

I Simpósio Evidências e Atualizações em Ciências Médicas - UNITRI

Área Temática: Medicina

LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS DE ALTO GRAU: CORRELAÇÃO HISTOLÓGICA, ANÁLISE DE MARGENS E RECIDIVAS

- Prado Filho, Francisco Cyro Reis de Campos¹
- Perobelli, Giovani Mendolla²
- Ribeiro, Isabelle Louise Morais²
- Guedes Júnior, Cairo Antônio¹

1- Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia - UFU

2- Acadêmicos de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia - UFU

RESUMO

Lesões intraepiteliais cervicais de alto grau (LIEAG) são processos proliferativos com alto grau de atipias nucleares que atingem a porção média do epitélio do colo uterino ou até toda sua espessura. O tratamento clássico da LIEAG compreende procedimentos cirúrgicos excisionais do colo uterino através da Cirurgia de Alta Frequência (CAF), porém as sequelas advindas do tratamento incluem partos prematuros em mulheres que apresentam gestação subsequente. A análise das margens histológicas de ressecção comprometidas com neoplasia de alto grau indicava nova abordagem cirúrgica, aumentando ainda mais a morbidade associada ao tratamento. Revisões posteriores mostraram que apenas uma minoria das pacientes com margens comprometidas apresentava recidiva e a conduta foi revisada. Atualmente a conduta em casos de margem cirúrgica comprometida por neoplasia de alto grau é seguimento em curto intervalo (6 meses) por intervalos de tempo mais longos (2 anos). Novos estudos têm demonstrado que a análise de risco para recorrência de LIEAG revela que os fatores mais relevantes para recidiva são a idade e a presença de margens comprometidas. O presente estudo avaliou 196 pacientes com LIEAG em exames citológicos iniciais, das quais 137 foram submetidas a CAF. Das 120 pacientes com LIEAG citológica, 4 eram lesões glandulares endocervicais, 9 casos eram câncer de colo, 75 confirmaram LIEAG, 29 casos eram negativos e 1 caso era hiperplasia endometrial. Nos 65 casos de atipia celular de significado indeterminado possivelmente de alto grau (ASC-H), 44 confirmaram lesão de alto grau (S=70,76%), 2 casos de câncer, 9 negativos e 8 LIEBG. Entre as 98 pacientes com CAF com margens avaliadas, 61 tinham margens livres com 21 recidivas (34,42%), enquanto 37 margens comprometidas tiveram recidiva em 17 (45,94%) – RR=1,33. Conclusão: a revisão de conduta para pacientes com margens comprometidas deve considerar nova intervenção, visando reduzir o risco de recidivas.

Palavras-chave: câncer de colo uterino; lesão intraepitelial escamosa cervical; HPV

HIGH-GRADE SQUAMOUS CELL INTRAEPITHELIAL LESIONS: HISTOLOGICAL CORRELATION, MARGIN ANALYSIS AND RECURRENCES

ABSTRACT

High-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) are proliferative processes with a high degree of nuclear atypia that affect the middle portion of the epithelium of the uterine cervix or up to its entire thickness. The classic treatment of HSIL includes excisional surgical procedures of the uterine cervix through High Frequency Surgery (LEEP), but the sequelae resulting from the treatment include premature births in women who have subsequent pregnancies. The analysis of the histological margins of resection compromised by high-grade neoplasm indicated a new surgical approach, further increasing the morbidity associated with the treatment. Subsequent reviews showed that only a minority of patients with compromised margins had recurrence, and the management was reviewed. Currently, the management in cases of surgical margin compromised by high-grade neoplasia is follow-up at a short interval (6 months) for longer periods of time (2 years). New studies have shown that the risk analysis for recurrence of HSIL reveals that the most relevant factors for recurrence are age and the presence of compromised margins. The present study evaluated 196 patients with HSIL in initial cytological examinations, of whom 137 underwent LEEP. Of the 120 patients with cytologic HSIL, 4 were endocervical glandular lesions, 9 cases were colon cancer, 75 confirmed HSIL, 29 cases were negative, and 1 case was endometrial hyperplasia. Of the 65 cases of cell atypia of undetermined possible high-grade significance (ASC-H), 44 confirmed high-grade lesions (S=70.76%), 2 cases of cancer, 9 negative cases and 8 LSIL. Among the 98 patients with LEEP with margins evaluated, 61 had free margins with 21 recurrences (34.42%), while 37 compromised margins had recurrence in 17 (45.94%) – RR=1.33. Conclusion: the review of management for patients with compromised margins should consider a new intervention to reduce the risk of recurrence.

Keywords: cervical cancer; squamous cell intraepithelial cervical neoplasia; HPV

1. INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é a terceira neoplasia maligna mais comum entre as mulheres no Brasil, atrás apenas do câncer de mama e de intestino (INCA, 2023). Estratégias eficientes de prevenção com a realização de exame citológico cervical e a vacinação contra o vírus HPV podem vir a erradicar esta neoplasia ou reduzi-la a níveis extremamente baixos, comparada aos padrões atuais, como se verifica atualmente em países desenvolvidos como a Austrália e Europa (CHEUNG, et al. 2019).

As Lesões Intraepiteliais de Alto Grau (LIEAG) compreendem neoplasias restritas ao epitélio com atipias nucleares ao menos até a porção média do epitélio, ou até sua totalidade. Apesar de sua correlação de risco com o câncer de colo e sua potencial evolução, apenas 12% dos casos vão efetivamente evoluir. Não há até o presente, mecanismos que diferenciem quais pacientes terão evolução favorável ou desfavorável. O tratamento clássico para as LIEAG é a excisão cirúrgica através de Cirurgia de Alta Frequência (CAF), porém a literatura mostra

claramente que o procedimento pode ter sequelas em pacientes com gestação subsequente, aumentando o índice de partos prematuros e baixo peso ao nascer (CHEUNG, et al. 2019).

Dentre os aspectos analisados no material histológico ressecado em CAF, a análise do comprometimento das margens pela neoplasia é talvez o mais controverso. No passado, o comprometimento de margens implicava obrigatoriamente em reabordagem cirúrgica, aumentando ainda mais a morbidade do tratamento. Revisões posteriores mostravam que uma minoria de pacientes apresentava recidiva e a conduta foi revista, não mais se realizando nova cirurgia, exceto naquelas que apresentavam recidiva de lesões (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004).

Estudos atuais estão novamente reavaliando a postura atual, voltando a valorizar a análise de margens como um dos fatores mais importantes para a recidiva neoplásica (ANDERSSON S, MEGYESSI D, BELKIĆ K, ALDER S, ÖSTENSSON E, MINTS M, 2021; ARBYN M, et al., 2017; SOPRACORDEVOLE F, et al, 2019). Analisar o impacto de margem comprometida é o objetivo do presente estudo.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

O presente estudo foi realizado de forma observacional retrospectiva descritiva, através da análise de prontuários médicos de pacientes atendidas no Ambulatório de Patologia Cervical e Vulvar do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia – EBSERH, no período de 01 de janeiro de 2018 a 31 de dezembro de 2022.

Como critério de inclusão, foram elencadas ao estudo pacientes do sexo feminino com diagnóstico citológico de rastreamento de Lesão Intraepitelial de Alto Grau ou de Atipias Celulares de Significado Indeterminado possivelmente de alto grau (ASC-H), independentemente da idade, com exclusão daquelas que não apresentavam as patologias descritas ou apresentassem ausência de dados em prontuário. A casuística inicial compreendeu 196 pacientes, com 3 exclusões por dados incompletos de prontuário, sendo 65 pacientes com ASC-H e 120 pacientes com LIEAG, 4 casos de câncer de colo uterino e 4 de atipia glandular (AGC).

Pacientes encaminhadas foram avaliadas em ambulatório especializado, com realização de colposcopia por profissionais experientados (> 5 anos na área). Em vigência de lesões colposcópicas, foi realizada biópsia dirigida. Os parâmetros avaliados foram o diagnóstico clínico, resultado de biópsia cervical, a evolução clínica, comprometimento de margens e recidiva de lesão. 137 pacientes foram submetidas a CAF com análise de margens em 98 pacientes. 39 pacientes a avaliação de margem foi comprometida por efeitos de cautério ou fragmentação do material. Tempo de acompanhamento médio foi de 27,6 meses.

O projeto foi aprovado pelo CEP-UFU, sob no. CAE 59189922.2.0000.5152 em 08 de julho de 2022.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A mediana da idade foi de 42 anos de idade (26-82 anos) com acompanhamento médio de 27,6 meses.

Dentre as pacientes encaminhadas com diagnóstico citológico de ASC-H (65), 2 casos revelaram câncer de colo uterino, 9 biópsias foram negativas, 8 LIEBG e 44 confirmaram

LIEAG (S=70,76%). Os dados são compatíveis com os padrões de correlação cito-histológica da literatura (INCA, 2016; WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2004; CHEUNG LC, et al. 2019).

Da casuística final de 120 pacientes que tinham diagnóstico citológico de LIEAG, 4 casos revelaram se tratar de lesão de endocérvice (glandular), 9 casos o diagnóstico final foi câncer, 75 casos confirmaram o diagnóstico de LIEAG e 29 casos foram negativos ou com lesões de baixo grau e 1 caso se revelou hiperplasia de endométrio.

Dos 4 casos citológicos de câncer de colo uterino, 3 foram confirmados e 1 a biópsia e seguimento foi negativa.

Análise combinada de dados do presente estudo e de citologias de LIEBG (83 casos do mesmo levantamento) revelou os seguintes parâmetros do exame citológico: Sensibilidade = 90,69%; Especificidade = 52,70%; Acurácia = 75%; Valor Preditivo Positivo = 69,02%; Valor Preditivo Negativo = 82,97%. Estes valores são próximos dos padrões de literatura para o exame de Papanicolau, porém pequenas discrepâncias podem estar associadas ao fato de ser uma amostra de referência e não uma amostra populacional independente.

A análise de margens cirúrgicas viáveis revelou 61 pacientes com margens livres, das quais 21 apresentaram recidivas ao longo do seguimento (34,42%) e 37 pacientes apresentaram margem da peça cirúrgica comprometida por neoplasia, das quais 17 tiveram recidiva (45,94%). O risco relativo associado à presença de margem comprometida foi de 1,33, ou um aumento de 33% na probabilidade de recorrência quando as margens se mostram positivas.

A análise de margens voltou a ganhar relevância em tempos recentes, depois de passar relegada a fator menor, incapaz de mudar condutas imediatas. Estudo de Andersson S, Megyessi D, Belkić K, Alder S, Östensson E, Mints M (2021), revelou que a presença de margens comprometidas e idade são os fatores mais relevantes na predição de recorrência em mulheres submetidas a CAF. Dados semelhantes haviam sido descritos por Sopracordevole F, et al. (2019) e Hoffman SR, et al. (2017). Metanálise de Arbyn M, et al. (2017) mostrava que margens inadequadas (comprometidas) eram importante parâmetro para falha do tratamento das LIEAG. Os dados apresentados neste estudo corroboram estes achados, com um aumento de 33% no risco de recorrência nas pacientes com margens comprometidas. Mesmo não tendo uma casuística tão ampla quanto alguns dos estudos internacionais e sendo um estudo retrospectivo, a confirmação destes dados devem fazer com que a conduta conservadora expectante em margens comprometidas seja revista.

4. CONCLUSÃO

A presença de margens comprometidas em exérese de Lesões Intraepiteliais de Alto Grau é um fator relevante para a recidiva da doença e a conduta clássica de acompanhamento deve ser revista, retomando-se a reabordagem imediata destas pacientes.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANDERSSON S, MEGYESSI D, BELKIĆ K, ALDER S, ÖSTENSSON E, MINTS M. Age, margin status, high-risk human papillomavirus and cytology independently predict recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia up to 6 years after treatment. **Oncol Letters** 2021, 22: 684-702.

ARBYN M, ET AL. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. **Lancet Oncol** 2017,18(12): 1665-79.

BRASIL - Ministério da Saúde – Instituto Nacional do Câncer. **Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer de Colo do Útero**. 2a Edição. Rio de Janeiro, 2016: 114 pg.

Disponível em:

https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_para_o_rastreamento_do_cancer_do_colo_do_uterio_2016_corrigeo.pdf. Acesso em 02 de janeiro de 2024.

BRASIL - Ministério da Saúde – Instituto Nacional do Câncer. **Estimativa 2023 – Incidência de Câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2023: 162 pg. Disponível em:

<https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/estimativa-2023.pdf>.

Acesso em 02 de janeiro de 2024.

CHEUNG LC, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. **J Lower Gen Tract Dis** 2020,24: 90-101.

CUZICK J. Long-term cervical cancer prevention strategies across the globe. **Gynecol Oncol** 2010; 117: S11-S14.

EBISCH RMF, RUTTEN DWE, INTHOUT J, MELCHERS WJG, MASSUGER LFAG, BULTEN J, BEKKERS RLM, SIEBERS AG. Long-Lasting Increased Risk of Human Papillomavirus-Related Carcinomas and Premalignancies After Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 3: A Population-Based Cohort Study. **J Clin Oncol**. 2017 Aug 1;35(22):2542-2550.

HOFFMAN SR, TAM L, LOCKHART A, SANUSI A, SANTO LD, DAVIS M, MCKINNEY DA, BROWN M, POOLE C, WILLAME C, SMITH JS. Patterns of persistent HPV infection after treatment for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review. **Int J Cancer** 2017; 141: 8-23.

SOPRACORDEVOLLE F, et al. Role of close endocervical margin in treatment failure after cervical excision for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. **Arch Pathol Lab Med** 2019,143(8): 1006-11.

WORLD HEALTH ORGANIZATION - International Agency for Research on Cancer. Sellors JW, Sankaranarayanan R (ED.). **Colposcopia e tratamento da neoplasia intraepitelial cervical: Manual para principiantes**. Lyon, 2004. Disponível em: <https://screening.iarc.fr/colpo.php>. Acesso em 04 de janeiro de 2024.