

# Lesões cervicais intraepiteliais de alto grau: avaliação dos fatores determinantes de evolução desfavorável após conização

*High-grade intraepithelial cervical lesions: evaluation of the factors determining an unfavorable outcome after conization*

## Artigo Original

### Palavras-chave

Neoplasia intraepitelial cervical  
Conização  
Recorrência

### Keywords

Cervical intraepithelial neoplasia  
Conization  
Recurrence

### Resumo

**OBJETIVO:** Avaliar os fatores determinantes de evolução desfavorável da neoplasia intraepitelial cervical (NIC), tratada por conização. **MÉTODOS:** Foi feito um estudo retrospectivo com acompanhamento de pacientes, com diagnóstico cito-histológico de NIC, tratadas por conização (técnica clássica e cirurgia de alta frequência), no período de janeiro de 1999 a janeiro de 2006. Os pacientes foram divididos em dois grupos: Estudo (evolução desfavorável: persistência, recorrência ou progressão da lesão) e Controle (cura clínica, amostra aleatória dentro do grupo conizado), num seguimento mínimo de 18 meses. Foram feitas análises estatísticas uni e bivariada das variáveis, usando-se teste das proporções (teste do  $\chi^2$  ou teste exato de Fischer) e considerando-se valor  $p \leq 0,05$ . **RESULTADOS:** Quarenta e oito pacientes apresentaram recorrência ou progressão da doença (grupo estudo) e 65 apresentaram cura clínica (grupo controle). A idade e a paridade foram semelhantes nos dois grupos, conforme média e desvio padrão calculados. Não houve diferença entre os grupos quanto ao hábito de fumar e ao método anticoncepcional utilizado. O percentual de recorrência nessa amostra foi de 14,6%. Somente margens excisionais comprometidas por lesão foram preditoras de recorrência/progressão da doença ( $p < 0,001$ ). A técnica de conização, o cirurgião, o grau da NIC, a presença de extensão glandular e o volume de colo uterino retirados não foram determinantes de evolução desfavorável da doença, após o tratamento cirúrgico, nesta amostra. **CONCLUSÃO:** A recidiva/persistência ou progressão de NIC2 e 3, pós-tratamento cirúrgico por conização, foi relacionada apenas à margens excisionais comprometidas do produto de conização.

### Abstract

**PURPOSE:** To evaluate the ability of various factors related to the conization process in cytological/histological cervical intraepithelial neoplasias (CIN), after therapeutic conization. **METHODS:** A retrospective review was conducted of patients who had undergone conization due to CIN 2 and 3, from January 1999 to January 2006. They were divided into two groups: case group (residual disease or recurrence) and control group (without residual disease or recurrence), during 18 months of follow up. Univariate and multivariate analysis were used to define the predictive factors of disease recurrence. The  $\chi^2$  test or Fisher exact test was used for statistical analysis, with the level of significance set at  $p \leq 0.05$ . **RESULTS:** Forty-eight patients showed recurrence/progression of CIN (case group) and 65 showed no recurrence/progression of disease (control group). Age and parity were similar in the two groups, as determined by calculation of the mean and standard deviation. There was no difference in smoking habits or in the use of contraceptive methods. The recurrence rate was 14.6%. Only conization positive margins were predictors of recurrence/progression ( $p < 0.001$ ). The conization technique, the surgeon, CIN grade, gland involvement, and size of the uterine volume removed were not related to the evolution of disease after surgery. **CONCLUSION:** The recurrence of CIN 2 and 3 was related to positive margins in the product of conization.

### Correspondência:

Fernanda Villar Fonseca  
Hospital Erasto Gaertner  
Rua Dr. Ovide do Amaral, 201 – Jardim das Américas  
CEP 81520-060  
Curitiba (PR), Brasil

### Recebido

19/09/2011

### Aceito com modificações

01/11/2011

### Serviço de Patologia Cervical do Hospital Erasto Gaertner – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>1</sup> Mestranda pela Pontifícia Universidade Católica do Paraná; Médica Ginecologista-Obstetra e Genitoscopista do Serviço de Patologia Cervical do Hospital Erasto Gaertner – HEG – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>2</sup> Professor da Pós Graduação da Pontifícia Universidade Católica do Paraná; Médico Cirurgião Oncológico do Hospital Erasto Gaertner – HEG – Curitiba (PR), Brasil.

<sup>3</sup> Médica do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Erasto Gaertner – HEG – Curitiba (PR), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

## Introdução

O câncer do colo uterino apresenta-se como problema de saúde pública no Brasil, sendo o segundo câncer mais prevalente na mulher brasileira, suplantado apenas pelo câncer da mama e apresentando uma incidência anual de 18.430 casos novos e com 4.800 mortes ao ano<sup>1</sup>. A história natural do câncer cervical, tipicamente, estende-se por um período de 15 a 20 anos e envolve um número de passos críticos, incluindo infecção por papilomavírus humano (HPV), persistência da infecção, progressão para lesão precursora e finalmente desenvolvimento do câncer invasor<sup>2</sup>.

Redução de cerca de 80% da mortalidade pode ser alcançada com o rastreamento de mulheres na faixa etária de risco e pelo tratamento da lesão precursora com alto potencial de malignidade, a neoplasia intraepitelial cervical de alto grau (NIC-AG)<sup>1</sup>.

No tratamento das lesões precursoras, tanto o tratamento ablativo quanto o excisional são utilizados. Os métodos ablativos incluem crioterapia, ablação a laser, eletrofulguração e cauterização química. Os métodos excisionais, que promovem a avaliação anatomopatológica por meio do espécime retirado, são a conização por bisturi a frio, a cirurgia de alta frequência (CAF, LOOP, LEETZ), a conização a laser e a conização por agulha eletrocirúrgica<sup>3</sup>.

A escolha da técnica a ser usada no tratamento (excisão ou destruição local) depende de critérios que devem ser considerados pelo examinador: idade da paciente, paridade, desejo reprodutivo, risco de perda de seguimento, habilidade do operador e colposcopia satisfatória<sup>3</sup>.

Fatores relacionados à neoplasia residual e recorrência após conização são o grau da NIC, margens excisionais comprometidas e envolvimento glandular no produto de conização, idade, raça, número de gravidezes e partos, nível socioeconômico, hábito de fumar, estado marital e associação com o HPV<sup>4</sup>.

A frequência de comprometimento das margens do cone varia de 7,2 a 43,5% e depende de vários fatores, tais como: grau de severidade da NIC, envolvimento de endocérvice, dimensões do cone e técnica de conização. Sabe-se hoje que uma conização ampla e com adequada avaliação das margens cirúrgicas é suficiente para o tratamento da NIC 3 e até do carcinoma microinvasor (estádio clínico Ia1)<sup>5</sup>.

A presença de NIC nas margens cirúrgicas do cone, vista na análise histopatológica, é frequentemente utilizada na clínica para prever a presença de lesão residual. Essa relação foi baseada na presença de lesão residual em espécimes cirúrgicos de histerectomia de pacientes com margens comprometidas na conização. Entretanto, a ausência de comprometimento das margens não dá a certeza da ausência de neoplasia residual<sup>6</sup>. Isso demonstra que os estudos a respeito das margens de conização ainda não são

completamente conclusivos no que tange à recorrência ou presença de neoplasia residual<sup>4</sup>.

A persistência da NIC ocorre entre 5 e 35% das pacientes após tratamento conservador, seja por conização ou ablação, provavelmente devida à falha do tratamento primário ou novo desenvolvimento da doença. Em outras palavras, a maioria das recorrências ocorre possivelmente por doença residual ou infecção subclínica por HPV que não é erradicada<sup>6</sup>.

Conização do colo uterino, feita com bisturi a frio ou eletrocautério, pode efetivamente erradicar a infecção por HPV de alto risco oncogênico e a NIC<sup>7</sup>. A persistência de infecção por HPV de alto risco oncogênico e de alterações histológicas após a conização, aumenta o risco de NIC persistente ou recorrente e essa pode progredir para carcinoma invasor na ausência de um tratamento efetivo<sup>7</sup>.

O manejo impróprio das neoplasias intraepiteliais pode aumentar o risco do carcinoma invasivo do colo uterino e, ao mesmo tempo, existem as complicações relativas ao sobretratamento dessas<sup>3</sup>. O conhecimento de fatores de risco para a persistência da infecção por HPV ou NIC persistente/recorrente é essencial para a sua detecção precoce<sup>8</sup>.

O presente estudo busca os fatores clínicos que possam sinalizar quais são as pacientes com maior risco de evolução desfavorável da lesão precursora do câncer cervical e a progressão para o carcinoma invasor.

## Métodos

Foi realizado um estudo retrospectivo com acompanhamento das pacientes com diagnóstico cito-histológico de neoplasia intraepitelial de alto grau (NIC 2 e 3) do colo uterino, que foram tratadas por conização (pela técnica clássica e/ou cirurgia de alta frequência/CAF), no Hospital Erasto Gaertner (HEG), Curitiba (PR), no período compreendido entre janeiro de 1999 e janeiro de 2006, e foram submetidas a um seguimento mínimo de 18 meses, para avaliar a evolução pós-tratamento.

A amostra de pacientes foi composta de dois grupos: Grupo ESTUDO (pacientes com evolução desfavorável: persistência e/ou recorrência da NIC ou progressão para neoplasia invasora, após o tratamento de conização) e Grupo CONTROLE (pacientes com diagnóstico de cura clínica após tratamento e seguimento mínimo de 18 meses).

O estudo foi devidamente aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HEG sob protocolo nº 1.947.

### Seleção da amostra

Foram selecionadas mulheres acompanhadas no Serviço de Patologia Cervical do hospital supracitado, que foram submetidas à colposcopia, citologia e biópsia de colo uterino, comprovando NIC 2 e 3. No período de janeiro de 1999 a janeiro de 2006, 491 pacientes foram submetidas

ao tratamento cirúrgico por conização e dessas, 72 pacientes evoluíram com persistência, recidiva ou progressão da NIC, determinando dessa forma o Grupo Estudo.

O Grupo Controle foi composto, dentre todas as pacientes conizadas nesse mesmo período, por uma amostra aleatória de pacientes, na proporção de 1,3:1 também com diagnóstico cito-histológico de NIC de alto grau, e que evoluíram com cura clínica (ausência de persistência, recorrência e/ou progressão da doença) no mesmo período de seguimento.

O seguimento pós-conização foi feito por meio de colposcopia e citologia quadrimestral, no primeiro ano de seguimento, e semestral, no segundo ano de seguimento, e biópsia quando lesão colposcópica.

Foi determinado como recorrência/persistência da doença a confirmação histológica de NIC 1, 2 ou 3 em produto de biópsia de colo uterino durante o seguimento clínico, e como progressão a confirmação histológica de carcinoma invasor ou microinvasor em produto de biópsia de colo uterino durante o seguimento clínico.

Foram critérios de exclusão: dados insuficientes de prontuário físico e/ou eletrônico, tempo de seguimento clínico pós-conização inferior a 18 meses, pacientes submetidas à histerectomia por doença benigna durante o seguimento e ausência de evidências de neoplasia intraepitelial após avaliação microscópica do produto de conização.

Com esses critérios de inclusão e exclusão, o estudo ficou assim desenhado: 48 pacientes no grupo estudo e 65 pacientes no grupo controle.

Foram utilizadas duas técnicas de conização: a Cirurgia de Alta Frequência (CAF) e a técnica de Conização Clássica.

Fez-se a cirurgia de conização com cauterio de alta frequência (CAF) sob anestesia local, com retirada de duas peças (margem ectocervical e margem endocervical do colo uterino), através das alças do cauterio de alta frequência, as quais foram encaminhadas para avaliação anatomopatológicas com suas margens verdadeiras marcadas por nanquim.

A técnica de cirurgia de conização clássica foi realizada sob anestesia geral associada à anestesia local, com retirada de espécime cirúrgico único, de formato cônico, e também marcada nas suas margens verdadeiras com nanquim antes de serem enviadas para estudo anatomopatológico.

A escolha da técnica a ser utilizada em cada paciente foi determinada por protocolo do Serviço de Patologia Cervical do referido hospital, no qual as lesões consideradas muito extensas e/ou profundas foram previamente determinadas para a técnica clássica, e as demais para a técnica de CAF.

O material utilizado para a técnica de conização englobava espéculo com ajuste para aspirador, pinça Pozzi, eletrocauterio, alças próprias para cirurgia de alta frequência, algodão, gaze, soluções reagentes para colposcopia (lugol e ácido acético), carpule para anestesia local e tubetes com cloridrato de lidocaína a 1% para anestesia local.

A avaliação dos cortes histológicos do produto de conização de cada paciente foi concentrada nos quesitos diagnóstico, margens excisionais livres ou comprometidas pela doença, extensão glandular da doença presente ou ausente e calculado o volume das peças de conização. O material avaliado foi o proveniente das lâminas confeccionadas e estudadas na época da conização, seguindo os critérios padrões do serviço de anatomia patológica do referido hospital e no momento desse estudo, revisadas. Esses cortes histológicos foram preparados por técnica convencional e corados pela hematoxilina-eosina.

O volume de colo uterino retirado foi calculado multiplicando-se o comprimento pela altura pela espessura da peça retirada e quando realizada CAF em duas peças o volume das duas peças foi somado para cálculo do volume final daquele produto de conização.

No espécime da conização, foi novamente confirmado o diagnóstico de NIC e, em alguns casos, houve divergência do resultado da biópsia prévia, ficando os espécimes cirúrgicos classificados como NIC 1 (quando a alteração histológica ficava restrita ao terço inferior do epitélio), NIC 2 (quando a alteração histológica ocupava os dois terços basais do epitélio), NIC 3 (quando a alteração histológica ocupava toda a extensão do epitélio) e carcinoma escamoso invasor de colo uterino (quando a alteração histológica ultrapassava a membrana basal).

#### ■ Análise estatística

Foi realizada análise estatística das variáveis, utilizando-se o programa SPSS 12.0, buscando intervalo de confiança (IC) superior a 95% e nível de significância de 5%, com cálculo do *odds ratio* (OR) para cada fator preditor de evolução desfavorável encontrado na análise uni e multivariada das variáveis.

A análise multivariada foi feita incluindo todas as variáveis com valor  $p < 0,25$ , utilizando-se a idade para controle.

Para equiparação dos dois grupos estudados foram avaliadas as variáveis idade, paridade, hábito do tabagismo e método anticoncepcional utilizado pelas pacientes.

Na variável idade, as pacientes foram comparadas por idade mínima, idade máxima, média e desvio padrão, sendo feito o cálculo do valor  $p$  para a diferença entre os grupos e calculado o OR da idade como variável determinante de evolução desfavorável, utilizando-se o teste  $t$  de Student.

A paridade dentre os grupos foi avaliada por média e desvio padrão e feito os mesmos cálculos que foram feitos para a idade, utilizando-se o teste de Mann-Whitney.

O hábito de fumar e a utilização de método anticoncepcional dentre os grupos foram avaliados por meio do teste do  $\chi^2$  e o cálculo do valor  $p$  foi feito determinando se essas variáveis influíram na evolução desfavorável das pacientes.

As variáveis relativas ao tratamento realizado e o resultado anatomopatológico das peças de conização foram comparadas entre os dois grupos por meio do teste do  $\chi^2$  e/ou teste exato de Fischer e o cálculo do valor p foi feito para cada variável, tanto em análise univariada quanto em análise multivariada (quando o valor p era menor que 0,25); sendo que para as variáveis que apresentaram valor  $p < 0,05$  foi, então, feito o cálculo do OR, ou seja, o risco de evolução desfavorável se aquela variável estiver presente.

## Resultados

Nessa amostra estudada, a média de idade encontrada no grupo estudo foi  $36,0 \pm 11,5$  anos (IC 95%: 33-40) e no grupo controle  $33,0 \pm 11,8$  anos (IC 95%: 30-36), com valor p de 0,2, não evidenciando diferença significativa entre os dois grupos

no que tange ao risco de persistência/recorrência da doença cervical e mostrando dois grupos bem homogêneos.

A paridade dentre as mulheres estudadas, o hábito de fumar e o método anticoncepcional não exerceram influência significativa na evolução desfavorável da doença cervical tratada, determinando uma amostra bem equiparada, conforme se pode ver na Tabela 1.

Os resultados referentes às variáveis relativas ao tratamento realizado por conização: a técnica cirúrgica, o resultado anatomopatológico do produto de conização (NIC1, NIC2 ou NIC3), as margens excisionais do produto de conização, a presença de extensão glandular na peça histológica e feito o cálculo do volume de cone retirado em  $\text{cm}^3$ , podem ser vistos na Tabela 2.

Dentro do grupo estudo, 43 pacientes foram submetidas a cone CAF e 5 à conização clássica; 23 delas

**Tabela 1.** Comparação das informações epidemiológicas no grupo com recorrência e controle

Variável	Classificação	n total	Grupo				Valor p (univariada)	Valor p (multivariada)	OR (IC95%)	Teste
			Controle		Estudo					
			$\bar{x} \pm DP$		$\bar{x} \pm DP$					
Idade		113	33,0 $\pm$ 11,8		36 $\pm$ 11,5		0,2	0,6	0,9	t de Student
Paridade		113	2,7 $\pm$ 2,3		3,3 $\pm$ 2,5		0,2	0,2	1,2	Mann-Whitney
			n	%	n	%				
Tabagismo (4)	Ex	10	5	7,8	5	11,1	0,6			$\chi^2$
	Não	45	25	39,1	20	44,4				
	Sim	54	34	53,1	20	44,4				
Método anticoncepcional (4)	Condom	20	9	45	11	55	0,8*			$\chi^2$
	DIU	5	3	60	2	40				
	Ltb	12	8	42	7	58				
	Oral	38	26	68	12	32				
	Nenhum	34	19	56	15	44				

\*p calculado para usar ou não método anticoncepcional.  
DIU: dispositivo intrauterino; Ltb: laqueadura tubária.

**Tabela 2.** Análise do tratamento e resultados anatomopatológicos

Variável	Classificação	n total	GRUPO				Valor p (univariada)	Valor p (multivariada)	OR (IC95%)	Teste
			Controle		Estudo					
			n	%	n	%				
Tipo de cirurgia	CAF	103	60	58	43	40	0,741			Fisher
	CONE	10	5	50	5	50				
Ap do Cone (6)	NIC1	8	3	37	5	63	0,179			$\chi^2$
	NIC2	43	30	70	13	30				
	NIC3	55	32	58	23	42				
Margens do cone (1)	Ambas+	3	0	0	3	100	<0,001**	<0,01	15	Fisher
	Ectocervical+	12	4	33	8	67				
	Endocervical+	9	0	0	9	100				
	Livres	88	61	70	27	30				
Extensão glandular	Ausente	47	25	53	22	47	0,447			Fisher
	Presente	66	40	61	26	39				
Volume do cone	Numérico	113	62		44		0,662			t de Student
			6,7 $\pm$ 7,7		6,2 $\pm$ 4,0					

\*\*Margem livre ou comprometida pela doença.  
Ap: anatomopatológico; CAF: cirurgia de alta frequência; OR: odds ratio; IC: intervalo de confiança.

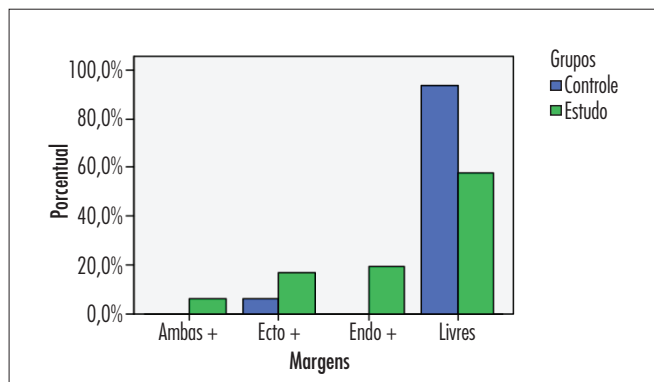
apresentaram NIC 3 no produto da conização, 13 NIC 2 e 5 apresentaram NIC 1 e 7 delas carcinoma invasor. Dessas 43, 27 apresentaram ambas as margens livres de doença residual no produto da conização, 9 lesão residual na margem endocervical, 8 lesão residual na margem ectocervical, 3 com ambas as margens comprometidas por lesão e 1 com margens não avaliáveis; 22 apresentaram presença de extensão glandular nas margens. Dentre as pacientes do grupo estudo, foi feito o cálculo do volume de colo uterino retirado, com uma média de 6,2 cm<sup>3</sup> de colo uterino retirado e desvio padrão de 4,0 cm<sup>3</sup>.

No grupo controle, 60 pacientes foram submetidas a cone CAF e 5 à conização clássica; 32 delas apresentaram NIC 3 no produto de conização, 30 NIC 2 e 3 com NIC 1. Quanto às margens, em 61 estavam margens livres de lesão residual no produto de conização, nenhuma com lesão residual na margem endocervical, 4 com lesão residual na margem ectocervical, nenhuma com ambas as margens comprometidas por lesão e uma com margens não avaliáveis. Adicionalmente, 40 apresentaram presença de extensão glandular no produto de conização. Dentre as pacientes do grupo controle, também foi feito o cálculo do volume de colo uterino retirado, com uma média de 6,7 cm<sup>3</sup> de colo uterino retirado e desvio padrão de 7,0 cm<sup>3</sup>.

Avaliando-se o comprometimento das margens, elas estiveram comprometidas em 21% dos casos, ocorrendo em 83% das vezes no grupo estudo e em 17% no grupo controle. O percentual de evolução desfavorável (persistência, recidiva ou progressão da doença) nessa amostra foi de 14% e houve, no conjunto das pacientes conizadas, taxa de perda de seguimento de 28%.

O comprometimento das margens do produto de conização foi a única variável relativa ao tratamento cirúrgico realizado que se correlacionou de forma significativa com a evolução desfavorável da NIC (Figura 1).

A análise univariada dos dados epidemiológicos e anatomopatológicos demonstrou serem fatores preditores de evolução desfavorável das NIC tratadas apenas as margens comprometidas do produto de conização. A



**Figura 1.** Análise das margens excisionais no produto de conização no grupo com recorrência e no grupo controle sem recidiva.

análise multivariada confirmou, como fator epidemiológico relacionado à evolução desfavorável, somente o comprometimento das margens no espécime cirúrgico, e para presença de lesão residual nas margens do produto de conização determinou-se um OR de 15 com valor  $p < 0,001$ .

## Discussão

Ao longo das últimas décadas, diversos estudos epidemiológicos e laboratoriais têm demonstrado que o carcinoma invasor do colo uterino é uma doença complexa, com muitos determinantes ambientais e genéticos<sup>9</sup>. Apesar do adequado tratamento da lesão precursora, a recorrência da NIC ocorrerá, em média, em 1 a 25% dos casos (podendo variar conforme tratamento realizado e população estudada), o que aumenta o risco para o câncer invasor<sup>10</sup>.

Os dados epidemiológicos relacionados à recidiva ou à persistência da doença pré-neoplásica apresentam-se de forma bastante variada na literatura, uma vez que a maioria dos estudos é retrospectivo, limitando a coleta de dados interferentes no sucesso e/ou falha do tratamento. Entretanto, os trabalhos que relacionam recorrência da doença cervical com persistência da infecção pelo vírus do HPV, após a cirurgia de conização, são praticamente unânimes em afirmar que a infecção viral persistente é um fator de risco independente<sup>4,6,11</sup>.

No que tange ao tratamento realizado para a NIC e o risco de doença residual, é quase unanimidade que o comprometimento das margens do cone é fator preditor de falha terapêutica. Alguns atribuem tanto à margem ectocervical, quanto à margem endocervical, a associação com persistência de doença<sup>12-14</sup>. Outros atribuem somente à margem ectocervical essa correlação<sup>15</sup> e há ainda os que atribuem apenas à margem endocervical<sup>16,17</sup>. Contudo, alguns estudos não encontraram associação entre o comprometimento das margens do produto de conização e a recorrência, o que provavelmente tem relação com a técnica de conização realizada associada ao perfil da paciente escolhida para o estudo, pois a maioria dos serviços que utiliza a técnica do CAF retira apenas a margem ectocervical e não faz a retirada do canal endocervical, ou apenas utilizam a técnica do CAF para lesões pequenas e de menor gravidade, o que poderia ter relação com um risco de recorrência menor<sup>6,18</sup>.

Entretanto, um estudo no qual se avaliou a presença de lesão residual de NIC e/ou carcinoma de colo uterino em peças de histerectomia de pacientes previamente conizadas (técnica clássica ou CAF), observou que 28,8% das mulheres com achado de NIC 3 na biópsia de colo apresentaram carcinoma microinvasor ou invasor no cone e que essas mesmas pacientes apresentaram comprometimento das margens do cone entre 28 a 49% das vezes<sup>3</sup>.

Da mesma forma, outro estudo avaliando a recorrência em pacientes submetidas à histerectomia após conização clássica, observou que a margem endocervical estava comprometida em um percentual maior que a margem ectocervical dessas mesmas pacientes, e que a recorrência esteve presente em 53,8% das pacientes com margens comprometidas *versus* 12,9% daquelas com margens livres<sup>4</sup>. No entanto, em um estudo semelhante, apenas a margem ectocervical comprometida foi observada como fator preditivo de doença residual em pacientes submetidas à histerectomia pós-conização, e discutida a questão da multifocalidade da NIC como provável causa para esse achado<sup>15</sup>.

Mais recentemente, outro estudo concluiu que a presença de envolvimento endocervical extenso da margem do cone é um forte preditor de doença residual, porém esse estudo incluiu pacientes com média de idade de 48,6 anos, o que explica tal achado, uma vez que pacientes menopausadas não apresentam a junção escamocolunar adentrando ou totalmente interna ao canal endocervical, o que aumenta risco de doença residual presente na margem endocervical<sup>16</sup>.

Para Ramchandani et al.<sup>17</sup> os fatores preditores de doença persistente e/ou recorrente, observados em seu estudo, foram a severidade da doença e o comprometimento da margem endocervical, mas discutem como limitação do estudo o fato do mesmo ser retrospectivo e apresentar grande perda de seguimento entre as pacientes estudadas, semelhante ao nosso estudo, que também apresentou limitação na coleta de dados por ser um estudo retrospectivo e com alta taxa de perda de seguimento<sup>17</sup>.

Em outro estudo retrospectivo de análise da persistência ou recorrência da NIC em pacientes submetidas à conização, de forma similar a este aqui realizado, foi observado um percentual de recorrência de 4,2%. Concluiu-se que a técnica de conização, o *status* da margem, a presença de extensão glandular e dados epidemiológicos como idade e paridade não tinham relação com a evolução desfavorável e, sim, a detecção de altos níveis de DNA HPV de alto risco oncogênico na pré-conização<sup>6</sup>.

Dentro da mesma linha de pesquisa, já foi observado que índices extremamente altos de persistência de NIC em mulheres soropositivas para vírus da imunodeficiência humana (HIV) e com doença residual nas margens da conização. A conclusão é que um seguimento mais intensivo deveria ser oferecido a pacientes com margens comprometidas e soropositivas com contagem de CD4 menor que 500, mas permanecia duvidoso se mulheres com NIC persistente estão em maior risco de progressão para carcinoma invasor<sup>19</sup>. Estudos mais atuais confirmam nossas conclusões de que a presença de lesão residual de NIC nas margens do produto de conização são importantes preditores de falha terapêutica<sup>20-23</sup>.

Levando em consideração os resultados do presente estudo, concluímos que ambas as margens são igualmente importantes no risco de recorrência, pois o grande percentual de margens livres esteve presente no grupo controle e as comprometidas no grupo estudo. Além disso, quando a técnica de conização obedece a um adequado rigor técnico, normalmente a margem ectocervical e/ou endocervical ficam comprometidas por doença residual quando a lesão é muito extensa ou muito profunda, o que sugere doença de maior gravidade.

## Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Câncer: colo do útero [citado 2011 Mar 24]. Disponível em: <[http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo\\_uterio/definicao](http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/colo_uterio/definicao)>
2. Frazer I. Correlating immunity with protection for HPV infection. *Int J Infect Dis*. 2007;11 Suppl 2:S10-6.
3. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon DD, et al. 2006 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):340-5.
4. Maluf PJ, Adad SJ, Murta EF. Outcome after conization for cervical intraepithelial neoplasia grade III: relation with surgical margins, extension to crypts and mitoses. *Tumori*. 2004;90(5):473-7.
5. Figueiredo PG, Gontijo RC, Derchain SFM, Nakano FY, Teixeira JC, Martinez EZ. Carcinoma microinvasor no cone pós-biopsia dirigida compatível com NIC 3. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2002;24(1):37-43.
6. Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol*. 2000;79(2):294-9.
7. Park JY, Lee KH, Dong SM, Kang S, Park SY, Seo SS. The association of pre-conization high-risk HPV load and the persistence of HPV infection and persistence/recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after conization. *Gynecol Oncol*. 2008;108(3):549-54.
8. Russomano F, Reis A, Camargo MJ, Grinszlej B, Tristão MA. Recurrence of cervical intraepithelial neoplasia grades 2 or 3 in HIV-infected women treated by large loop excision of the transformation zone (LLETZ). *Sao Paulo Med J*. 2008;126(1):17-22.
9. Sarian LO, Derchain SFM, Bastos JFB. Métodos diagnósticos para o rastreamento do câncer de colo. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2010;32(8):363-7.
10. Leitao MM Jr, White P, Cracchiolo B. Cervical cancer in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Cancer*. 2008;112(12):2683-9.
11. Acladios NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchener H. Persistent human papillomavirus infection and smoking

- increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int J Cancer*. 2002;98(3):435-9.
12. Duggan BD, Felix JC, Muderspach LI, Gebhardt JA, Groshen S, Morrow CP, et al. Cold-knife conization versus conization by loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;180(2 Pt 1):276-82.
  13. Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan LM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG*. 2001;108(10):1025-30.
  14. Lima MI, Tafuri A, Araújo AC, Lima LM, Melo VH. Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009;104(2):100-4.
  15. Natee J, Therasakvichaya S, Boriboonhirunsarn D. Prevalence and risk factors for residual cervical neoplasia in subsequent hysterectomy following LEEP or conization. *J Med Assoc Thai*. 2005;88(10):1344-8.
  16. Kietpeerakool C, Khunamornpong S, Srisomboon J, Siriaunkgul S, Suprasert P. Cervical intraepithelial neoplasia IHIII with endocervical cone margin involvement after cervical loop conization: is there any predictor for residual disease? *J Obstet Gynaecol Res*. 2007;33(5):660-4.
  17. Ramchandani SM, Houck KL, Hernandez E, Gaughan JP, Roth A. Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. *MedGenMed*. 2007;9(2):24.
  18. Costa S, De Nuzzo M, Infante FE, Bonavita B, Marinelli M, Rubino A, et al. Disease persistence in patients with cervical intraepithelial neoplasia undergoing electrosurgical conization. *Gynecol Oncol*. 2002;85(1):119-24.
  19. Adam Y, van Gelderen CJ, Bruyn G, McIntyre JA, Turton DA, Martinson NA. Predictors of persistent cytologic abnormalities after treatment of cervical intraepithelial neoplasia in Soweto, South Africa: a cohort study in a HIV high prevalence population. *BMC Cancer*. 2008;8:211.
  20. Ghaem-Maghani S, De-Silva D, Tipples M, Lam S, Perryman K, Soutter W. Determinants of success in treating cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG*. 2011;118(6):679-84.
  21. Malapati R, Charapala S, Cejtin HE. Factors influencing persistence or recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after loop electrosurgical excision procedure. *J Low Genit Tract Dis*. 2011;15(3):177-9.
  22. 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.
  23. Woo YL, Badley C, Jackson E, Crawford R. Long-term cytological and histological outcomes in women managed with loop excision treatment under local anaesthetic for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Cytopathology*. 2011;22(5):334-9.