

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ**

**PRISCILA MOLON FABRI DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DAS TAXAS DE PERSISTÊNCIA E/OU  
RECORRÊNCIA DE LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS EM  
PACIENTES SUBMETIDAS À CONIZAÇÃO A FRIO OU  
EXÉRESE DA ZONA DE TRANSFORMAÇÃO POR LESÃO DE  
ALTO GRAU DE ACORDO COM O ESTADO DAS MARGENS  
CIRÚRGICAS**

**CURITIBA/2014**

**PRISCILA MOLON FABRI DE OLIVEIRA**

**AVALIAÇÃO DAS TAXAS DE PERSISTÊNCIA E/OU  
RECORRÊNCIA DE LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS EM  
PACIENTES SUBMETIDAS À CONIZAÇÃO A FRIO OU  
EXÉRESE DA ZONA DE TRANSFORMAÇÃO POR LESÃO DE  
ALTO GRAU DE ACORDO COM O ESTADO DAS MARGENS  
CIRÚRGICAS**

Dissertação apresentada como requisito à conclusão do curso de Especialização em Tocoginecologia Avançada – Área de concentração em Patologia do Trato Genital Inferior e Colposcopia, do Setor de Ciências da Saúde, Curso de Ginecologia Especializada, da Universidade Federal do Paraná

Orientadora: Profa. Dra. Rita Maira Zanine

CURITIBA/2014

## RESUMO

As lesões intraepiteliais cervicais são causadas principalmente pelos HPV de alto risco 16 e 18 e de acordo com o grau de displasia são classificadas em leve e moderada/grave. Essa última possui muita probabilidade de progredir para o carcinoma, caso não seja tratada. Entre as formas de tratamento destacam-se os métodos excisionais como a exérese da zona de transformação e a conização a lâmina a frio, as quais fornecem material para a análise histopatológica e permitem a certeza de excisão completa da lesão. Diante do resultado de margens comprometidas por doença pode-se considerar que há doença residual e do resultado de margens livres, não se pode ter certeza da excisão completa, tendo em vista a possibilidade de existirem lesões multifocais.

Após o tratamento das lesões, as pacientes devem ser acompanhadas, já que apresentam maior chance de uma nova lesão que a população geral. Além disso, há fatores de risco para a recorrência de lesão que são: estado das margens, grau histológico, persistência da infecção pelo vírus HPV e o tipo viral envolvido, acometimento glandular, imunossupressão como pacientes com HIV, marcadores moleculares, dados demográficos (como idade, tabagismo e comportamento sexual), modalidade de tratamento e presença de canal endocervical comprometido.

O tempo, intervalo e forma de acompanhamento das pacientes no pós operatório devem ser baseados principalmente no estado das margens. Aquelas com margens comprometidas merecem seguimento por mais tempo, em intervalos menores e com mais recursos diagnósticos. E, nos casos de ressurgimento da doença devem ser retratadas.

O retratamento consiste em reconização, histerectomia simples e histerectomia com linfadenectomia, dependendo da idade da paciente, status de fertilidade, consentimento da paciente e experiência do cirurgião.

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	5
1.1 OBJETIVO GERAL.....	6
1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	6
2 EPIDEMIOLOGIA DAS LESÕES PRÉ MALIGNAS E DO CARCINOMA DE COLO DO ÚTERO .....	7
3 FORMAS DE TRATAMENTOS DAS LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS	10
4 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DAS PEÇAS CIRÚRGICAS.....	15
5 FATORES PROGNÓSTICOS PARA A RECORRÊNCIA DAS LESÕES CERVICAIS .....	16
6 AVALIAÇÃO DAS MARGENS.....	21
7 SEGUIMENTO APÓS O TRATAMENTO .....	26
7.1 NOMENCLATURA.....	26
7.2 TAXA DE RECORRÊNCIA .....	26
7.3 TAXA DE RECORRENCIA SEGUNDO AS MARGENS.....	28
7.4 SEGUIMENTO .....	30
7.5 PESQUISA DO HPV .....	33
7.6 RESULTADOS CITOLÓGICOS .....	35
8 RETRATAMENTO .....	37
9 CONCLUSÃO.....	40
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	42

## 1 INTRODUÇÃO

O papiloma vírus humano (HPV) está intimamente relacionado ao desenvolvimento das lesões intraepiteliais cervicais e do câncer do colo uterino. Esse vírus possui vários tipos classificados em “baixo” e “alto risco” para oncogênese. Os principais relacionados às lesões cervicais são os tipos 16 e 18. Por sua vez, as lesões são classificadas em baixo e alto grau de acordo com o grau de displasia. As lesões de alto grau quando não tratadas tem grande possibilidade de progredir para o câncer cervical, que atualmente se trata na 2ª neoplasia mais comum das mulheres brasileiras. Por isso, as lesões geralmente são tratadas por métodos excisionais que permitem a confirmação histológica, determinar o tamanho da lesão e a certeza de excisão completa.

Entre as formas de tratamento, destacam-se a conização a frio e a exérese da zona de transformação com cirurgia de alta frequência (CAF). Ambas produzem peças cirúrgicas que são enviadas para análise histopatológica que, além da confirmação diagnóstica, fornece dados como o acometimento das margens cirúrgicas por doença. Diante desse achado, tende-se a acreditar na possibilidade da presença de doença residual que poderá posteriormente progredir para carcinoma. Preocupados isso, os diversos serviços médicos manejam esses casos à sua maneira. Ou seja, permanece controversa a conduta frente a casos com margens comprometidas.

## **1.1 OBJETIVO GERAL**

Avaliar a taxa de doença residual/recorrência das lesões de alto grau após o tratamento cirúrgico de acordo com o estado das margens, comprometidas ou livres.

## **1.2 OBJETIVO ESPECÍFICO**

- a. Discorrer sobre as formas de tratamento das lesões intraepiteliais de alto grau
- b. Identificar fatores de risco, como o estado das margens e a presença do DNA HPV antes e após o tratamento inicial, para recorrência.
- c. Avaliar a taxa de margens comprometidas de acordo com a técnica utilizada para o tratamento
- d. Avaliar a taxa de doença residual ou recorrente em pacientes com margens comprometidas
- e. Determinar formas, intervalos e tempo de seguimento pós-cirúrgico.
- f. Avaliar necessidade e formas de retratamento no casos de doença residual e recorrência

## **2 EPIDEMIOLOGIA DAS LESÕES PRÉ-MALIGNAS E DO CARCINOMA DE COLO DO ÚTERO**

As lesões cervicais são classificadas, de acordo com a espessura de epitélio ocupado por células indiferenciadas, em displasia leve ou Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 1 (NIC1), que são transitórias e geralmente não precisam ser tratadas e; displasia grave ou Neoplasia Intraepitelial Cervical grau 2/3(NIC2/3), a qual tem maior probabilidade de progressão para o carcinoma invasor. <sup>1</sup>

Está bem estabelecido o papel do HPV na patogênese das lesões, tanto que há evidências de que os de alto risco causam cerca de 85% das NIC 1 e quase 100% das NIC 2/3. <sup>2</sup> Fatores virais como tipo, carga, persistência e capacidade de integração do seu DNA ao da célula são intimamente relacionados ao desenvolvimento das lesões. A infecção viral ocorre principalmente entre 20 e 24 anos e, após 15 a 20 anos, se persistir há a progressão para lesão precursora e o desenvolvimento do câncer. <sup>3,4,5</sup> Assim, a maior incidência de lesões precursoras ocorre na 5ª década de vida, como nas europeias em que se detectam as lesões entre 40 e 50 anos. <sup>6</sup> E em outro estudo, a média de idade do diagnóstico das NIC 2/3 foi de 37,8 anos. <sup>7</sup> Nessa faixa etária, em média aos 34 anos, outros autores encontraram entre as anormalidades citológicas: 33,2% LIEAG, 20,4% LIEBG; 7% carcinoma invasor e 39,4% cervicite crônica. Entre as LIEAG, 79,8% possuíam entre 20 e 45 anos. <sup>8</sup> Já em outro estudo, o achado de LIEAG foi menor ainda, cerca de 0,6%. <sup>3</sup>

Uma vez deflagrado o processo de carcinogênese e sem intervenção médica oportuna desenvolve-se a neoplasia do colo uterino, a qual atinge cerca de 18430 casos novos e contribui com 4800 mortes ao ano no Brasil. <sup>9</sup> Nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos, esses índices são menores. Em 2010, o câncer de colo útero foi o

terceiro mais comum entre as mulheres norte-americanas, sendo 12200 novos casos no ano e 4210 mortes. <sup>6</sup> Por isso as NIC 3 devem ser rastreadas e tratadas<sup>10,11</sup>. Em um estudo essas lesões não foram tratadas e possuíram taxas de regressão, persistência e progressão de 32 a 43%, 35 a 56% e 14 a 22%, respectivamente. <sup>12</sup> Já em outra pesquisa, os autores identificaram que as taxas de persistência, progressão para NIC3 e para câncer são maiores conforme o grau de displasia. (ver tabela 1)

<b>Table 1 Grade of cervical intraepithelial neoplasia and risk of progression over lifetime</b>			
<b>Degree of Cervical Intraepithelial Neoplasia</b>	<b>Risk of Persistent HPV</b>	<b>Risk of Progression to CIN 3</b>	<b>Risk of Progression to Cervical Cancer</b>
CIN 1	30%	10%	1%
CIN 2	40%	20%	5%
CIN 3	n/a	n/a	12%

Tabela 1- Risco de persistência do HPV e progressão para NIC3 e câncer de acordo com o grau de displasia cervical. <sup>3</sup>

Através do rastreamento e do tratamento dessas lesões pode-se obter uma redução de 80% na mortalidade. <sup>4,5</sup> No Brasil, o rastreamento deve ser realizado em pacientes entre 25 e 64 anos através de citologias oncóticas anuais e, após 2 exames consecutivos normais, passa-se a realizá-las trienalmente. No entanto, na presença de achado citológico de lesão de alto grau a paciente deve ser encaminhada para a colposcopia. Nesse exame, identifica-se as alterações visuais e quando compatíveis com lesões de alto grau a paciente é encaminhada para o tratamento. <sup>1</sup>

A meta governamental é obter o máximo de rastreio das lesões na população-alvo para reduzir as morbidade e mortalidade por câncer do colo uterino, a exemplo da Inglaterra em que o programa é capaz de realizar screening em 80% da população alvo, através de citologia em meio líquido e teste de biologia molecular. No entanto, no

Brasil, onde não se dispõe desses recursos, a cobertura atinge 20% e; na América Central e do Sul alcança-se apenas 13% da população alvo.<sup>6</sup>

### 3 FORMAS DE TRATAMENTOS DAS LESÕES INTRAEPITELIAIS CERVICAIS

Como citado anteriormente, preconiza-se o tratamento das lesões de alto grau, pois, quando não tratadas, possuem taxas de regressão, persistência e progressão de 32 a 43%, 35 a 56% e 14 a 22%, respectivamente.<sup>12</sup> Para isso, pode-se utilizar métodos excisionais como a conização por bisturi a frio ou eletrocirúrgica que são capazes de fornecer material para a análise anátomo-patológica da lesão.<sup>4</sup> No Brasil, desde 1997, vêm se reduzindo a incidência do câncer do colo do útero devido à implantação do Programa Viva Mulher, que implicou o aumento da detecção de lesões intraepiteliais e o sucesso do encaminhamento aos centros terciários para realização do Método Ver e Tratar.<sup>1</sup> Esse método consiste em a paciente ser submetida a EZT assim que detectada a LIEAG na citologia e na colposcopia, ou seja, o diagnóstico e o tratamento são realizados em uma única visita médica, desde que a colposcopia seja satisfatória e com achados compatíveis com o resultado citológico, que a lesão esteja limitada a ectocérvice ou que se estenda até o 1º cm do canal.<sup>13</sup>

Esse método tem se mostrado válido, já que um estudo demonstrou que somente 26,7% das pacientes submetidas a ele não apresentavam lesão, enquanto que 72,6% possuíam NIC2/3 ou carcinoma. Dessa maneira, o benefício do tratamento de oportunidade se sobrepõe aos danos do sobretratamento levando-se em consideração que muitas pacientes perdem o seguimento entre o diagnóstico e o tratamento.<sup>14</sup> Por outro lado, deve-se atentar acerca do sobretratamento nos casos de mulheres jovens que desejam preservar o seu útero e a fertilidade.<sup>15</sup> Esse grupo etário apresenta grande incidência das lesões, tanto que no trabalho de Nogara et.al. a média de idade das pacientes submetidas a EZT por LIEAG foi de 36 anos, sendo que a maioria estava abaixo dos 35.<sup>14</sup>

Outra opção de manejo é a realização de citologia e colposcopia periódicas para se verificar a regressão espontânea da lesão de alto grau. No entanto, segundo os novos protocolos, essa conduta conservadora é reservada às mulheres jovens que apresentam a possibilidade de 40% de regressão da lesão em 1 ano quando abaixo de 30 anos de idade e nos casos de lesões de baixo grau independente da idade. Tanto que, o estudo ALTS (ASCUS and LSIL Triage Study) feito nos EUA demonstrou que mulheres com ASCUS e LIEBG acompanhadas com exames clinico-citológico durante 2 anos obtiveram uma taxa de regressão de 40% para o NIC2. E também o estudo Cervical Intraepithelial Neoplasia Cohort concluiu que o tratamento conservador das LIEAG com criocauterização está associada a altas taxas de recidiva em 6 anos (34%) e três vezes mais chance de desenvolver o câncer, quando comparada a outro tratamento cirúrgico. À semelhança, embora num estudo realizado em Botucatu as mulheres com LIEAG submetidas à eletrocauterização obtiveram 73,5% de regressão enquanto que a remissão espontânea ocorreu em 22,4% do grupo sem tratamento, os autores não consideraram esse método eficaz por não haver total segurança na remissão das lesões pois houve 3 delas que progrediram para câncer invasor. Já outros autores realizam uma pesquisa em que as pacientes com LIEAG ou foram acompanhadas com citologia e colposcopia ou sofreram intervenção cirúrgica. Obtevem-se 10,7% de recidiva em até 3 anos, sendo que metade delas recidivaram em menos de 1 ano. Entre as pacientes com tratamento conservador 33% recidivaram, a maioria em até 1 ano. E entre as que foram submetidas à cirurgia, 7% recidivaram em até 1 ano. Assim, a taxa de remissão nas não tratadas foi de 66,7% enquanto nas outras de 93,1%.<sup>8</sup>

Dessa forma, geralmente opta-se pelo tratamento que pode ser por métodos ablativos como a crioterapia, laser, eletrofulguração e cauterização química ou métodos excisionais, os quais são mais utilizados por proverem o material para a avaliação

anatomopatológica e a certeza da excisão completa da lesão. Esses últimos consistem em exérese da zona de transformação (EZT), conização a frio, a laser ou por agulha eletrocirúrgica ou histerectomia.<sup>1,4</sup>

As mais utilizadas são a conização a frio e a EZT que possuem eficácia acima de 90% no tratamento da doença pré-invasiva e por isso vem substituindo a histerectomia.<sup>10,16</sup> Além disso, estudos recentes relatam que poucas pacientes desenvolvem a doença após esses tratamentos e que com incisões menores há menos complicações nas gestações subsequentes.<sup>10</sup>

A Cirurgia de Alta Frequência (CAF) foi introduzida por Prendville em 1989 e utiliza a corrente elétrica para a excisão da zona de transformação. Essa técnica permite avaliação histológica com identificação de microinvasão e confirma a excisão de toda a lesão e da ZT. Além disso, pode ser realizada durante a primeira colposcopia e utilizada para o tratamento de qualquer grau de NIC independente do tamanho e da local da ZT. É de fácil aprendizado, tem baixo custo e pode ser feita em consultório com anestesia local.<sup>5,17</sup> Esse tratamento é preferido em vez da crioterapia, quando a lesão envolve mais de 2 quadrantes, possui a superfície irregular, há extensão endocervical ou quando é recorrente pós-tratamento.<sup>3</sup> Além do diagnóstico possibilita o tratamento das lesões e é bem tolerada pelas pacientes que apresentam poucas complicações.<sup>2,18</sup> No entanto, uma das desvantagens do uso do alça diatérmica, assim como do laser, é o provável dano às margens pelos artefatos de térmicos e de coagulação que ocorrem frequentemente em 10 e entre 20 e 40% dos casos, respectivamente, e que dificultam a análise de margens.<sup>2</sup>

Já a conização com lâmina fria é a mais amplamente utilizada e permite o diagnóstico definitivo, avaliação de margens cirúrgicas, exclusão de neoplasia invasiva e preservação da fertilidade. Semelhante à CAF, essa técnica visa à excisão completa com o mínimo de dano ao cérvix com intuito de não prejudicar o futuro obstétrico da

paciente.<sup>11</sup> Por outro lado, exige internação e bloqueio anestésico, tem alto custo, prove quantidade maior de material para o estudo histológico possibilitando uma graduação precisão da invasão e do estado das margens e possui maiores taxas de complicações como sangramento, estenoses, infecção e incompetência istmo-cervical.<sup>3,5,18</sup> Embora alguns autores refiram que as incidências de complicações são semelhantes, 8,1% no CAF e 6,2% no cone a frio.<sup>19</sup>

A conização a frio é preferida quando o CAF é tecnicamente difícil ou os artefatos térmicos possam prejudicar a avaliação de margens e é bem indicada nas alterações citológicas glandulares e no adenocarcinoma in situ sem lesão colposcópica ou na suspeita de carcinoma microinvasivo.

Tendo em vista o exposto acima, a escolha entre EZT e conização a frio para o tratamento da NIC3 depende de fatores como custos médicos, paridade e expectativa em obter margem negativa. Nos casos de carcinoma in situ (NIC3) é importante a obtenção de margens negativas na espécime de conização, por isso uma avaliação colposcópica pré-operatória é útil em avaliar o tamanho da peça suficiente, além do exame de congelação da peça cirúrgica que pode identificar invasão, tratamento adequado e estado das margens. Além disso, o procedimento deve ser realizado por um ginecologista experiente. Na presença de doença em margens, o protocolo da FIGO recomenda o retratamento das mulheres portadoras de NIC 3, mas protocolos como o da ASCCP (American Society for Colposcopy and Cervical Pathology) e o NCCN (National Comprehensive Cancer Network) defendem que o seguimento com citologia semestral é suficiente.<sup>10</sup>

Também são importantes considerar, na escolha da técnica cirúrgica, as facilidades para um bom seguimento. A conização a frio mantém a junção escamocolunar (JEC) acessível. No estudo de Mazouni et.al., essa técnica permitiu que

a JEC estivesse visível em 92,3 a 98,5% e acessível para a coleta de PAP em 98%. A visibilidade e acessibilidade obtidas por outras técnicas são de 39 e 88%, respectivamente. Isso é importante porque nesse mesmo estudo houve uma correlação significativa entre a visibilidade da JEC após a cirurgia e a recorrência, sendo 80% menor a probabilidade de doença residual na pacientes em que a JEC ficou visível.<sup>20</sup>

#### 4 AVALIAÇÃO HISTOLÓGICA DAS PEÇAS CIRÚRGICAS

Os produtos da EZT ou da conização a frio são encaminhadas para análise histológica para, entre outros objetivos, identificar o estado das margens. Inicialmente pretende-se a excisão completa da lesão, ou seja, com margens livres (ou negativas) e as consideradas positivas são as que o acometimento pela doença está igual ou há menos de 1 mm da margem da peça cirúrgica.<sup>11</sup>

Observou-se que quanto maior a lesão proporcionalmente ao colo, maior a chance de doença na margem cirúrgica. Tanto que na pesquisa de Chen et.al., a taxa de margens positivas em pacientes com lesão envolvendo mais de 2/3 do colo à inspeção visual foi significativamente maior, cerca de 1,3 vezes mais. No entanto, entre as mulheres sem lesão visível, com lesão menor que 1/3 e com lesão envolvendo entre 1/3 e 2/3 não houve diferença nas taxas de margens positivas.<sup>10</sup>

Também se pode relacionar o tamanho da peça cirúrgica excisada com o número de quadrantes do colo uterino ocupados pela lesão original e com a idade da paciente. Por exemplo, Mazouni et.al. identificaram que entre as espécimes de cone a frio com NIC1, 2 e 3 na colposcopia: 36,7% ocupavam 1 quadrante, 21,5%, 2 quadrantes e 32,6% mais de 2 quadrantes. Além disso, 60,6% tinham componente endocervical. Por isso, obtiveram que as médias de comprimento da peça cirúrgica foi de 11,4mm e a da espessura variou de acordo com a idade:  $10,6 \pm 4,1$ mm em mulheres <40 anos e 12,1mm em mulheres >40 anos.<sup>20</sup>

Já em outro estudo, a média de tamanho das peças cirúrgicas de pacientes com NIC3 ou carcinoma microinvasor foi de 25 mm ( $\pm 6,7$ mm)X17mm ( $\pm 6,1$ mm)X8,7 mm( $\pm 4,7$ mm).<sup>21</sup>

## 5 FATORES PROGNÓSTICOS PARA A RECORRÊNCIA DAS LESÕES CERVICAIS

O seguimento pós-cirúrgicos das NIC é um importante aspecto do programa de prevenção do câncer. A identificação dos principais fatores de risco para a persistência apontam as mulheres que precisam ser acompanhadas mais ativamente e as que podem ser acompanhadas por métodos menos sofisticados e em intervalos menos frequentes.<sup>22</sup>

Os fatores de risco para recidiva ou persistência ainda estão sendo estudados, no entanto, margens positivas, grau histológico, persistência da infecção pelo vírus HPV, tipo viral envolvido, acometimento glandular, imunossupressão como pacientes com HIV, marcadores moleculares e dados demográficos (como idade, tabagismo e comportamento sexual) estão entre os mais prováveis.<sup>11,22</sup> Ainda outros autores citam que a modalidade de tratamento e presença de canal endocervical comprometido também interferem na persistência da doença.<sup>2</sup>

De acordo com Klieman et.al., o envolvimento das margens cirúrgicas por doença facilita as recorrência e persistência da NIC.<sup>6</sup> Tanto que Park et.al. encontraram que margens comprometidas no cone e presença de DNA HPV em carga >300 RLU/PC pré-cone foram mais visualizadas nas recidivas.<sup>21</sup> Assim como muitos estudos que têm relatado que a presença de margens positivas em espécimes de NIC2/3, obtidas tanto por EZT quanto por conização a frio, estão relacionados a um aumento da recorrência/persistência da doença.<sup>23</sup>

Além da presença de margens comprometidas por displasia, Boardman et.al. consideraram fatores de risco para persistência da doença: displasia grau 3 e excisão incompleta da ZT.<sup>16</sup> Também outros autores afirmaram que a idade e grau da displasia são fatores de risco importantes para a recorrência de doença, as pacientes com NIC3 apresentaram mais recorrência que as com NIC2. Além disso, o risco de recorrência é

maior de acordo com o grau da displasia tratada (tabela 2)<sup>3</sup>

<b>Table 2</b> Rates of CIN 2 or CIN 3 in the first 6 years after treatment	
<b>Initial Histology</b>	<b>Cumulative Rate of Recurrence of CIN 2/3 (95% CI) (%)</b>
CIN 1	5.6 (4.91–5.21)
CIN 2	9.3 (9.09–9.42)
CIN 3	14.0 (13.84–14.15)

Tabela 2 -Risco de recorrência 6 meses após o tratamento cirúrgico no estudo de Long et.al.<sup>3</sup>

Há um trabalho que divulgou que as persistência ou recorrência das NIC ocorreram em 4,2% das pacientes estudadas, porém a técnica de conização, status das margens, presença de extensão glandular, idade e paridade não tinham relação com essa evolução desfavorável, mas sim a detecção de DNA-HPV de alto risco oncogênico pré EZT. Nesse estudo, entre as pacientes com LIEAG as amostras do canal endocervical demonstraram que 10,8% possuíam doença e, dessas, 31% apresentaram doenças residual ou recorrente. A conclusão dos autores foi de que margens comprometidas e infecção persistente por HPV foram os fatores prognósticos mais importantes para a recorrência.<sup>7</sup>

Embora o tratamento facilite a eliminação viral, após a cirurgia ele pode persistir e contribui para o desenvolvimento da recorrência. No estudo de Figueiredo et.al. foi detectado DNA HPV em 86% das pacientes submetidas à EZT por algum grau de NIC e 4 meses após a cirurgia cerca de 33% delas ainda apresentavam-no.<sup>24</sup> Além disso, Bae et. al. concluíram que a presença de DNA HPV após o tratamento é um fator de risco mais importante que idade, grau histológico e margem positiva.<sup>25</sup> No entanto a presença de DNA HPV nem sempre está relacionada à presença de doença, tanto que uma pesquisa relatou que, entre as pacientes com margens comprometidas ou doença no

canal cervical na conização, 70% apresentavam DNA HPV e foram submetidas à histerectomias, no entanto apenas 36% das peças possuíam doença.<sup>23</sup>

Quanto ao envolvimento glandular, as células displásicas podem permanecer nas glândulas endocervicais recobertas por epitélio normal, assim podem progredir para graus mais avançados de displasia e invadir o estroma, sem alterar a citologia e a colposcopia. Isso pode explicar a ocorrência de carcinoma em pacientes em seguimento com citologias normais.<sup>18</sup>

Segundo alguns autores, além do estado das margens e do envolvimento glandular, o número de parceiros e a soropositividade para HIV contribuem para a recidiva de lesões.<sup>18</sup> Assim como outros autores citaram que as infecções iniciais por HPV são rapidamente clareadas em pacientes imunocompetentes.<sup>3</sup>

No estudo de Lima et.al., as pacientes HIV apresentaram altas taxas de recidivas de lesão e, por isso, o tratamento excisional deve sempre ser indicado. Além disso, os autores verificaram que a contagem do CD4 e da carga viral parecem estar intimamente relacionadas às taxas de recidiva e persistência, tendo em vista que a taxa de recidiva nas pacientes HIV positivo foi de 33% (variou de 15 a 42%) e, quando CD4 abaixo de 200 células/mm, chegou a 87%. Também citaram que as portadoras do HIV apresentam maiores prevalência e persistência das lesões cervicais e que a evolução para o carcinoma invasor é mais frequente.<sup>18</sup> E quando  $CD4 < 200$  cel./mm, segundo outros autores, há maiores riscos de displasia e de falha de tratamento.<sup>16</sup>

De acordo com Adam et.al., as citologias alteradas no seguimento pós EZT ocorreram mais em pacientes soropositivas para HIV, de idade avançada, com grau histológico maior e com as margens comprometidas. Notavelmente se destacou a presença do HIV, em que as alterações citológicas ocorreram 8 vezes mais, e também a existência de doença nas margens, em que o risco de persistência foi 2 vezes mais.<sup>22</sup>

Segundo Paraskevaidis et.al. a idade acima de 40 anos e a presença de lesões satélites consistem em fatores de risco para recorrência mesmo na presença de margens livres.<sup>26</sup> De acordo, Balaglou et.al. referiram que a idade é um fator importante na recorrência e em seu estudo o risco de recorrência ou recidiva foi 5,1 vezes maior em pacientes acima dos 50 anos.<sup>2</sup> Corroborando, Park et.al. justificaram que com o aumento da idade aumenta a chance de doença residual, pois a atrofia cervical faz com que a zona de transformação encontre-se no canal endocervical e, além disso, quanto mais tempo a lesão displásica permanecer sem tratamento, maior a chance de a lesão progredir para o canal.<sup>21</sup>

Existem algumas contradições na literatura acerca de alguns fatores de risco. Por exemplo, enquanto Faravato et.al. referiram que idade acima de 35 anos e tabagismo aumentam a persistência do DNA HPV após a EZT<sup>23</sup>, Fonseca et. al. afirmam que o método anticoncepcional e o tabagismo não contribuem para a recorrência/persistência da lesão.<sup>4</sup> Para Uchimura et.al., idade e técnica cirúrgica (amputação cônica, histerectomia e CAF) não interferiram na recorrência da doença.<sup>8</sup> Assim como Park et.al. que relataram que a técnica de conização (a frioX EZT) não interfere na incidência de doença residual no pós-operatório.<sup>21</sup> Mas, Long et.al. referem que o risco de recorrência depende do grau de displasia, idade da paciente e do tipo de tratamento.<sup>3</sup>

Quanto ao acompanhamento cito-colposcópico como forma de tratamento das pacientes com LIEAG, segundo Uchimura et.al. a recidiva ocorre 5 vezes mais do que nas submetidas à cirurgia. Por isso, essa conduta deve ser indicada apenas para pacientes que desejam engravidar ou para aquelas sem condições cirúrgicas e, além disso, deve ser: trimestral no primeiro ano e, após, semestral. Nos casos de persistência após 2 anos, a cirurgia deve ser indicada.<sup>8</sup>

Devido ao exposto acima, pesquisa para identificar marcadores prognósticos

mais fidedignos e incluí-los na rotina devem ser realizadas. Imunohistoquímica associada a análise histológica da NIC podem ser uteis. Métodos que detectem as alterações microssatélites nas áreas de displasia também devem aparecer.<sup>15</sup>

## 6 AVALIAÇÃO DAS MARGENS

Ghaem-Maghani S. et.al. relataram que os especialistas recomendam que nas conizações deve-se evitar deixar lesões residuais<sup>27</sup>, assim como Kietpeerakool C. et.al e Zaitn AM et.al afirmam que a presença de margens cirúrgicas comprometidas é um fator de risco para recorrência e persistência das NIC.<sup>28,29</sup> Também no estudo de Fonseca et.al. o comprometimento das margens cirúrgicas por doença foi um fator que se destacou para a evolução desfavorável da NIC. Tanto que a recorrência ocorreu em 53,8% das pacientes com margens comprometidas e em 12,9% das com margens livres.<sup>4</sup>

Também Serati et.al. a presença de margens comprometidas foi o fator independente mais importante para a recorrência de NIC (OR:2,5,  $p < 0,0007$ ).<sup>11</sup>

Por isso, preferencialmente deve-se preconizar a excisão completa da lesão a fim de evitar doença residual e recorrências,<sup>24</sup> no entanto é difícil estabelecer o tamanho ideal da peça cirúrgica a ser excisada para evitar o comprometimento de margens. Ou seja, diferente de outras especialidades, como a dermatologia no tratamento do melanoma, que têm valores predefinidos de tecidos normal ao redor do tumor a ser retirado para se considerar a excisão completa, a patologia cervical não tem claramente definido o mínimo de extensão de canal cervical a ser excisado no cone, o que possibilita a excisão incompleta das lesões de alto grau.<sup>6</sup>

Dessa maneira, é frequente o achado de margens comprometidas. Em uma metanálise com de 35109 pacientes, 23% apresentaram margens positivas<sup>10</sup>; no estudo de Favarato et. al. entre as pacientes com LIEAG submetidas à EZT 29% possuíam margens comprometidas; no de Gardeil et.al. o comprometimento de margens foi de 48%<sup>23</sup>; no de Fonseca et.al. foram observados 21% de comprometimento de margens após a conização ou EZT<sup>4</sup>; no de Peterson-Brown et.al. encontraram 41%; no de White et.al., 19%; no de Anderson et.al, 12,4%.<sup>30</sup>

Condizente aos estudos acima, a literatura afirma que a frequência do comprometimento das margens varia de 7,2 a 43,5% e depende de fatores como: grau da NIC, técnica de conização, dimensões do cone e envolvimento da endocérvice.<sup>4</sup> Por exemplo no trabalho de Juliato et.al., 26% apresentavam margens endocervicais comprometidas e quanto maior o grau da lesão cervical maior a chance de comprometimento de margens.<sup>5</sup> Já no de Felix et.al. havia comprometimento endocervical em 33% e no de Monk et.al., de 21%.<sup>30</sup>

Quanto à técnica cirúrgica, Chen et. al demonstraram que a presença de margens positivas foi de 4,8% quando foi realizada conização a frio e de 24,1% quando realizado EZT.<sup>10</sup> Quanto às conizações a laser, embora produza peças de tamanho menor, apresentam a mesma taxa de doença residual que a conização a frio. Isso pode ser explicado pelo efeito térmico produzido pelo laser que causa necrose na margem seccionada compensando a diferença de tamanho. Nesse estudo, as pacientes tratadas de LIEAG por conização a frio e/ou a laser de CO2 apresentaram 17,4% de margens comprometidas.<sup>15</sup> Por outro lado, Lima et. al. citam que a taxa de margens comprometidas na conização varia de 4,1 a 43,5%, independente da técnica durante a conização. No entanto, esses autores não encontraram correspondência entre essa taxa e doença residual, pois o grupo com margens comprometidas foi submetido à histerectomia e doença esteve presente entre 19 a 84% e o grupo com margens livres não ficou isento de doença residual, pois foram encontradas 16,5% de lesões nessas pacientes.<sup>18</sup>

Já na EZT, segundo Papoutsis et.al., produz-se peças de menores volume, base do cone e proporção de tecido excisado em relação ao colo do útero, porém com mais margens comprometidas. Na sua pesquisa, os cut-off para se predizer a ocorrência de margens comprometidas foram de: 2,1cc para volume, 10mm para altura do cone e

32,7% da superfície ectocervical perfazendo a base do cone. Também outros autores estabeleceram que altura do cone excisado abaixo de 10mm pode resultar em margens comprometidas, mas que o volume não apresenta relação com o status das margens. Já Rubio et.al. relataram que o volume mínimo do cone seguro oncológicamente é de 2,5cc, mas não o correlaciona com as margens.<sup>31</sup>

Para Fonseca et.al., a recorrência pós conização ou EZT ocorreu em 62,8% das pacientes com peças com margens livres e o volume de tecido excisado de 6,2cc com desvio padrão de 4cc. No entanto, entre as que se mantiveram livres de doença no período de 18 meses, 93,8% apresentavam margens livres e o volume da peça cirúrgica foi de 6,7cc com desvio padrão de 7cc.<sup>4</sup>

Além disso, segundo alguns autores a presença de lesão no canal endocervical e a excisão incompleta são indicadores de falha de tratamento.<sup>2</sup> O acometimento do canal endocervical é frequente, tanto que no estudo de lubrano et.al. identificou-se envolvimento das margens ectocervicais em 42,3%, das endocervicais em 49,6% e de ambas em 8% dos casos.<sup>7</sup> E no trabalho de Mazouni et.al., a margem endocervical estava comprometida em 13,7% e no geral as margens estavam comprometidas em 18%.<sup>20</sup> Também no estudo de Park et.al., das 77 pacientes submetidas à conização por NIC3, 54 apresentavam margens comprometidas, das quais 47 eram endocervical. Entre essas últimas, 66% tinham doença residual confirmada na histerectomia. Com isso, identificou-se que o comprometimento das margens endocervicais trata-se de um fator prognóstico e que, na presença de margens livres, a chance de doença residual é de 2 a 31%, mas quando comprometidas essa taxa varia de 30 a 90%. Além disso, os autores afirmaram que a margem ectocervical tem sido desconsiderada como fator prognóstico pois a doença residual na borda cirúrgica do coto pode ser eliminada pela acidez vaginal e pelo turnover celular durante o processo de cura e, além do mais, o uso de

eletrofulguração ou eletrocauterização pode destruir as células displásicas residuais.<sup>21</sup> Dessa forma, de acordo com a localização da margem comprometida, o seguimento deve ser mais rigoroso e, além disso, nos casos de comprometimento endocervical a identificação da recidiva é mais difícil.<sup>32</sup>

Outro fator de risco para doença em margens é o vírus HIV que foi responsável por 2 vezes mais margens comprometidas no estudo de boardman et.al.<sup>16</sup>

O estado das margens deve ser levado em consideração para o manejo das pacientes, tendo em vista a possibilidade de doença residual e a sua progressão. Embora no estudo de Park et.al. mais de 30% das pacientes com margens negativas apresentaram doença residual, provavelmente devido à doença multifocal ou à excisão incompleta<sup>21</sup>, no de Baloglu et.al. apenas 5% dessas apresentaram doença residual.<sup>2</sup> Já no trabalho de Figueiredo et.al., a doença residual foi encontrada em 30% das mulheres com margens comprometidas e em 8% das com margens livres.<sup>24</sup> E no de Suprasert et.al. menos de 1% das pacientes com margens livres apresentaram recorrência.<sup>17</sup> À semelhança, Balaglou et.al. obtiveram que 7 a 85% das pacientes com margens positivas apresentam doença residual, recorrente ou invasiva.<sup>2</sup> Uma metanálise recente descreveu que a doença de alto grau pós-tratamento de NIC 3 ocorre em 18% das mulheres com excisão incompleta e em 3% das excisadas completamente.<sup>10</sup> E no estudo de Fonseca et.al., a recorrência foi de 53,8% entre as pacientes com margens comprometidas e de 12,9% nas com margens livres.<sup>4</sup>

Mesmo que a probabilidade de doença residual na ausência do acometimento das margens seja menor e baixa, o seguimento com citologia e colposcopia deve ser empregado para essas pacientes também.<sup>24</sup> De acordo, Nogara et. al. constataram que a recidiva nos grupos com e sem margens acometidas foi igual e se manifestou principalmente com HSIL na citologia.<sup>14</sup>

Embora Hanau e Bibbo propusessem a ampliação da ressecção cirúrgica ou seguimento colposcópico e citológico em intervalo de 4 a 6 meses quando as margens encontram-se comprometidas<sup>23</sup>, Monk et.al. referem que o manejo dessas pacientes tem sofrido modificações nos últimos 20 anos, pois constataram que pode não haver doença residual apesar das margens comprometidas e estratégias mais conservadoras que a reoperação foram desenvolvidas.<sup>30</sup>

Vale lembrar que as margens são consideradas comprometidas quando há displasia de alto grau no bordo cirúrgico. Pois a presença de NIC1 não apresenta diferenças em relação às margens livres quanto ao prognóstico da doença.<sup>23</sup>

Frequentemente a análise das margens está prejudicada pelos artefatos termiais, como citado nos trabalhos de Nogara et.al. e Lubrano et.al. em que isso ocorreu em 12,7% e em 8,6%, respectivamente.<sup>7,14</sup>

## **7 SEGUIMENTO APÓS O TRATAMENTO**

### **7.1 NOMENCLATURA**

Após a cirurgia conservadora para o tratamento das LIEAG, a doença pode tornar a se desenvolver. Não existem prazos padronizados para a denominação de persistência e recorrência, por isso esses conceitos são predefinidos por cada um dos serviços e/ou pesquisadores. Por exemplo, Suprasert et.al. consideraram “persistência” a alteração citológica ou histológica ocorre até 1 ano após a cirurgia e, após esse período, passam a chama-la de “recorrência”.<sup>17</sup> Outros definem “doença residual” como qualquer displasia em citologia oncológica dentro dos primeiros 12 meses após a EZT e “recorrência”, semelhante aos anteriores. Lubrano et.al. consideram “doença residual/persistência” quando as margens estavam positivas e/ou o primeiro exame em 3 ou 6 meses encontrava-se alterado e a “recorrência” foi considerada quando as margens estavam negativas e o primeiro exame, normal. Além disso, eles denominam a evidencia de NIC de qualquer grau como persistência ou recorrência e quando diante de 2 exames consecutivos negativos consideram a paciente livre de recorrência.<sup>7</sup> Já outros autores definem “persistência” da LIEAG quando surge qualquer lesão durante os primeiros 2 anos após o tratamento cirúrgico.<sup>32</sup>

### **7.2 TAXA DE RECORRÊNCIA**

De modo geral, a recorrência pós-tratamento de displasia de alto grau é baixa, cerca de 1% dentro dos 6 anos. Ha um rápido declínio de NIC 2 e 3 nos primeiros 2 anos de seguimento.<sup>2</sup> Mas resta um risco elevado de câncer cervical de 10 a 20 anos que

se seguem. Esses dados deram subsídios para o protocolo de ASCCP 2012 e enfatiza a importância de seguimento dessas pacientes.<sup>3,7</sup> Também Uchimura et.al. citaram taxa de recorrência após a cirurgia de 7%, semelhante à encontrada na literatura (10%). No seu estudo todas as recidivas ocorreram em 3 anos, o que confere com a literatura que refere que a maioria ocorre nos primeiros 30 meses. Os autores não verificaram recidivas nos casos submetidos à histerectomia, tratamento considerado definitivo embora a literatura indique que as recidivas em cúpula ocorrem em 7,3%.<sup>8</sup>

Corroborando, Adam et.al. e Balaglou et.al. consideram que, mesmo após o tratamento das lesões, há um risco 5 vezes maior para o câncer comparado a população geral nos primeiros 8 anos após a cirurgia.<sup>2,22</sup> Por isso, alguns autores sugerem que as pacientes submetidas ao tratamento cirúrgico conservador devem ser seguidas por no mínimo 10 anos.<sup>2</sup> Essa medida têm demonstrado uma redução de 95% de risco de câncer invasor num período de 8 anos.<sup>23</sup>

As taxas de recorrência/persistência se assemelham entre os trabalhos publicados: no de Favarato et.al. foi de 15%<sup>23</sup>; no de Fonseca et.al., entre 5 e 35% após o tratamento ablativo ou excisional<sup>4</sup>; no de Lima et.al., entre 5 e 64%<sup>18</sup>; no de Balaglou et.al. houve recorrência entre 5 e 10% e doença residual, entre 20 e 35% e; no de Sarian et. al. houve 10,2 % de doença residual após 1 mês de seguimento, sendo que metade delas apresentavam margens comprometidas.<sup>2</sup>

Entre as explicações dos autores para a presença de recorrência após obtenção de produto com margens livres estão a presença de doença multifocal, o erro do patologista ou a persistência do DNA-HPV.<sup>2</sup> Ainda Orbo et.al. afirmaram que pode haver focos de tecidos displásicos debaixo do epitélio normal devido a um trauma anterior e, nesses casos, a “recorrência” se trataria de uma nova doença do epitélio.<sup>15</sup> Da mesma forma, alguns pesquisadores assumem que a NIC pode ser considerada tratada mesmo na

presença de margens comprometidas e, por isso, deve-se acompanhar com frequência as pacientes tratadas para a detecção precoce de recorrência ou recidiva.<sup>2</sup>

### **7.3 TAXA DE RECORRENCIA SEGUNDO AS MARGENS**

Entre os fatores de risco para a persistência da displasia, as margens comprometidas ocorrem em 5 a 80% dos casos, sendo que a maioria dos artigos reportaram taxas de 42 a 69%.<sup>16</sup> Conforme descrito anteriormente, alguns estudos consideram a margem endocervical positiva um fator prognóstico independente para citologias alteradas e recorrência após a conização.<sup>31</sup> Tanto que no estudo de monk, 12% das pacientes com margem endocervical comprometida apresentaram doença residual na avaliação de 3 meses.<sup>30</sup>

Conforme descrito anteriormente, a recorrência das LIEAG é baixa e menor ainda na presença de margens livres, como pode ser demonstrado a seguir: um estudo com 1600 mulheres tratadas com EZT para NIC 2 e 3 demonstrou-se que 93,7% permaneceram sem qualquer alteração citológica no seguimento quando as margens se encontravam livres e 83%, quando as margens estavam comprometidas; a metanálise conduzida por Ghaem-Maghani et.al com 35109 mulheres tratadas de NIC, na Inglaterra entre 1960 e 1997, demonstrou que 23% apresentavam margens comprometidas e a doença de alto grau recorreu em 18% dessas e, nas com margens livres, apenas em 3%. Nos casos de margens comprometidas o risco relativo de qualquer recorrência foi de 5,47 e de displasia de alto grau foi de 6,09<sup>3</sup>; Chen et.al. encontraram taxas de recorrência nas pacientes com margens positivas de 33% e nas com margens negativas, de 2,2%.<sup>10</sup>; no trabalho de Chang.et.al., de 129 casos de LIEAG submetidos à EZT, 16 de 24 com margens comprometidas e 7 de 105 com margens livres apresentaram doença residual e; no de Goya-Canino et.al verificaram

que de 305 casos de LIEAG submetidos à EZT, 4 de 44 com margens positivas e 1/261 com margens livres apresentaram doença residual. Nesses dois últimos estudos, no seguimento por 1 ano após a cirurgia, o risco de doença residual foi 11 vezes maior nas pacientes com margens comprometidas, sendo que o risco absoluto nas pacientes com margens comprometidas chegou a 29,4% e a 2,1% nas com margens livres. Já no segundo ano não houve diferença entre as pacientes, o que permite concluir que a recidiva estava associada mais a excisão incompleta do que a recorrência da doença. Semelhante a esses estudos, uma metanálise de 2007 com mais de 35000 pacientes descreveu um risco 6 vezes maior de NIC 2/3 após a excisão nos casos de margens comprometidas em relação às livres.<sup>32</sup> E no estudo de Fonseca et.al., encontrou-se que 28% das pacientes com NIC3 apresentaram carcinoma microinvasor ou invasor na histerectomia, sendo que o comprometimento das margens estava entre 28 e 49% delas.<sup>4</sup>

Quando ao prazo para a detecção de recidivas observa-se precocidade nos casos de margens comprometidas. Por exemplo, Prato et. al identificaram 36,4% de recidiva em pacientes com margens comprometidas e 9,4% em margens livres, sendo que o tempo entre a cirurgia e a detecção de recorrência foi de 2 a 9 meses nas primeiras e entre 16 e 36 meses no outro grupo.<sup>33</sup> Já no trabalho de Reich et.al., a taxa de recidiva de doença 0,35% em 18 anos nas pacientes com margens livres.<sup>34</sup>

Embora Balaglu et. al. tenham constatado que as sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo das margens positivas em predizer doença residual foram 75, 94, 60 e 97%, Lubrano et.al. afirmam que a importância do estado das margens é controversa. Esses autores alegam que devido a poucas pacientes desenvolverem a doença após o tratamento, muitos colposcopistas não consideram margens livres como um objetivo do tratamento e aceitam a excisão de pequenos fragmentos para reduzir as complicações precoces e o possível risco de complicações

obstétricas.<sup>2,7</sup>

Além disso, tem se discutido o quanto se prejudica a avaliação das margens quando se utiliza a cirurgia de alta frequência e o laser e qual a importância disso para a análise, pois vários autores tem validado a capacidade do patologista em avaliar as margens mesmo nesses casos (Felix et.al., Turner et.al., Andersen et.al.).<sup>30</sup>

Outra adversidade na literatura diz respeito ao manejo das margens comprometidas. Chen et.al. referem duas opções: o acompanhamento com citologia e colposcopia periódicas ou a reoperação como a histerectomia com linfadenectomia pélvica.<sup>10</sup> No estudo de Monk a maioria das pacientes se beneficiariam do seguimento citológico nos casos de margens positivas, porém algumas (HIV e tabagistas) mereceriam a reoperação devido à chance de recorrência e rápida progressão. Quanto o comprometimento endocervical, os autores afirmam que essas pacientes também não necessitam obrigatoriamente de reintervenção cirúrgica e que podem ser seguidas com citologias para identificar as pacientes que realmente apresentam doença residual que necessitam nova terapia. Além disso, os autores afirmam que, devido a possibilidade de a doença ser multicêntrica, as pacientes com margens negativas também merecem acompanhamento.<sup>30</sup>

Diferente do exposto anteriormente, embora a taxas de recidiva/recorrência entre as pacientes com e sem margens acometidas por doença sejam diferentes, 24,8% versus 11%, não houve diferença quanto à localização das margens acometidas, ecto ou endocervical.<sup>7</sup>

#### **7.4 SEGUIMENTO**

A ASCCP (American Society Colposcopy and Pathology Cervical) institui que o seguimento das pacientes após a cirurgia deve ser realizado através de citologia com ou

sem colposcopia a cada 4 a 6 meses até 3 amostras negativas e, após, anualmente. Ou através da pesquisa do HPV e, se negativo, citologia anual.<sup>17</sup> Já as diretrizes brasileiras orientam que as pacientes com margens comprometidas realizem citologia e colposcopia semestrais por 2 anos e, se normais, rastreamento trienal com citologias. E as com margens livres pode realizar citologia semestral por 1 ano e, se normais, rastreamento trienal com citologia.<sup>1</sup>

No entanto, os estudos realizam seguimentos de acordo com os protocolos da sua instituição. No trabalho de Mazouni et.al., por exemplo, a média de seguimento foi de 62 meses e através de citologia apenas em 15,7% dos casos, colposcopia apenas em 3,3% e com ambos em 81%. O intervalo entre os exames de 6 meses ocorreu em 34,8%, 12 meses em 54,3% e acima dos 18 meses em 7,9%.<sup>20</sup> Já no estudo de Balaglou et.al., a média de seguimento pós-tratamento foi  $8,6 \pm 5,1$  meses. E dentro no primeiro ano apenas 45% permaneceram no follow-up.<sup>2</sup>

Alguns serviços diferenciam o seguimento de acordo com o grau de displasia. Quando moderada Serati et.al. realizaram citologia e colposcopia semestrais por 2 anos e, após, anualmente. E quando moderada/grave, a primeira avaliação foi realizada 3 meses após a cirurgia e depois semestralmente por 5 anos.<sup>11</sup> Outros como Juliato et. al., independente do grau de displasia, realizaram citologia e colposcopia trimestrais no 1º ano e semestral a seguir, com tempo médio de seguimento de  $16,8 \pm 12,57$  meses.<sup>5</sup> A exemplo de Serati et.al., Lubrano et.al. acompanharam as pacientes com citologia, colposcopia e biopsia, quando necessária, a cada 6 meses por 2 anos. Diante de margens comprometidas, os autores exigiam a primeira consulta 3 meses após a cirurgia. A doença residual foi identificada por colposcopia associada à biopsia em 13,9%, sendo 77% delas apresentavam NIC 1 e as demais apresentaram doença de alto grau ou carcinoma. A média de seguimento foi de 39,9 meses e 6,6% dos pacientes

perderam o seguimento.<sup>7</sup> Já Mazouni et.al. acompanharam as pacientes de acordo com o estado das margens: quando livres, foram realizadas colposcopia e citologia semestral por 5 anos e após, citologia anual e; nas comprometidas ou coincidentes, a colposcopia com biópsia ocorreram em 3 meses e, após, retratamento se necessário. Nesse trabalho, observou-se a recorrência em 26 pacientes no período médio de 29 meses e o risco nos primeiros 24 meses foi de 2,4%; 6,4% em 36 meses; 7,8% em 60 meses e 8,4% em 84 meses. As recorrências se tratavam de NIC 1 em 9 casos, NIC 2 em 9 e NIC3 em 8 e as pacientes foram retratadas: 11 através da reconização, 10 com histerectomia vaginal e 5 com vaporização a laser.<sup>20</sup>

Seguimentos longos permitem maior taxa de detecção de recorrência. Quando Orbo et.al. realizaram um seguimento de 19 a 23 anos através de citologia, colposcopia e exame pélvico, identificaram uma taxa de recorrência de 9,2%, sendo 6% nas pacientes com NIC2 e 9,2% no grupo com NIC3. No entanto, a maioria das recorrências ocorrem em até 2 anos. Tanto que nesse mesmo estudo, 44% das recorrências ocorreram nos primeiros 3 anos e as demais até o 16º ano após a cirurgia. Os pesquisadores relataram que 1,1% das pacientes com NIC3 desenvolveram carcinoma escamoso, semelhante a outros autores que relataram incidência entre 0,9 a 1,6%. Por isso, mesmo que se tratem de índices baixos de morbidade, os autores concluem que as pacientes devem ser acompanhadas por no mínimo de 10 anos através de exames periódicos.<sup>15</sup>

Contudo, nota-se algum nível de displicência das pacientes quanto à necessidade do seguimento regular. No trabalho de Lubrano et.al., verificou-se que muitas pacientes perderam o acompanhamento e no de Fonseca et.al., 28% delas deixaram de ir às consultas.<sup>4</sup> Por isso, Monk et.al. orientam que é importante que a paciente compreenda a importância em realizar as citologias e colposcopias periódicas e as possibilidades tanto de recidiva quanto de progressão da lesão para o câncer.<sup>18,30</sup>

## 7.5 PESQUISA DO HPV

Uma forma de identificar a cura é a avaliação de parâmetros biológicos antes e após o tratamento. Elfgren et.al. demonstraram que o DNA-HPV e o nível de anticorpos, principalmente a antiglobulina A, declinaram significativamente após o tratamento cirúrgico eficiente. Também Kucera et.al. verificaram que as 94% das mulheres que apresentaram o HPV de alto risco antes da EZT não o apresentavam mais 1 ano após. No entanto, Kjellberg et.al. observaram que 2,7% das pacientes mantiveram DNA HPV positivo após 3 anos de tratamento, porém o tipo viral era diferente o que fez considerar que a infecção fosse nova.<sup>24</sup>

Mais disponíveis e baratos, a citologia e colposcopia têm servido para o acompanhamento pós-operatório das LIEAG, embora Long et.al. relatem que 2 publicações recentes demonstraram que o teste do HPV tem mais especificidade e sensibilidade. Uma consiste em uma metanálise que incluiu 1513 mulheres examinadas 6 meses após o procedimento e que relatou que o teste do HPV tem sido mais sensível que a citologia na detecção após o tratamento da NIC2/3 e que foi ainda mais sensível quando somada à citologia (coteste) para identificar a recorrência. Na outra metanálise, de Paraskevaïdis et.al., conclui-se que o teste para HPV positivo, apesar de citologia normal, após o tratamento indica falha de tratamento mais cedo e com mais segurança. Esses autores afirmam que o coteste pode ser realizado em 12 e 24 meses e quando os resultados são negativos, o coteste pode ser repetido com 3 anos e então, se normal, retorna-se a rotina. Já na presença de anormalidade em 12 ou 24 meses, deve repetir a colposcopia. No entanto, diante de casos com as margens comprometidas ou com acometimento endocervical, as citologias e as colposcopias devem ser realizadas em 4 a 6 meses após a cirurgia.<sup>3</sup>

Outros estudos utilizaram a pesquisa do DNA HPV após a conização: no de Chua e Hjerpe das 26 pacientes com recidiva, 25 possuíam DNA HPV e das 22 sem recidiva, nenhuma o apresentavam; Distefano et.al. verificaram que 33% das pacientes sem e 100% das com recidiva apresentavam o DNA HPV; Bollen et.al. relataram que anormalidades citológicas após a conização esteve associada à 5,3 vezes mais DNA HPV e; Cruickshank et.al. concluíram que a persistência do DNAHPV 16 e 18 após a conização aumentou a recidiva.<sup>24</sup>

Corroborando, Lubrano et.al. citaram que, além dos altos sensibilidade e valor preditivo negativo do teste de DNA-HPV na detecção de recorrências, crescem evidências de que o coteste seria útil nesse seguimento. Eles afirmaram que a persistência do HPV após o tratamento varia de 6 a 61% dependendo do teste utilizado, do tipo de tratamento realizado e do tempo entre o tratamento e a avaliação. Além disso, segundo os autores, a maioria dos estudos tem demonstrado que a cirurgia cura a lesão mas não erradica o vírus, o que pode ser explicado pela localização multicêntrica do vírus.<sup>7</sup>

Ao contrário dos anteriores, Sarian et.al. não verificaram diferenças de sensibilidade e especificidade entre a citologia e a detecção do DNA HPV nos primeiros 6 meses pós-tratamento e, ainda, até os 12 meses a especificidade e valor preditivo positivo da citologia oncótica foram maior que a pesquisa de DNA HPV para a detecção de recidiva ou doença residual, enquanto que sensibilidade e valor preditivo negativo foram semelhantes. No entanto, os autores concordam com os anteriores quando demonstraram que o coteste elevou todas as taxas.<sup>2</sup>

A identificação do DNA HPV antes da cirurgia também tem importância: pode alertar sobre a persistência/recorrência, como no estudo de Balaglu et.al. em que 82% dos casos de recorrência tinha HPV 16 e 18; pode se verificar a taxa de cura da doença,

como no estudo de Debarge et.al. em que após o tratamento excisional a taxa de detecção de HPV diminuiu de 94 para 34 %.<sup>2</sup>

Dessa forma, quando for possível prever e evitar a ocorrência de lesões de colo útero através da identificação dos fatores de risco como a detecção do HPV de alto risco principalmente após o tratamento, pode se oferecer um seguimento mais seletivo ou uma conduta mais intervencionista.<sup>18</sup>

## **7.6 RESULTADOS CITOLOGICOS**

Na falta de teste para detecção de DNA HPV, a citologia oncótica é capaz de identificar os casos de persistência/recorrência de doença. Por exemplo, no estudo de Suprasert et.al. as pacientes com margens livres apresentaram 3,3% de alterações citológicas no período médio de 12 meses (4 a 45 meses) e que consistiam em: 5 ASCUS; 2 ASC-H e; 2 LSIL. Outros estudos também detectaram alterações citológicas nesse grupo de pacientes: Gardeil et. al. identificou 4,6%<sup>35</sup>; Sandweiss et.al., 9,4%<sup>36</sup>; Nogara et.al., 17,4%<sup>14</sup> e; Favarato et.al., valendo-se de uma média de 3 citologias oncóticas, encontraram 74,2% de citologias normais, 16,1% de ASCUS e 9,67% de LIEBG.<sup>23</sup> Essas alterações citológicas após cirurgia com margens livres podem ocorrer devido ao erro na interpretação de margens ou às lesões multifocais não removidas pela EZT.<sup>14</sup>

No entanto, diante de margens acometidas por doença a possibilidade de se obter citologia alterada, sinalizando a doença residual, é maior. Por exemplo, no trabalho de Adam et.al. cerca de 49% das pacientes (com e sem margens livres) obtiveram citologias alteradas no seguimento, taxa maior do que as referidas anteriormente.<sup>22</sup> Também Ahlgren et.al. seguiram 43 pacientes com margens positivas com citologia por 1 a 5 anos e notaram que a maioria das pacientes com doença residual apresentaram

alteração citológica no primeiro ano.<sup>37</sup> Além disso, no seu trabalho Buxton et.al. relataram que resultados anormais de citologia são mais úteis para o prognóstico do que a análise de margens, porque apenas 42% das pacientes com margens positivas apresentaram doença residual nas espécimes de histerectomia enquanto 57% daquelas com alteração citologia apresentavam doença residual.<sup>38</sup>

Outra função da citologia é a identificação da cura. No estudo de nogara et.al., as pacientes foram submetidas a EZT por citologia de LIEAG mas apenas 67,5% apresentavam NIC2/3 e no seguimento somente 22,5% delas apresentaram alterações citológicas.<sup>14</sup>

## 8 RETRATAMENTO

De acordo com a literatura, permanece controverso o manejo das pacientes com margens comprometidas. Schulman and Cavanagh reportaram que apenas 67% das pacientes com envolvimento de margens apresentavam doença residual nas peças de histerectomia<sup>39</sup>; Abdul-Karim e Nunes encontraram que cerca de 33% tinham doença residual<sup>40</sup>; Schiffer et.al.encontraram displasia em 69% daquelas com margens comprometidas e em 36% daquelas com margens livres<sup>41</sup>; Ostengard relatou que a presença de margens comprometidas falha em predizer a presença de doença residual, somente 34% das pacientes com margens comprometidas apresentavam doença residual nas peças de histerectomia<sup>42</sup> e; Phelps et.al. também relataram que em realizar histerectomia dentro de 6 meses após o cone, apenas 47% com margens positivas tinham doença residual e, no entanto, 23% com margens negativas também tinham.<sup>43</sup>

Assim, enquanto alguns trabalhos como o de Wright Jr et.al. sugerem acompanhar essas pacientes com citologia oncótica<sup>44</sup>, outros como o de Benedt J.L. et.al. preferem realizar cirurgias radicais como histerectomia radical modificada com linfadenectomia pélvica.<sup>45</sup> Ainda há os que optam por cirurgias conservadoras como a reconização e o CAF ao considerarem o grau da displasia, idade e paridade da paciente.

11,17

Parâmetros como os citados anteriormente são considerados na decisão sobre tratar ou não e qual a técnica indicada nos casos de doença residual ou recorrência. Por exemplo Adam et.al. submeteram somente 28% das pacientes com margens comprometidas e que apresentavam citologia alterada no seguimento a um novo procedimento, Lubrano et.al. reoperaram apenas 3% e Juliato et.al. 40% das pacientes com margens comprometidas.<sup>5,7,22</sup> Na decisão sobre operar ou não, Monk et.al. identificaram que a presença de doença no produto de curetagem do canal endocervical

e de margens comprometidas são suficientes para a decisão de reoperar.<sup>30</sup> Por exemplo Mazouni et.al. que reoperaram as pacientes com peças cirúrgicas com comprometimento endocervical, sendo que 25% foram reconizações, 64,3% histerectomia vaginal e 10,7% histerectomia abdominal e Orbo et.al. realizaram histerectomias em pacientes que apresentaram margem endocervical comprometida ou suspeita.<sup>15,20</sup> Corroborando Husseinzadeh et.al. observaram que quando havia margem endocervical comprometida e curetagem de canal com doença, 80% dos produtos de histerectomia apresentavam doença residual.<sup>46</sup>

No entanto, no estudo de Monk et.al. quando havia comprometimento apenas de margens ectocervicais com doença residual confirmada por citologia e colposcopia com biopsia, o tratamento foi através de métodos destrutivos como a crioterapia. Isso porque esses autores afirmam que quando a margem comprometida se trata da endocervical, as estratégias de detecção da doença residual podem falhar e a lesão progredir.<sup>30</sup>

Quanto à técnica utilizada no retratamento, Balaglu et.al. consideraram o status de fertilidade e, mediante consentimento informado assinado, realizaram histerectomia nas mulheres com recorrência.<sup>2</sup> Já Chen et.al. submetem 70% das pacientes com margens positivas a uma segunda operação nos primeiros 3 meses de seguimento: 57% foram reconizações; 37,7% histerectomia e as demais histerectomia modificada com linfadenectomia. No entanto, doença residual foi encontrada em apenas 44% delas e naquelas que realizaram somente o seguimento clínico a taxa de recorrência ou recidiva foi de 9,3%. Já entre as pacientes com margens livres, que realizaram histerectomia por outro motivo, encontrou-se 16,4% de doença residual e naquelas em seguimento apenas a taxa de recorrência foi de 1%. Essa taxa baixa pode ser explicada pela reação inflamatória ao redor das bordas cirúrgicas capaz de eliminar a doença até determinada extensão. Dessa forma, os autores sugerem que as pacientes com margens positivas

podem ser beneficiadas do retratamento, mas deve-se informar que quase todos os casos de margens positivas vão incorrer em lesão residual mas que frequentemente ele regredirá espontaneamente. Além disso, deve-se considerar a multifocalidade das lesões e explicar às pacientes que a ausência de doença em margens não garante que a lesão foi completamente excisada. É por isso que as pacientes tratadas de NIC 3, independente das margens, devem ser seguidas por um longo período.<sup>10</sup>

## 9 CONCLUSÃO

As lesões intraepiteliais de alto grau devem ser tratadas principalmente através de técnicas excisionais que forneçam material histológico para confirmação diagnóstica e análise das margens cirúrgicas. As técnicas mais utilizadas são a exérese da zona de transformação e a conização com bisturi a frio.

No entanto, o tratamento não impede o retorno ou a persistência da doença e, por isso, essas pacientes merecem acompanhamento especializado por algum período. Considera-se que, além da presença de margens cirúrgicas acometidas por doença, há outros fatores de risco que contribuem para a recorrência das lesões como o grau histológico da NIC, persistência e tipo viral do HPV, acometimento glandular e do canal endocervical, imunossupressão, idade e tabagismo.

Mesmo utilizando a técnica adequada e com cirurgião experiente, podem-se obter peças cirúrgicas com margens comprometidas em 7,2 a 43,5%, sendo mais frequente nos casos em que foi realizada exérese da zona de transformação. Nessa técnica retiram-se menores quantidades de tecido e de canal endocervical do que na conização a frio, o que pode contribuir para a ocorrência de margens com doença.

Diante de margens comprometidas há um risco de 4 a 11 vezes mais de recorrência em relação às margens livres e, por isso, essas pacientes merecem um acompanhamento mais rígido. No entanto, as demais pacientes não estão livres de recorrência já que a doença pode ser multifocal, estar oculta dentro das glândulas e pode haver falhas de interpretação anatomopatológica.

Por isso, todas as pacientes devem ser acompanhadas por no mínimo 2 anos e há quem considere que devem ser até por 8 a 10 anos. Também se reconhece que essa população apresenta 5 vezes mais chance de câncer do colo uterino em relação a geral.

Segundo as Diretrizes Brasileiras, as pacientes com margens comprometidas

devem realizar citologia e colposcopia semestrais por 2 anos e ,se normais, rastreio trienal com citologias. Já as com margens livres pode realizar citologia semestral por 1 ano e, se normais, rastreio trienal com citologia.(diretrizes)

Frente ao resultado de margens comprometidas não obrigatoriamente deve ser realizado retratamento, mas muitos autores vêem necessidade de reoperar os casos em que a margem envolvida era a endocervical ou que o produto de curetagem endocervical apresentava doença. Durante o seguimento, ao identificar novas lesões de alto grau, recorrências ou doença residual, considera-se o estado da fertilidade, idade e comorbidades para instituir um novo tratamento. Essas pacientes serão submetidas a reconização, histerectomia simples ou histerectomia com linfadenectomia com o intuito de cura completa da doença.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1) Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero 2011. Pag. 17,18, 33,73
- 2) Baloglu, A.; Uysal D.; Berziacioglu I.; Bicer M.; Inci A.; Residual and recurrent disease rates following LEEP treatment in high-grade cervical intraepithelial lesions. Arch Gynecol Obstet. vol. 282. p.69-73. 2010
- 3) Long, S. & Leeman, L.; Treatment Options for High Grade Squamous Intraepithelial Lesions. Obstet Gynecol Clin N Am. Vol. 40. p.291-316. 2013
- 4) Fonseca, F.V.; Tomasich, F.D.S.; Jung, J.E. Lesões cervicais intraepiteliais de alto grau: avaliação dos fatores determinantes de evolução desfavorável após a conização. Rev Bras Ginecol Obstet. Vol. 33(11). p.334-40. 2011
- 5) Juliato, C.R.T.; Teixeira, J.C.; Derchain, S.F.M.; Barbosa, S.B.; Martinez, E.Z.; Panetta, K.; Andrade, L.A. Correlação entre o diagnóstico histológico da biópsia a o da conização pós-cirurgia de alta frequência por alça (CAF) no tratamento da neoplasia intra-epiteliais cervical. RBGO; vol. 22(2). p. 65-70. 2000
- 6) Kliemann, L.M.; Silva, M.; Reinheimer, M.; Rivoire, W.A.; Capp, E.; Reis, R. Minimal cold knife conization high for high-grade cervical squamous intraepithelial lesion treatment. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. vol. 165. p. 342-46. 2012
- 7) Lubrano, A.; Medina, N.; Benito, V.; Arencibra, O.; Falcón, J.M.; Molina, J.; Falcón, O. Follow-up after LLETZ: a study of 682 cases of CIN2-CIN3 in a single institution. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. vol. 161.p. 71-74. 2012
- 8) Uchimura, N.S.; Uchimura, T.T.; Martins, J.P.O.; Assakawa, F.; Uchimura, L.Y.T. Avaliação da conduta conservadora na lesão intraepiteliais cervical de alto grau. Rev. Saúde Pública. vol. 46(3). p. 466-71. 2012
- 9) Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer [Internet]. Câncer: colo do útero março de 2011. 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)>
- 10) 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 and Obstetrics. vol.107. p. 107-10. 2009
- 11) Serati, M.; Siesto, G.; Carollo, S.; Giorgio, F.; Riva, C.; Cromi, A., Ghezzi, F. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. vol. 165. p. 86-90. 2012

- 12) Mitchell, M.F.; Tortolero-Luna,G.; Wright,T. Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J.Natl Cancer Inst Monogr.* vol.21.p. 17-25. 1996
- 13) Monteiro, A.C.S.; Russomano, F.; Reis, A.; Camargo, M.J.; Fialho, S.A.; Tristão, M.A.; Soares, T. Effectiveness of see-and-treat for approaching pre-invasive lesions of uterine cervix. *Rev. Saúde Pública.* vol. 43(5).p. 846-50. 2009
- 14) Nogara, P.R.B.; Manfroni, L.A.R.; Silva, M.C.; Consolaro, M.E.L. The “see and treat” strategy of identifying cytologic high-grade precancerous cervical lesions among low-income Brazilian women. *International Journal of Gynecology and Obstetrics.* Vol. 118. p. 103-06. 2012
- 15) Orbo, A.; Arnesen, T.; Arnes, M.; Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecologic Oncology.*vol.93.p.479-83.2004
- 16) Boardman, L.A.; Peipert, J.F.; Hogan, J.W.; Cooper, A.S. Positive cone biopsy specimen margins in women infected with human immunodeficiency virus. *Am Journal Obstetrics Gynecology.* vol.181(6). p.1395-399. 1999
- 17) Suprasert, P.; Panyaroj, W.; Kietperakool, C. Recurrent rates with cervical intraepithelial neoplasia having a negative surgical margin after the loop electrosurgical excision procedure in Thailand. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* vol.10. p. 587-90. 2009
- 18) Lima, M.I.M.; Melo, V.H.; Tafuri, A.; Labanca, A.C.; Lima, L.M. Fatores de risco de recidiva de lesões intraepiteliais cervicais após a conização por cirurgia de alta frequência em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. *Rev Ginecol Obstet.* vol.28(9).p. 536-44.2006
- 19) Zeng,S.Y.; Liang, M.G.; Li, L.Y. Comparison of the efficacy and complications of different surgical methods for cervical intraepithelial neoplasia. *European Journal Gynecology Oncology.* vol. 33(3). p. 257-60. 2012
- 20) Mazouni, C.; Porcu, G.; Haddad, O.; Dales, J.P.; Taranger-Charpin, C.; Piana, L.; Bonnier P. Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* Vol.121. p. 86-93. 2005
- 21) Park, JY.; Lee, S.M.; Yoo, C.W.; Kang, S.; Park, S.; Seo, S. Risk factors predicting residual disease in subsequent hysterectomy following conization for cervical intraepithelial neoplasia(CIN) III and microinvasive cervical cancer. *Gynecologic Oncology.* vol.107. p. 39-44. 2007
- 22) Adam, Y.; Gelderen C.J.; Bruyng, G.; McIntyre, J.A.; Turton, D.A.; Martinson, N.A. 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*. 8:211. 2008

- 23) 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*. vol. 38.p.781-86. 2007
- 24) Figueiredo, P.G.; Derchain, S.F.M.; Sarian, L.O.Z.; Gontijo, R. C.; Andrade, L.A.; Campos, E.A.; Martinez, E.Z. Detecção do DNA do papiloma vírus humano após a excisão as zona de transformação com alça diatérmica para tratamento de neoplasia intraepitelial cervical. *RBGO*, vol.25(1).p.9-15.2003
- 25) Bae, J.H.; Kim, C.J.; Park, T.C.; Namkoong, S.E.; Park, J.S. Persistence of human papilloma virus as a predictor for treatment failure after loop electrosurgical excision procedure. *Int J Gynecol Cancer*.vol.17.p. 1271-1277.2007
- 26) Paraskevoidis, E.; Lolis, E.D.; Koliopoulos, G. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstetrics Gynecology*.vol 95.p.826-31.2000
- 27) Ghaem-Maghami S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol*.vol. 8(11).p.985–93.2007.
- 28) 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 Gynecology Research*. vol. 33.p. 660–4.2007.
- 29) Zaitoun AM, McKee G, Coppin MJ, Thomas SM, Wilson PO. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. *Journal of Clinical Pathology*.vol.53.p.191–6.2000
- 30) Monk, A.; Pushken, S.F.; Nelson, A.L.; Gunning, J.E. Conservative management of options for patients with dysplasia involving endocervical margins of cervical cone biopsy specimens. *Am Journal Obstetrics Gynecology*. p.1695-1700. June,1996
- 31) Papoutsis, D.; Rodolakis, A.; Mesogitis, S; Sotiropoulou, M.; Antsaklis, A. Appropriate cone dimensions to achieve negative excision margins after large loop excision of transformation zone in the uterine cervix for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecology Obstetrics Invest*. vol.75. p.163-8.2013
- 32) Oliveira, C.A.; Russomano, F.B.; Gomes Junior, S.C.S.; Correa, F.M. Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. *Sao Paulo Medicine Journal*. Vol. 130(2).p.119-25. 2012
- 33) Prato, B.; Ghelardi, A.; Gadduci, A.; Cristofano, C.; Di Corcio, G.; Bevilacqua, G. Correlation of recurrence rates and time with post treatment human papillomavirus status

in patients healed with loop electrosurgical excision procedure conization for cervical squamous intraepithelial lesion. *Int. Journal Gynecology Cancer*. vol.18. p. 90-94

- 34) Reich, O; Rickel, H.; Lahousen, M.; Tamussino, K.; Winter, R. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term outcome after cold-knife conization with clear margins. *Obstetrics Gynecology*. vol.97.p.428-30. 2001
- 35) Gardeil F.; Barry-Walsh, C.; Prendville, W. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstetrics Gynecology*.vol.89.p. 419-22. 1997
- 36) Sandweiss, L.; Thompson, A.; Natasojan, S. Cervical LEEP margins status and post LEEP Pap smear follow-up. *International Journal Gynecology Obstetrics*. Vol.100(3).p.284-5.2008
- 37) Ahlgren, M.; Ingemarsson, I.;Lurdberg, L.G.; Nordavist, S.R.B. Conization as treatment of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstetrics Gynecology*. vol.46.p.135-140.1975
- 38) Buxton E.J.; Luesley, D.M.; Wade-Ewans, T.; Jordan, J.A. residual Disease after cone biopsy: completeness of excision and follow-up cytology as predictive factor. *Obstetrics Gynecology*.vol. 70.p.529-32.1987
- 39) Schulman, H.; Cavanagh, D. Intraepithelial carcinoma of the cervix: the predictability of residual carcinoma in the uterus from microscopic study of the margins of the cone biopsy specimen. *Cancer*. vol.14.p.795-800.1961
- 40) Abduk-Karim, F.W.; Nunes, C. Cervical intraepithelial neoplasia after conization: a study of 522 consecutive cervical conization. *Obstetrics Gynecology*. vol. 65.p.77-81.1985
- 41) Schiffer, M.A.; green, H.J.; Pomerance, W.; Moltz, A. cervical conization for diagnosis and treatment of carcinoma in situ. *Am Journal Obstetrics Gynecology*. vol. 93. P.889-95.1965
- 42) Ostengard, D.R. Prediction of clearance of cervical intraepithelial neoplasia by conization. *Obstetrics gynecology*.vol. 56.p.77-80. 1980
- 43) Phelps, J.Y.III; Ward, J.A.; Szigti, J.II; Boland, C.H.; Mayer, A.R. Cervical cone margins as a predictor for residual dysplasia in post-cone hysterectomy specimens. *Obstetrics Gynecology*.vol. 84. p. 128-30. 1994
- 44) Wright Jr TC, Massad, LS, Dunton, C.J.; Spitzer, M.; Wilkinson, E.J.; Solomon, D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. Vol.197(4).p.340–5.2007.
- 45) Benedet, J.L.; Bender, H.; Jones III, H.; Ngan, H.Y.; Pecorelli, S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic carcinomas. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynecol Obstet*.vol. 70(2).p.209–62.2000.

46) Husseinzadeh, N.; Shbara, I.; Wessler, T. Predictive value of cone margins and post-cone endocervical curettage with residual disease in subsequent hysterectomy. *Gynecology Oncology*. vol.33.p.198-200.1989