológico do tecido do canal endocervical, são usualmente recomendados para mulheres com biópsias mostrando NIC II/III e que têm uma avaliação colposcópica insatisfatória (21). É controverso se há diferença entre conização a frio e CAF com respeito a margens comprometidas. Alguns autores relatam que margens endocervicais são menos frequentemente comprometidas e mais fáceis de interpretar com a conização a frio do que com CAF (13, 22, 23).

A frequência de lesão intraepitelial escamosa de alto grau e baixo grau, de ASC-US, ASC-H e AGUS foram semelhantes às encontradas na literatura (24)

Neste estudo, 40,2 % dos cones tinham margens comprometidas. A presença de margens comprometidas após a conização de colo uterino é extremamente



variável na literatura, variando de 7,2 a 42,5 % (16, 17, 25). Esta frequência depende essencialmente do tipo de margem envolvida. Se as margens endocervicais comprometidas são consideradas, independente da associação ou não com comprometimento da margem ectocervical, a frequência situa-se em torno de 10 % (16-18). Alguns autores têm relatado índices de recorrência entre 5 e 10 % e a presença de doença residual entre 20 e 35 % em espécimes de histerectomia. Estudos de excisão total ou subtotal de NIC II/III mostram que a doença residual deve ser tratada e que a recorrência da doença ocorre mesmo quando a lesão foi completamente extirpada, ou seja, retirada com margens livres. Esses estudos ainda mostram a importância do seguimento da paciente após o tratamento excisional com o intuito de detectar lesão residual ou recorrente em estágio inicial (26).

Quando realizada no momento do procedimento excisional diagnóstico, a amostragem endocervical (curetagem) se correlaciona com o *status* da margem endocervical e uma curetagem endocervical comprometida é fator preditivo de doença residual no procedimento subsequente. A prevalência de margens comprometidas na conização e a chance de lesão residual estão diretamente relacionadas com a gravidade da lesão cervical (14).

Idade e paridade não foram diferentes entre os casos com margem endocervical comprometida e com margem endocervical livre e o comprometimento das margens não foi estatisticamente diferente entre pacientes pré- e pós-menopausa avaliadas neste estudo. Estes dados estão de acordo com achados de Chen e cols. (22).

Na conização com CAF por NIC II/III, os fatores idade maior que 50 anos e excisão incompleta da lesão são fatores de risco independentes para recorrência (18). Já nas lesões glandulares *in situ* (adenocarcinoma *in situ*), o achado de margens negativas na conização de colo uterino não garante ausência de lesão residual na histerectomia. Alguns estudos mostram índices de 30 a 45 % de lesões residuais após conização de colo uterino com margens livres (14).

A recorrência/persistência de NIC ocorre mais frequentemente em mulheres com margens cirúrgicas envolvidas. Análise multivariada ajustada para outros cofatores evidenciou que o *status* das margens não é considerado um fator independente para doença residual (26). Alguns autores recentemente demonstraram que margens comprometidas CAF e biópsia endocervical comprometida são fatores histológicos preditivos de doença residual no colo uterino (27). Além disso, é importante reconhecer que a maioria das pacientes com margens envolvidas permanecem livres de doença no seguimento (16). Até 40 % das pacientes submetidas à CAF tem excisão incompleta das suas lesões por NIC na interpretação histopatológica das margens do espécime. Com isso, a maioria dos estudos recomenda que mulheres com margens comprometidas sejam informadas a respeito dos riscos relativos da observação *versus* tratamento adicional. Este manejo deve ser individualizado baseado no desejo de fertilidade, idade, preferência do paciente e outros fatores. Para pacientes eleitas para tratamento adicional, deve-se levar em conta o risco das complicações do tratamento e o desejo de erradicar uma potencial NIC residual. A histerectomia permanece apropriada em casos bem selecionados (5, 16).

A ocorrência de 19 % de margens endocervicais comprometidas no nosso estudo está de acordo com a literatura, onde se encontra descrição de margens endocervicais comprometidas por NIC II/III em 19 % dos casos de conização a frio e 16 % das conizações por CAF (13). Em outro estudo, a ocorrência de margens comprometidas entre essas duas técnicas foi, respectivamente, 5,7 % e 33 % (28). Como a conização a frio, em média, apresenta uma altura de canal endocervical maior, este fato gera uma incidência menor de margens endocervicais comprometidas (29). Ueda e cols. relataram 12,3 % de margens comprometidas após excisão do colo por laser, embora não haja referência a quais margens ele se refere (30).

Como não existem dados definitivos quanto à distância mínima ideal da lesão ao limite cirúrgico para conferir segurança ao procedimento, recomendava-se que quanto maior a margem melhor (14). Entretanto, é sabido que quanto maior a altura do cone, maior o risco de estenose (31), de sangramento (32) e maior o risco de parto prematuro, baixo peso e morte perinatal nas gestações subsequentes (33). Milinovic e colaboradores não encontraram margens endocervicais comprometidas em nenhum cone com mais de 18 mm de profundidade(34), sugerindo ser esta a altura máxima a ser ressecada para minimizar as futuras complicações obstétricas (34).

Os percentuais cumulativos apresentados na tabela 3 permitem deduzir que, considerando que a peça cirúrgica perde 10 % de seu volume durante o processo de fixação e do processamento histológico e que é recomendável uma margem endocervical mínima de 0,5 mm pós-fixação (13), se a altura do cone for de 20,0 mm

a chance das lesões intraepiteliais escamosas de alto grau serem ressecadas será aproximadamente 100 %. Com uma ressecção de 13,0 mm a chance de ressecção completa é de 95 % e com 11,0 mm a chance é de 90 %. Com estes dados, pode-se calcular o risco de margem cirúrgica comprometida, tendo-se em conta a idade, a expectativa de gestação e o estado imunológico da paciente, balanceando o custo benefício de aumentar a altura e a chance de estenose ou diminuir a altura e aumentar o risco de doença residual/recorrência.

## **CONCLUSÕES**

Os resultados apresentados neste estudo podem auxiliar na tomada de decisão da altura do cone e seu valor. Desta forma, considerando a idade da paciente, seu estado imunológico e seu desejo de gestar, o cone deverá ser menor, podendo variar de 10 a 14 mm considerando-se percentuais de chance de margens livres na ordem de 84 a 97 %. Nos casos em que a fertilidade não é uma preocupação ou que a paciente não apresenta um bom estado imunológico, o cone poderá ser profundo, atingindo altura de até 20 mm para que se obtenham percentuais de até 100 % de chance de margens livres. Ao identificar-se o risco da retirada de lesões atingir os limites cirúrgicos a partir da altura do cone, é possível estimar o risco-benefício da paciente entre maior risco de sangramento no procedimento, estenose, complicações obstétricas (incompetência istmo-cervical) e o risco de doença residual e recidiva.

## **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Modinou O, Liaropoulos L, Kaitelidou D, Kioulafas K, Theodoraki EM. Management of Precancerous Lesions of the Uterine Cervix according to Demographic Data. ISRN Obstet Gynecol. 2011;2011:301680.

2. Howlader N NA, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda: National Cancer Institute; 2010 [updated 2010; cited 2011 23/06/2011]; Available from.
3. Waggoner SE. Cervical cancer. *The Lancet*. 2003;361(9376):2217-25.
4. INCA. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministerio da Saúde; 2009.
5. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2007;197(4):346-55.
6. Eijsink JJH, de Bock GH, Kuiper JL, Reesink-Peters N, van Hemel BM, Hollema H, et al. Routine follow-up intervals in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and free excision margins can safely be increased in the first two years after Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ). *Gynecologic Oncology*. 2009;113(3):348-51.
7. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: Is there any predictor for residual disease? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2007;33(5):660-4.
8. Sun XG, Ma SQ, Zhang JX, Wu M. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(4):367-72.
9. Zaitoun AM, McKee G, Coppin MJ, Thomas SM, Wilson PO. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *J Clin Pathol*. 2000;53(3):191-6.

10. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol.* 2009;20 Suppl 6:vi22-9.
11. Kennedy S, Geradts J, Bydlon T, Brown JQ, Gallagher J, Junker M, et al. Optical breast cancer margin assessment: an observational study of the effects of tissue heterogeneity on optical contrast. *Breast Cancer Research.* 2010;12(6):R91.
12. Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, Hager M, Jaenicke F, Giesecking F, et al. Prognostic Value of Pathological Resection Margin Distance in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Annals of Surgical Oncology.* 2011:1-8.
13. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 1999;180(2):276-82.
14. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, cols. *Rotinas em Ginecologia.* 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
15. Rivoire WA. *Cirurgia de alta frequência fracionada nas lesões de alto grau: uma proposta.* Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
16. Narducci F, Occelli B, Boman F, Vinatier D, Leroy JL. Positive margins after conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol.* 2000;76(3):311-4.
17. Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gynecol Oncol.* 1997;67(1):34-8.
18. Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soule-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(11):1073-9.
19. Li ZG, Qian de Y, Cen JM, Chen GD, Shu YH. Three-step versus "see-and-treat" approach in women with high-grade squamous intraepithelial lesions in a low-resource country. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;106(3):202-5.

20. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Alonso I, Torne A, Rodriguez A, Fuste P, et al. Clinical, colposcopic and pathological characteristics of cervical and vaginal high-grade lesions negative for HPV by Hybrid Capture 2. *Gynecol Oncol*. 2011.
21. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. *Am Fam Physician*. 2006;73(1):105-12.
22. Chen Y, Lu H, Wan X, Lv W, Xie X. Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2009;107(2):107-10.
23. Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning EAD. A Comparison between Loop Diathermy Conization and Cold-Knife Conization for Management of Cervical Dysplasia Associated with Unsatisfactory Colposcopy. *Gynecologic Oncology*. 1993;50(1):84-8.
24. Eltabbakh GH, Eltabbakh GD. Papanicolaou smear: can we make a good test better? Technical and interpretive challenges for the practitioner. *J Womens Health Gen Based Med*. 1999;8(4):469-76.
25. Jakus S, Edmonds P, Dunton C, King SA. Margin status and excision of cervical intraepithelial neoplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55(8):520-7.
26. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet*. 2010;282(1):69-73.
27. Kim ML, Hahn HS, Lim KT, Lee KH, Kim HS, Hong SR, et al. The safety of conization in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol*. 2011;22(1):25-31.
28. Panna S, Luanratanakorn S. Positive margin prevalence and risk factors with cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedures and cold knife conization. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009;10(4):637-40.

29. Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A Randomized Prospective Study Comparing Three Techniques of Conization: Cold Knife, Laser, and LEEP. *Gynecologic Oncology*. 1994;54(2):175-9.
30. Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology*. 2006;101(1):143-6.
31. Baldauf J-J, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstetrics & Gynecology*. 1996;88(6):933-8.
32. Girardi F, Heydarfadai M, Koroschetz F, Pickel H, Winter R. Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. *Gynecol Oncol*. 1994;55(3 Pt 1):368-70.
33. Andia D, Mozo de Rosales F, Villasante A, Rivero B, Diez J, Perez C. Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011;112(3):225-8.
34. Milinovic D, Kalafatic D, Babic D, Oreskovic LB, Grsic HL, Oreskovic S. Minimally invasive therapy of cervical intraepithelial neoplasia for fertility preservation. *Pathol Oncol Res*. 2009;15(3):521-5.



## **LEGENDAS**

Tabela 1. Dados epidemiológicos, dos exames pré-conização, do procedimento, da análise do cone e do seguimento das pacientes em relação ao comprometimento ou não das margens endocervicais.

Tabela 2. Dimensões dos cortes, da extensão superficial do tumor e da margem endocervical (n = 447).

Tabela 3. Tamanho dos tumores intraepiteliais e percentual cumulativo (n = 447).

Tabela 4. Tamanho dos tumores intraepiteliais, percentuais cumulativos e altura do cone para obtenção de margens endocervicais livres.

Tabela 1

	Margens livres	Margens comprometidas	<i>p</i>
Cor da pele (n = 96)			1,000 <sup>a</sup>
branca	70	19	
preta	5	1	
mista	1	0	
Idade	37,6 ± 10,04	37,7 ± 11,95	0,952 <sup>b</sup>
Estado menopausal (n = 90)			0,408 <sup>a</sup>
menacme	71 (87,7 %)	10 (12,3 %)	
pós-menopausa	7 (77,8 %)	2 (22,2 %)	
Paridade (n = 85)	2,2 ± 1,7	2,6 ± 1,9	0,804 <sup>b</sup>
CP prévio (n = 91)			0,489 <sup>a</sup>
LIEAG	38 (52,8 %)	10 (52,6 %)	
outro diagnóstico de alterado	31 (43,0 %)	7 (36,9 %)	
NPCM	3 (4,2 %)	2 (10,5 %)	
Biópsia (n = 88)			0,611 <sup>a</sup>
NIC II/III	61 (88,4 %)	18 (94,7 %)	
NIC I	5 (7,2 %)	0	
carcinoma	2 (2,9 %)	1 (5,3 %)	
não neoplásico	1 (1,5 %)	0	
Colposcopia (n = 85)			0,275 <sup>a</sup>
satisfatória	68 (91,9 %)	9 (81,8 %)	
insatisfatória	6 (8,1 %)	2 (18,2 %)	
Presença de ZTA (n = 77)			0,172 <sup>a</sup>
alterações menores	14 (22,5 %)	1 (6,3 %)	
alterações maiores	47 (77,5 %)	15 (93,7 %)	
Extensão superficial da lesão (mm)	6,2 ± 3,25	10,6 ± 4,45	<b>&lt;0,001<sup>b</sup></b>
Altura do cone (mm)	22,4 ± 6,9	17,1 ± 5,6	<b>0,013<sup>b</sup></b>
Complicações (n = 88)			0,580 <sup>a</sup>
sangramento	5	1	
estenose	12	4	
Recidiva da lesão	15,5 %	46,3 %	

<sup>a</sup> teste exato de Fisher ; <sup>b</sup>teste *t* de Student. CP: citopatológico; LIEAG: lesão intraepitelial escamosa de alto grau; NPCM: negativo para células malignas; NIC: neoplasia intraepitelial cervical; ZTA: zona de transformação atípica.

Tabela 2

	<b>Mínimo (mm)</b>	<b>Máximo (mm)</b>	<b>Média ± DP (mm)</b>
Tamanho do corte	3,4	29,7	15,4 ± 4,1
Extensão do tumor intraepitelial	0,3	17,5	4,9 ± 3,2
Margem endocervical	0,0	22,0	7,3 ± 4,6

Tabela 3

<b>Tamanho do tumor &lt; (mm)</b>	<b>Percentual cumulativo (%)</b>
5,0	58,4
6,0	68,9
7,0	76,7
8,0	84,8
9,0	88,1
10,0	92,6
11,0	93,9
12,0	96,9
13,1	97,5
14,2	98,6
16,4	99,5
17,5	100,0

Tabela 4

<b>Tamanho do tumor &lt; (mm)</b>	<b>Percentual cumulativo (%)</b>	<b>Tumor + margem 0,5 mm + 10 % (profundidade do cone - mm)</b>
<b>6,0</b>	68,9	
<b>8,0</b>	84,8	9,35
<b>10,0</b>	92,6	
<b>12,0</b>	96,9	13,75
<b>14,2</b>	98,6	
<b>17,5</b>	100,0	19,80

**6 Artigo em inglês**

**Is there a minimal conization height for high-grade cervical squamous intraepithelial lesion treatment to obtain free endocervical margin?**

Lúcia Maria Kliemann<sup>1,2,3</sup>, Meiri Silva<sup>4</sup>, Marília Reinheimer<sup>4</sup>, Ricardo dos Reis<sup>1,4,5</sup>, Edison Capp<sup>1,4,5</sup>

<sup>1</sup>Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>2</sup>Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>3</sup>Serviço de Patologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

<sup>4</sup>Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

<sup>5</sup>Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Corresponding author:

Lúcia Maria Kliemann

Serviço de Patologia - Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350/subsolo

Porto Alegre, RS 90035-903

Brazil

FAX: 0055 51 33598313 - e-mail: [lucia.famed@gmail.com](mailto:lucia.famed@gmail.com)

## ABSTRACT

**Introduction:** cervical cancer is one of the most common malignancies of the female genital tract and is a curable condition at early stages. Conization specimen height is directly proportional to the incidence of negative endocervical margins and to the risk of complications such as stenosis and preterm labor. **Objectives:** to assess the relationship between cold-knife conization specimen height, cervical intraepithelial neoplasia (CIN II/III) size and the endocervical margin involvement by cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II/III. **Methods:** cold knife cone specimens with a diagnosis of CIN II/III were selected. Epidemiological data and pathology reports were obtained through a chart review. All samples from each cone specimen showing CIN II/III and the squamocolumnar junction were selected. Cone height, intraepithelial lesion size, and size of endocervical surgical margins were measured. **Results:** age and parity were similar in the positive vs. negative margin groups ( $37.6 \pm 10.0$  vs.  $37.7 \pm 11.9$  years respectively,  $p = 0.952$ , and  $2.2 \pm 1.7$  vs.  $2.6 \pm 1.9$  births respectively,  $p = 0.804$ ), whereas cone height ( $22.4 \pm 6.9$  mm vs.  $17.1 \pm 5.6$  mm,  $p = 0.013$ ) and tumor size ( $6.12 \pm 3.25$  mm vs.  $10.6 \pm 4.45$  mm,  $p < 0.001$ ) were significantly different between negative vs. positive margin groups respectively. Four hundred and forty-seven samples were analyzed from 97 cone specimens. Section size ranged from 3.4 to 29.7 mm, tumor size from 0.3 to 17.5 mm, and tumor distance from the endocervical margin, from 0.0 to 22.0 mm. **Conclusions:** use of cone height to identify the likelihood of negative margins enables better estimation of the risk-benefit ratio of greater risk of bleeding, stenosis, and obstetric complications (cervical incompetence) versus greater risk of residual and recurrent disease.

**Keywords:** conization, CIN II/III, margin involvement.



## INTRODUCTION

Early-stage cervical cancer is a curable condition in adequately diagnosed and staged treatment and in the presence of an appropriate management plan (1). In the United States, cervical cancer is the third most common gynecological malignancy. In 2010, 12,200 new cases were diagnosed and approximately 4,210 women died of cervical cancer (2). The disease is most commonly diagnosed in the fifth decade of life—several years before the mean age at diagnosis of breast, lung, and ovarian cancer (3). In Brazil, it is the second most common malignancy in the female population, outranked only by breast cancer, and the fourth leading cause of cancer-related mortality in women, with 4 800 deaths and 18 430 new cases each year (4).

Treatment of cervical intraepithelial neoplasia II/III (CIN II/III) is determined by colposcopy findings. When colposcopy is satisfactory (visible squamocolumnar junction), both ablative and excisional methods are adequate (5). There is broad consensus that the entire transformation zone must be removed if treatment is to be effective (6). Involvement of surgical margins on cervical pathology is an established risk factor for recurrence and persistence of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) (7-9).

The surgical treatment of several tumors, including melanoma (10), breast cancer (11), and vulvar intraepithelial neoplasia or invasive vulvar carcinoma (12), involves complete excision of the tumor with predefined margins. In the field of cervical pathology, there is no clear definition of the minimum amount of cervical canal that should be removed during cone biopsy, thus creating the possibility of

incomplete resection of high-grade lesions. Negative surgical margins on conization are associated with lower odds of high-grade lesion recurrence (13-15).

The objective of this study was to assess the relationship between height of cold-knife conization specimens, CIN II/III and CIN II/III endocervical margin involvement.

## **METHODS**

### **Study design**

This was a cross-sectional study.

### **Population and sample**

The present study was conducted on a sample of patients diagnosed with HSIL on cold-knife cone biopsy and treated at the Female Genital Oncology Service of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), university hospital, Department of Obstetrics and Gynecology between June 2000 and September 2007. All patients who underwent cold-knife conization and received a diagnosis of CIN II/III were included. Data were collected by means of a chart review.

Sample size was calculated using the PEPI 4.0 software application. Considering a prevalence rate of endocervical margin involvement of 10 % (16-18), a confidence level of 95 %, and a margin of error of 6 %, the minimum sample size was estimated at 97 patients.

Patients who underwent LEEP (loop electrosurgical excisional procedure), ablative therapy, or total hysterectomy were excluded, as were patients whose cone

biopsy specimens showed no CIN II/III or showed microinvasive or invasive squamous or glandular lesions.

## **Procedures**

A retrospective review of patient charts was carried out with the purpose of collecting demographic, preoperative (diagnostic), postoperative (anatomical and pathologic), and clinical follow-up data. Data were collected on age, birth date, skin color (reported as white, black, or brown), age at the time of conization, parity, menopause status, cervical cytology (normal; ASC-US, atypical cells of undetermined significance; ASC-H, atypical squamous cells, cannot exclude HSIL; AGC, atypical glandular cells; LSIL, low-grade squamous intraepithelial lesion; HSIL, high-grade squamous intraepithelial lesion; invasive squamous cell carcinoma of the cervix; adenocarcinoma in situ; invasive adenocarcinoma) and prior biopsy findings, colposcopy findings, size and location of the lesion within the cervix, greater bleeding than expected during the procedure, and late complications (cervical stenosis, hematometra, chronic pelvic pain) related to the procedure.

All slides from each patient were selected. Those containing a sample of the CIN II/III, of the squamocolumnar junction and sliced so as to include the entire stretch of tissue from the ectocervix to the endocervical margin were selected. All slides were stained with hematoxylin and eosin (H&E), and measurements were obtained with a Diagtech brand stereoscopic microscope, using a 10x eyepiece and 0.7x–4.0x lenses. A Holtermann brand 1 cm:100 melanoma reticle MH-1 model was attached to the eyepiece to facilitate measurement.

## **Pathology assessment**

Conization was performed by incising through the anterior lip of the cervix at the 12 o'clock position, on a plane parallel to the axis of the cervical canal. Specimens were fixed and 3- to 4- mm slices were obtained, also parallel to the axis of the cervical canal. The following data were obtained from pathology reports for the purpose of this study: measurements of the cone biopsy specimen (height and width) and surgical margins.

Specimens from all patients were reassessed and new measurements obtained of cone height, size of the CIN II/III from the ectocervix to the endocervix, and endocervical margins. Margins were considered positive when the distance between the intraepithelial lesion and the point of transection of the endocervical canal was  $\leq 0.5$  mm (13).

Cone biopsy specimens were described according to a) cone height (depth of the cervical canal segment removed) in millimeters, b) CIN II/III size in millimeters, and c) endocervical margin status.

### **Follow-up**

Patient follow-up was carried out according to established protocols the the Female Genital Oncology Service of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA) Department of Obstetrics and Gynecology. One to two weeks after surgery, patients had their postoperative follow-up appointment, which consisted of a gynecological exam and a review of pathology findings. Patients were then followed every 4 months for 2 years and every 6 months thereafter.

### **Ethical aspects**

The present study was conducted in compliance with the Brazilian Guidelines and Regulations on Human Subject Research (National Health Council Resolution 196/96) and was approved by the Hospital de Clínicas de Porto Alegre Graduate Research Group Ethics Committee (GPPG 08-085). All authors signed data collection forms.

### **Statistical analysis**

The qualitative variables age, parity, cone height, cone width, CIN II/III size, and endocervical margins were tested for normality with the Shapiro-Wilk test, described as means and standard deviations, and compared using Student's *t* test.

The remaining variables - skin color, menopause status, pre-conization colposcopy findings (squamocolumnar junction visualization, atypical transformation zone, and lesion extension into the endocervical canal), pre- and post-conization cytopathology findings, cone biopsy pathology findings, intraoperative bleeding (within or beyond expectations), surgical margin involvement, stenosis, lesion recurrence, and need for reintervention - were described as absolute and relative frequencies. Pearson's chi-square test and Fisher's exact test were used as appropriate for between-group comparisons.

Data were analyzed in the SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 17.0 environment. Statistical significance was defined as  $p < 0.05$ .

### **RESULTS**

A total of 447 slices from 97 patients were analyzed. Patient age ranged from 18 to 66 years. The mean age, parity, race, menopausal status, satisfactoriness of

colposcopy, presence and degree of ATZ, results of previous cytology and biopsy and complications, associated with the state of potential involvement of margins, are presented in table 1. The mean follow-up was 160 days.

Prior cytopathology was negative in only 5.5 % of patients, involving squamocolumnar junction in 60 % of these.

Cone width and height, intraepithelial lesion size, and distance between intraepithelial lesion and endocervical margin (ranges and mean  $\pm$  standard deviation) are shown in table 2.

Of the 447 specimens analyzed, 76,3 % showed lesions <7.0 mm in size, 88,1 % showed lesions < 9.0 mm and 93.9 % showed lesions <11.0 mm. No samples contained lesions larger than 17.5 mm (table 3).

Cone height was significantly associated with margin involvement ( $p = 0.013$ ): patients with positive margins had smaller cone heights than those with negative margins. Tumor size was also significantly associated with margin involvement ( $p < 0.001$ ), with patients with more extension intraepithelial lesion are more likely to have positive margins (table 1).

## **DISCUSSION**

This study analyzed the relationships between cold-knife conization specimens, intraepithelial lesion size, and CIN II/III with endocervical margin involvement. It is important to remember that individuals and organs have varying sizes and morphology.

Proper pre-conization assessment is key, and can be a determining factor of cure. Rates of satisfactory colposcopy (visualization of the squamocolumnar junction) were higher than those reported in the literature, where 77.5 % of patients undergoing conization for CIN II/III had satisfactory colposcopy (19). Del Pino et al. reported that 72 % of patients with CIN II/III had satisfactory colposcopies (20), but only 41 % and 46 % had high-grade or low-grade atypical transformation zones, and 13 % had no colposcopically identifiable lesions. These rates show a weaker correlation between transformation zone grade and intraepithelial lesion than those found in the present study.

Excisional procedures (LEEP, laser conization, and cold-knife conization) enable detailed assessment of all resected tissues. This reduces the risk of inadvertent treatment of occult microinvasive or invasive carcinoma as a pre-invasive lesion. Unsatisfactory colposcopy (that is, when there is no visualization of the squamocolumnar junction) is associated with up to 7 % odds of occult invasive carcinoma in the conization specimen in patients diagnosed as having CIN II/III on prior biopsy. Therefore, diagnostic and therapeutic conization procedures, which allow pathology examination of endocervical canal tissue, are usually recommended in women with biopsy findings of CIN II/III and unsatisfactory colposcopy (21). There is still controversy on whether any differences exist between cold-knife conization and LEEP regarding endocervical margin involvement. Some authors report that endocervical margins are less frequently positive and more easy to interpret with cold-knife conization as compared to LEEP (13, 22, 23).

Rates of HSIL, LSIL, ASC-US, ASC-H, and AGUS were similar to those reported in the literature (24)

In this study, 40.2 % of cone specimens had positive margins. The presence of margin involvement after cervical conization has been reported at extremely variable rates in the literature: 7.2 % to 42.5 % (16, 17, 25). This rate depends mostly on margin type. If endocervical margins are considered regardless of ectocervical margin involvement, the positivity rate is approximately 10 % (16-18). Some authors have reported disease recurrence and residual disease rates of 5–10 % and 20–35 % in hysterectomy specimens. Studies of total or subtotal excision of intraepithelial lesions have shown that residual disease must be treated and that disease recurs even when complete resection of the original lesion (that is, with negative or clear margins) is achieved. Furthermore, these studies have shown the importance of follow-up after excisional treatment to enable early detection of residual or recurrent disease (26).

When performed at the time of the diagnostic excisional procedure, endocervical curettage correlates with endocervical margin status. Margin involvement on endocervical curettage is a predictor of residual disease on subsequent procedures. The prevalence of margin involvement on conization and the odds of residual lesions are directly associated with cervical lesion severity (14).

In the present study, age, parity, and menopausal status were not significantly associated with endocervical margin involvement. These findings are consistent with those reported by Chen et al. (22).



Age >50 years and incomplete excision have been established as independent risk factors for recurrence after LEEP conization for CIN II/III (18). In adenocarcinoma *in situ*, negative conization margins are no guarantee of absence of residual lesions on hysterectomy. Some studies have reported 30-45 % rates of residual lesions with negative margins (14).

Recurrence or persistence of CIN are more frequent in women with surgical margin involvement. Multivariate analyses adjusted for other cofactors have shown that margin status is not an independent predictor of residual disease (26). Some authors have recently shown that margin involvement on LEEP and positive endocervical biopsy are histological predictors of residual cervical disease (27). Furthermore, it should be borne in mind that the majority of patients with margin involvement remain disease-free throughout follow-up (16). Up to 40 % of patients undergoing LEEP are found to have had incomplete excision of CIN lesions on histopathological examination of specimen margins. Accordingly, most studies recommend that women with positive margins be informed of the relative risks of watchful waiting versus additional treatment. Management should be individualized on the basis of desired fertility, age, patient preference, and other factors. When patients choose to have additional treatment, the risk of complications must be weighed against the desire to eradicate potential residual CIN. Hysterectomy remains appropriate in judiciously selected cases (5, 16).

The 19 % rate of margin involvement is consistent with the literature. CIN II/III - positive margin rates of 19 % and 16 % have been reported for cold-knife conization and LEEP respectively (13). In another study, the rates of margin involvement with

these same methods was 5.7 % and 33 % respectively (28). As cold-knife conization is generally associated with greater cone heights, it is naturally associated with a lower incidence of margin involvement (29). Ueda *et al.* reported a 12.3 % rate of margin involvement after laser excision of the cervix, although margins were not specified as ectocervical or endocervical (30).

In the absence of definitive data on the optimal minimum distance between lesions and surgical margins, it has long been recommended that margins be as wide as possible (14). However, greater cone heights are conclusively associated with greater risk of stenosis (31), bleeding (32), and preterm labor, low birth weight, and perinatal mortality in subsequent pregnancies (33). Milinovic *et al.* found no endocervical margins compromised in any cone with more than 18 mm deep, suggesting that this is the maximum height to be resected to minimize future obstetric complications (34).

From the cumulative percentages shown in table 3, one may infer that, as surgical specimens lose 10 % of volume during histological processing and a minimum endocervical margin of 0.5 mm is recommended (13), the likelihood of complete resection of CIN II/III is approximately 100 % with a cone height of 20.0 mm, 95 % with a cone height of 13.0 mm and 90 % with a cone height of 11.0 mm. These data may be used to calculate the risk of margin involvement, taking into account age, expectation of pregnancy, and immune status, and thus helping weigh the risk of greater cone height and increased odds of stenosis versus smaller cone height and increased odds of residual or recurrent disease.

## **CONCLUSIONS**

The results presented herein may assist in personalizing the choice of procedure according to patient characteristics. Thus, considering the patient's age, her immune status and her desire to become pregnant, the cone should be smaller, ranging from 10 to 14 mm considering the percentage chance of free margins in the order 84 to 97%. In cases where fertility is not a concern or that the patient does not have a good immune status, the cone may be deeper, reaching heights up to 20 mm in order to achieve 100% chance of free margins. By using cone height to identify the risk of positive margins, one may estimate the risk-benefit ratio of greater risk of intraoperative bleeding, stenosis, and obstetric complications (cervical incompetence) versus greater risk of residual disease and disease recurrence.

## REFERENCES

1. Modinou O, Liaropoulos L, Kaitelidou D, Kioulafas K, Theodoraki EM. Management of Precancerous Lesions of the Uterine Cervix according to Demographic Data. *ISRN Obstet Gynecol.* 2011;2011:301680.
2. Howlader N NA, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA, Edwards BK SEER Cancer Statistics Review, 1975-2008, National Cancer Institute. Bethesda: National Cancer Institute; 2010 [updated 2010; cited 2011 23/06/2011]; Available from.
3. Waggoner SE. Cervical cancer. *The Lancet.* 2003;361(9376):2217-25.
4. INCA. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: Ministerio da Saúde; 2009.
5. Wright Jr TC, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2007;197(4):346-55.

6. Eijsink JJH, de Bock GH, Kuiper JL, Reesink-Peters N, van Hemel BM, Hollema H, et al. Routine follow-up intervals in patients with high-grade squamous intraepithelial lesions (HSIL) and free excision margins can safely be increased in the first two years after Large Loop Excision of the Transformation Zone (LLETZ). *Gynecologic Oncology*. 2009;113(3):348-51.
7. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia II-III with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: Is there any predictor for residual disease? *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2007;33(5):660-4.
8. Sun XG, Ma SQ, Zhang JX, Wu M. Predictors and clinical significance of the positive cone margin in cervical intraepithelial neoplasia III patients. *Chin Med J (Engl)*. 2009;122(4):367-72.
9. Zaitoun AM, McKee G, Coppin MJ, Thomas SM, Wilson PO. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *J Clin Pathol*. 2000;53(3):191-6.
10. Testori A, Rutkowski P, Marsden J, Bastholt L, Chiarion-Sileni V, Hauschild A, et al. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann Oncol*. 2009;20 Suppl 6:vi22-9.
11. Kennedy S, Geradts J, Bydlon T, Brown JQ, Gallagher J, Junker M, et al. Optical breast cancer margin assessment: an observational study of the effects of tissue heterogeneity on optical contrast. *Breast Cancer Research*. 2010;12(6):R91.
12. Woelber L, Choschzick M, Eulenburg C, Hager M, Jaenicke F, Giesecking F, et al. Prognostic Value of Pathological Resection Margin Distance in Squamous Cell Cancer of the Vulva. *Annals of Surgical Oncology*. 2011:1-8.
13. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1999;180(2):276-82.

14. Freitas F, Menke CH, Rivoire WA, Passos EP, cols. Rotinas em Ginecologia. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2011.
15. Rivoire WA. Cirurgia de alta frequência fracionada nas lesões de alto grau: uma proposta. Porto Alegre: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2006.
16. Narducci F, Occelli B, Boman F, Vinatier D, Leroy JL. Positive margins after conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol.* 2000;76(3):311-4.
17. Mohamed-Noor K, Quinn MA, Tan J. Outcomes after cervical cold knife conization with complete and incomplete excision of abnormal epithelium: a review of 699 cases. *Gynecol Oncol.* 1997;67(1):34-8.
18. Leguevaque P, Motton S, Decharme A, Soule-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *Eur J Surg Oncol.* 2010;36(11):1073-9.
19. Li ZG, Qian de Y, Cen JM, Chen GD, Shu YH. Three-step versus "see-and-treat" approach in women with high-grade squamous intraepithelial lesions in a low-resource country. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;106(3):202-5.
20. Del Pino M, Rodriguez-Carunchio L, Alonso I, Torne A, Rodriguez A, Fuste P, et al. Clinical, colposcopic and pathological characteristics of cervical and vaginal high-grade lesions negative for HPV by Hybrid Capture 2. *Gynecol Oncol.* 2011.
21. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. *Am Fam Physician.* 2006;73(1):105-12.
22. Chen Y, Lu H, Wan X, Lv W, Xie X. Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management. *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2009;107(2):107-10.
23. Oyesanya OA, Amerasinghe C, Manning EAD. A Comparison between Loop Diathermy Conization and Cold-Knife Conization for Management of Cervical Dysplasia Associated with Unsatisfactory Colposcopy. *Gynecologic Oncology.* 1993;50(1):84-8.

24. Eltabbakh GH, Eltabbakh GD. Papanicolaou smear: can we make a good test better? Technical and interpretive challenges for the practitioner. *J Womens Health Gend Based Med.* 1999;8(4):469-76.
25. Jakus S, Edmonds P, Dunton C, King SA. Margin status and excision of cervical intraepithelial neoplasia: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2000;55(8):520-7.
26. Baloglu A, Uysal D, Bezircioglu I, Bicer M, Inci A. Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. *Arch Gynecol Obstet.* 2010;282(1):69-73.
27. Kim ML, Hahn HS, Lim KT, Lee KH, Kim HS, Hong SR, et al. The safety of conization in the management of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(1):25-31.
28. Panna S, Luanratanakorn S. Positive margin prevalence and risk factors with cervical specimens obtained from loop electrosurgical excision procedures and cold knife conization. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009;10(4):637-40.
29. Mathevet P, Dargent D, Roy M, Beau G. A Randomized Prospective Study Comparing Three Techniques of Conization: Cold Knife, Laser, and LEEP. *Gynecologic Oncology.* 1994;54(2):175-9.
30. Ueda M, Ueki K, Kanemura M, Izuma S, Yamaguchi H, Nishiyama K, et al. Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecologic Oncology.* 2006;101(1):143-6.
31. Baldauf J-J, Dreyfus M, Ritter J, Meyer P, Philippe E. Risk of cervical stenosis after large loop excision or laser conization. *Obstetrics & Gynecology.* 1996;88(6):933-8.
32. Girardi F, Heydarfadai M, Koroschetz F, Pickel H, Winter R. Cold-knife conization versus loop excision: histopathologic and clinical results of a randomized trial. *Gynecol Oncol.* 1994;55(3 Pt 1):368-70.

33. Andia D, Mozo de Rosales F, Villasante A, Rivero B, Diez J, Perez C. Pregnancy outcome in patients treated with cervical conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2011;112(3):225-8.
34. Milinovic D, Kalafatic D, Babic D, Oreskovic LB, Grsic HL, Oreskovic S. Minimally invasive therapy of cervical intraepithelial neoplasia for fertility preservation. *Pathol Oncol Res.* 2009;15(3):521-5.

**LEGENDS**

Table 1. Epidemiological data, pre-tests of the cone, procedure, analysis of the cone and the monitoring of patients regarding the potential involvement of endocervical margins.

Table 2. Section size, tumor size and distance between tumor and endocervical surgical margin.

Table 3. Tumor size and cumulative percentage (n = 447).

Table 4. Tumor size, cumulative percentage and cone height to obtain free endocervical margins.



Table 1

	Free margin	Margin involvement	<i>p</i>
Skin (n = 96)			1.000 <sup>a</sup>
white	70	19	
black	5	1	
mixed	1	0	
Age	37.6 ± 10.04	37.7 ± 11.95	0.952 <sup>b</sup>
Menopausal status(n = 90)			0.408 <sup>a</sup>
menacme	71 (87.7 %)	10 (12.3 %)	
post-menopausal	7 (77.8 %)	2 (22.2 %)	
Parity (n = 85)	2.2 ± 1.7	2.6 ± 1.9	0.804 <sup>b</sup>
Previous CP (n = 91)			0.489 <sup>a</sup>
HSIL	38 (52.8 %)	10 (52.6 %)	
other diagnosis	31 (43.0 %)	7 (36.9 %)	
negative for malignancy	3 (4.2 %)	2 (10.5 %)	
Biopsy (n = 88)			0.611 <sup>a</sup>
CIN II/III	61 (88.4 %)	18 (94.7 %)	
CIN I	5 (7.2 %)	0	
carcinoma	2 (2.9 %)	1 (5.3 %)	
non neoplastic	1 (1.5 %)	0	
Colposcopy (n = 85)			0.275 <sup>a</sup>
satisfactory	68 (91.9 %)	9 (81.8 %)	
unsatisfactory	6 (8.1 %)	2 (18.2 %)	
Presence of ATZ (n = 77)			0.172 <sup>a</sup>
minor changes	14 (22.5 %)	1 (6.3 %)	
major changes	47 (77.5 %)	15 (93.7 %)	
Superficial lesion size (mm)	6.2 ± 3.25	10.6 ± 4.45	<b>&lt;0.001<sup>b</sup></b>
Cone height (mm)	22.4 ± 6.9	17.1 ± 5.6	<b>0.013<sup>b</sup></b>
Complications (n = 88)			0.580 <sup>a</sup>
bleeding	5	1	
stenosis	12	4	
Recurrence of the lesion	15.5 %	46.3 %	

<sup>a</sup>Fisher's exact test; <sup>b</sup>Student *t*-test. CP: cytopathological; HSIL: high grade intraepithelial lesion; CIN: cervical intraepithelial neoplasia; ATZ: atypical transformation zone.

Table 2

	<b>Min (mm)</b>	<b>Max (mm)</b>	<b>Mean <math>\pm</math> SD (mm)</b>
Section size	3.4	29.7	15.4 $\pm$ 4.1
Tumor size	0.3	17.5	4.9 $\pm$ 3.2
Distance between tumor and endocervical surgical margin	0.0	22.0	7.3 $\pm$ 4.6

Table 3

<b>Tumor size <math>\leq</math> (mm)</b>	<b>Overall percentage (%)</b>
5.0	58.4
6.0	68.9
7.0	76.7
8.0	84.8
9.0	88.1
10.0	92.6
11.0	93.9
12.0	96.9
13.1	97.5
14.2	98.6
16.4	99.5
17.5	100.0

Table 4

<b>Tumor size &lt; (mm)</b>	<b>Overall percentage (%)</b>	<b>Tumor + 0.5 mm margin + 10 % (cone height - mm)</b>
<b>6.0</b>	68.9	
<b>8.0</b>	84.8	9.35
<b>10.0</b>	92.6	
<b>12.0</b>	96.9	13.75
<b>14.2</b>	98.6	
<b>17.5</b>	100.0	19.80

## **7 Considerações gerais**

A preocupação com o diagnóstico e o tratamento do câncer cervical vem de longa data. Na primeira metade do século XX houve dois importantes avanços que levaram a uma melhor capacidade de diagnóstico precoce e, com isso de cura. Foram a colposcopia por Hinselmann e o citopatológico por Papanicolaou.

Na segunda metade do século passado estabeleceu-se a associação causal entre a infecção pelo HPV e o desenvolvimento das lesões precursoras, assim como evoluíram de maneira surpreendente as técnicas cirúrgicas, evoluindo da histerectomia à CAF.

Até os primeiros anos do século XXI não conseguimos evoluir além dos níveis terciário e secundário de prevenção. Entramos, agora, na era da prevenção primária.

A contribuição mais importante para a saúde pública certamente tem sido o desenvolvimento de vacinas. Além de se buscar marcadores para detecção precoce do câncer do colo e se qualificar os métodos hoje existentes, deve-se buscar meios para evitar que ele ocorra. Atualmente já existem vacinas altamente efetivas na prevenção da infecção pelo HPV, aprovadas para uso em 173 países e incorporadas ao programa nacional de vacinação em 28. Mesmo assim, ainda levará décadas para que o câncer do colo uterino diminua sua incidência a ponto de deixar de ser um problema de saúde mundial.

É sabido que a pobreza, as desigualdades de gênero, religião e cultura podem alterar significativamente a eficácia de qualquer programa de vacinação. Sabe-se, entretanto, que se a vacina bivalente estivesse disponível para 70 % das adolescentes em 72 dos países mais pobres, prevenir-se-iam mais de 4.000.000 de mortes de mulheres durante a próxima década.

O aspecto financeiro não pode ser avaliado de maneira isolada, assim como não se pode retirar de uma análise os custos indiretos e os subjetivos. Com o progressivo envelhecimento da população torna-se imperioso que se reduzam as doenças crônicas.

Da mesma maneira que a globalização provoca mistura nas diversas culturas e a *internet* reduz as distâncias e acelera a velocidade da disseminação do conhecimento, devemos buscar incessantemente a promoção da saúde, quer seja pesquisando, ensinando ou lutando para que se abram as fronteiras e diminua a diferença na capacidade de acesso aos sistemas de saúde entre os povos.

## 8 Anexos

### Anexo 1. Ficha de coleta de dados no prontuário

#### FICHA DE COLETA DE DADOS

Registro HCPA: (número)

Data de Nascimento: (data)

Idade: (anos – na data da conização)

Cor: **B = 1, P = 2, Mestiça = 3, Amarela = 4**

Gesta: (**0=0, 1=1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5, 6=6, 7=7, 8=8, 9= 9 ou mais**)

Para: (**0=0, 1=1, 2=2, 3=3, 4=4, 5=5, 6=6, 7=7, 8=8, 9= 9 ou mais**)

Menopausa: (**Não = 1, Sim = 2, NI = 99**)

Idade da última menstruação: (anos, **NI = 99**)

Data da Primeira Consulta: (data, **NI = 99**)

Resultado da colposcopia pré-conização:

Colposcopia Suficiente (com JEC): (**Sim = 1, Não = 2, NI = 99**)

Localização da lesão no colo uterino:

(**12h = 1 / 03h= 2 / 06h = 3 / 09h = 4 / sem lesão = 0 / NI = 99**)

Tipo de Lesão: (**ZTA Baixo Grau = 1, ZTA Alto Grau = 2, NI = 99**)

Lesão penetra ou não no canal cervical: (**Sim= 1, Não = 2, NI = 99**)

Resultado do Citopatológico de colo uterino pré-conização:

(**Normal com JEC = 1, Normal sem JEC= 2, ASCUS = 3 , ASC-H = 4 , AGUS = 5, LIEBG = 6, LIEAG = 7, Positivo para células malignas = 8, NI = 99**)

Resultado da Biópsia de colo uterino:

**(Normal = 1, NIC I = 2, NIC II/III = 3, Ca Microinvasor = 4, Carcinoma Invasor = 5, Adenocarcinoma in situ = 6, Adenocarcinoma invasor = 7, NI = 99)**

Procedimento cirúrgico:

Data do procedimento: **(data)**

Sangramento aumentado: **(Não = 1, Sim = 2, NI = 99)**

Outra complicação cirúrgica: **(Não = 1, Sim = 2, NI = 99)**

Reintervenção pós-conização: **(Não = 1, Sim = 2, NI = 99)**

Anatomopatológico da conização de colo uterino:

Número do exame anatomopatológico: **(número)**

Dimensões do espécime:

Altura: **(mm)**                      Base: **(mm)**

Margens cirúrgicas:

**(Negativas todas = 1, Positiva Ectocervical = 2, Positiva Endocervical = 3, Positiva ambas = 4, Exíguas = 5, NI = 99)**

Dados do seguimento das pacientes pós-conização de colo uterino:

Estenose de colo uterino: **(Não = 1, Sim = 2, NI = 99)**

Colposcopia Suficiente (com JEC): **(Sim = 1, Não = 2, NI = 99)**

Resultado do citopatológico pós-conização (1º exame):

Data do exame: **(data)**

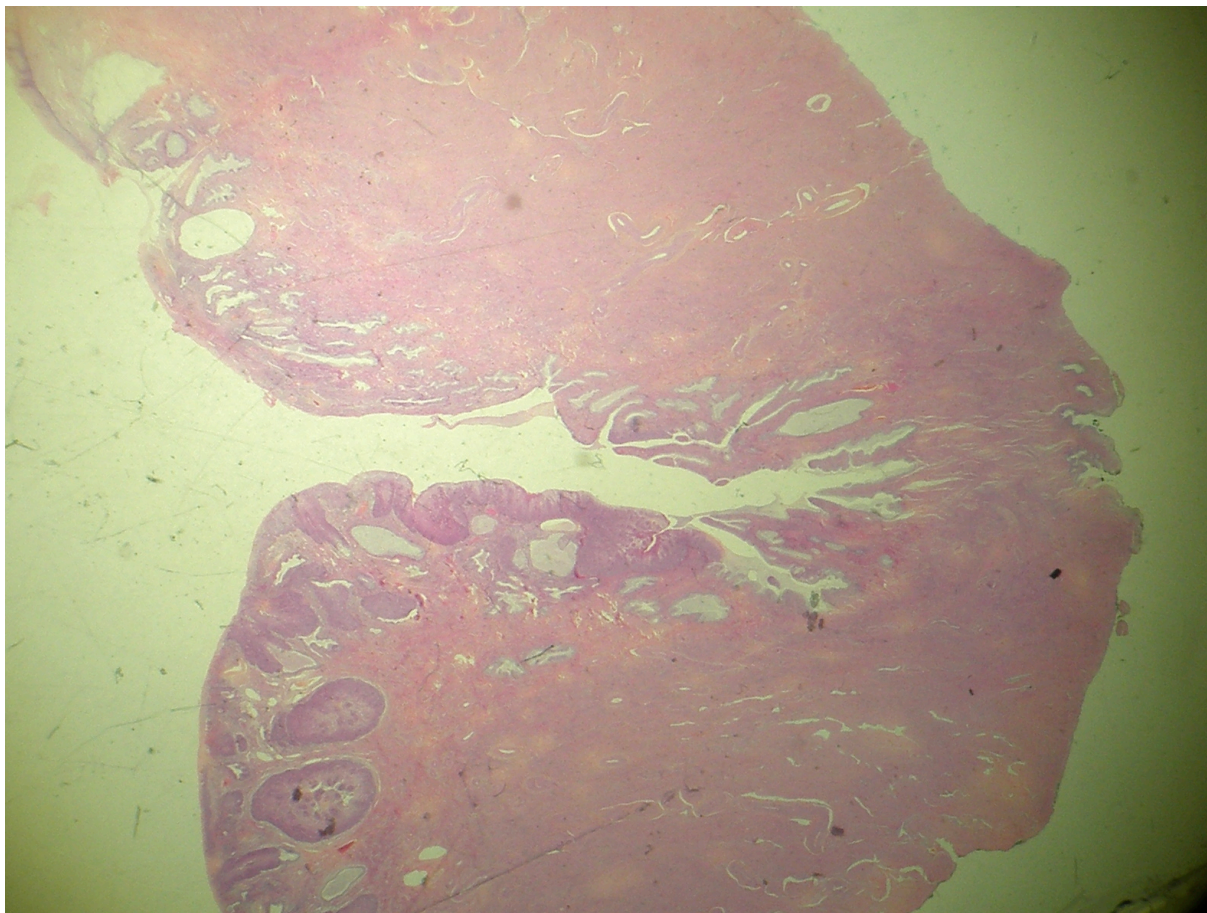
**(Normal com JEC = 1, Normal sem JEC = 2, ASCUS = 3, ASC-H = 4, AGUS = 5, LIEBG = 6, LIEAG = 7, Positivo para células malignas = 8, NI = 99)**

Recidiva de NIC ou outra lesão: **(Não = 1, Sim = 2, NI = 99)**

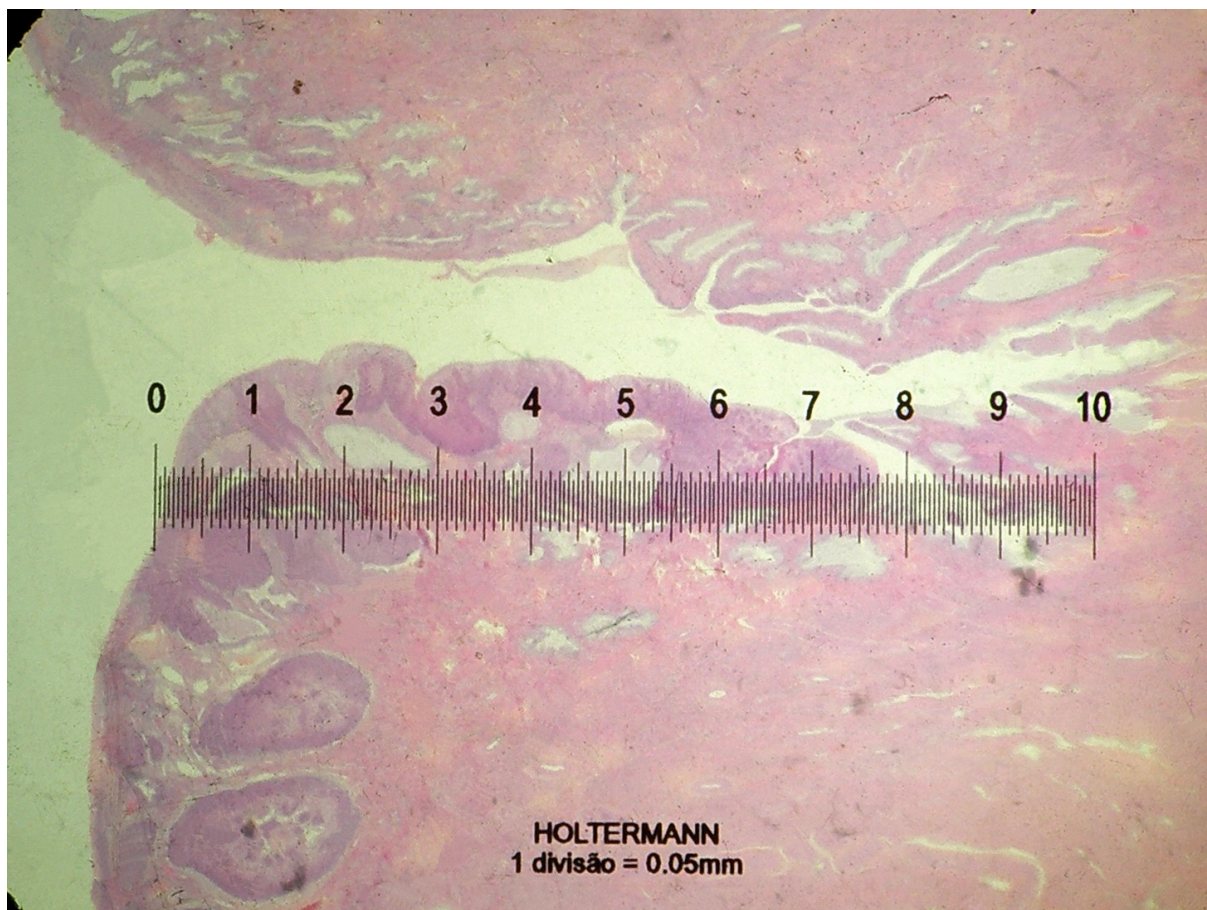
**Dados não informados = 99**



**Anexo 2. Microfotografia de um corte de cone de colo uterino (objetiva 0,7 X)**



**Anexo 3. Microfotografia de um corte de cone de colo uterino com a retícula para medida do corte (objetiva 1 X)**





**Anexo 4. Microfotografia de um corte de cone de colo uterino com a retícula para medida da margem endocervical (objetiva 1 X)**

