

Correlação entre o Diagnóstico Histológico da Biópsia e o da Conização por Cirurgia de Alta Frequência por Alça (CAF) no Tratamento da Neoplasia Intra-epitelial Cervical

Correlation between the Histological Report of Biopsy and Conization by the Loop Electrosurgical Excision Procedure (LEEP) in the Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia

Cássia Raquel Teatin Juliato, Julio Cesar Teixeira, Sophie Françoise Mauricette Derchain, Sérgio Bruno Barbosa, Edson Zangiacomi Martinez, Kazue Panetta, Liliana AL de Angelo-Andrade

RESUMO

Objetivos: *avaliar a utilização da conização por cirurgia de alta frequência por alça (CAF) na neoplasia intra-epitelial cervical (NIC), a importância do comprometimento das margens de ressecção e o seguimento das pacientes.*

Métodos: *foram avaliadas 95 mulheres submetidas à CAF por NIC entre janeiro de 1996 e dezembro de 1997. Para análise estatística, utilizamos o coeficiente de concordância kappa e o teste de tendência de Cochran Armitage.*

Resultados: *dos 63 casos submetidos à biópsia dirigida antes da conização, o cone por CAF apresentou lesões mais graves que a biópsia em 24 casos, sendo um caso microinvasor, e em 8 mulheres a biópsia eliminou a lesão. Entre as pacientes submetidas à conização com biópsia prévia compatível com cervicite ou NIC 1, 14/25 (56%) apresentavam NIC 2 ou 3. Das 32 mulheres que não tinham biópsia prévia, 15 apresentavam NIC 2 ou 3, e quatro, carcinoma microinvasor no cone. Em relação às margens do cone, 25 casos (26%) apresentaram margens endocervicais comprometidas e quanto maior o grau da lesão cervical maior a possibilidade de presença de lesão nas margens ($p = 0,024$). Dessas pacientes, 2 de 10 submetidas a novo procedimento apresentavam doença residual na peça cirúrgica. Entre as 70 pacientes com margens livres foram realizadas três conizações a frio e uma histerectomia e duas apresentavam doença residual na peça cirúrgica.*

Conclusões: *a conização por CAF sem biópsia prévia depende da combinação entre o diagnóstico citológico e a experiência do colposcopista e, em princípio, deve ser reservada para os casos em que a colpocitologia e a colposcopia são concordantes e compatíveis com NIC 2 ou 3. Por outro lado, a ampliação cirúrgica pós-CAF no tratamento da NIC não é determinada exclusivamente pelo comprometimento das margens, mas sim pelo seguimento, excluindo-se os casos de microinvasão e lesões glandulares que se beneficiam com a avaliação histológica posterior.*

PALAVRAS-CHAVE: *Lesões pré-neoplásicas. Cirurgia de alta frequência. Colpocitologia. Colposcopia. Câncer: rastreamento. Colo: câncer.*

Área de Oncologia Ginecológica e Patologia Mamária do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas e Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP)
Correspondência:

Cássia Raquel Teatin Juliato c/o Sophie FM Derchain
Rua Dr. Antônio Hossri, 629 - Cidade Universitária
13083-140 - Campinas - SP

e-mail: derchain@supernet.com.br

Órgão financiador: FAPESP (Processo número 98/02402-7)

Introdução

O declínio na incidência do câncer invasor do colo uterino em países desenvolvidos pode ser atribuído principalmente a um aumento na detecção e tratamento das lesões precursoras. Isto está sendo alcançado mediante exames preventi-

vos de colpocitologia oncológica (CO) seguido de colposcopia com biópsia dirigida nas pacientes com exames alterados¹. Firmado o diagnóstico, o tratamento destas lesões se faz preferencialmente por conização. A conização permite que se faça o diagnóstico histológico concomitante ao tratamento, o que não acontece com os métodos destrutivos locais²⁻⁴. A técnica de conização por cirurgia de alta frequência (CAF) com alça é uma alternativa^{2,5,6} e, quando comparada com a conização a frio, tem a vantagem de poder ser realizada em ambulatório, sob anestesia local e com menos sangramento. O tratamento excisional da lesão cervical pode ser realizada na primeira consulta⁶ ou após o resultado histopatológico de biópsia diferida⁵. A opção entre realizar a excisão da lesão cervical com ou sem biópsia prévia depende de vários fatores, sendo os mais importantes a idade da paciente, a gravidade do resultado citológico, a qualidade da colposcopia e a habilidade do médico.

Com o objetivo de avaliarmos a utilização da excisão eletrocirúrgica por alça nas lesões precursoras do colo uterino, elaboramos este estudo enfocando a correlação entre os métodos diagnósticos, a importância do comprometimento das margens de ressecção e o seguimento das pacientes.

Pacientes e Métodos

Foram avaliados os prontuários médicos de 95 mulheres com idade variando entre 15 e 63 anos (média de $28 \pm 8,35$ anos) submetidas à conização por CAF de janeiro de 1996 a dezembro de 1997, com seguimento até fevereiro de 1999, no Ambulatório de Patologia Cervical do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

As pacientes eram encaminhadas por CO ou biópsia sugestiva de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC). As lâminas eram coletadas no serviço de origem e todas as lâminas de citologia foram avaliadas pelo laboratório de citopatologia do CAISM. Na revisão da citologia 29 mulheres apresentavam lesão citológica sugestiva de NIC 1, 39 sugestiva de NIC 2 e 23 sugestiva de NIC 3. Quatro mulheres apresentavam apenas alterações inflamatórias na colpocitologia mas todas tinham colposcopia sugestiva de NIC. Todas as pacientes foram submetidas à colposcopia com aplicação de ácido acético a 2 ou 3%, pelo mesmo observador (SBB), e todas as colposcopias foram consideradas satisfatórias – junção escamocolumnar e área anormal visíveis. Sessenta e três pacientes foram submetidas à biópsia dirigida do colo uterino com pin-

ça de Gaylor ou de Medina e, após o resultado da avaliação histopatológica, à conização por CAF. As outras 32 pacientes foram submetidas à conização por CAF sem biópsia prévia por apresentarem lesões circunscritas, colposcopicamente compatíveis com a colpocitologia ou para obtenção de maior quantidade de material para estudo histológico por suspeita de microinvasão. A conização foi realizada no Ambulatório de Patologia Cervical do CAISM, utilizando um gerador para cirurgia de alta frequência (modelo SS-200 da WEM) acoplado a um aspirador de vapores com filtro biológico (Wavevac da Loktal), após bloqueio anestésico com infiltração de 0,5 ml de lidocaína a 2% aplicada nos quatro pontos cardeais do colo uterino.

O material obtido pela conização por CAF era encaminhado para avaliação histopatológica com uma marcação na peça, com um ponto correspondente às 12 horas, para identificação do local da lesão colposcópica e marcação das margens com tinta nanquim. O material era processado da mesma forma que um cone obtido classicamente, sendo avaliados o grau e a extensão da lesão cervical e o comprometimento das margens do cone. Os blocos – da biópsia dirigida e da conização – eram fixados em parafina e as lâminas coradas pelo método de hematoxilina-eosina. A avaliação da gravidade da lesão cervical foi realizada segundo os critérios de Scully et al.⁷. Todas as peças foram avaliadas ou revisadas pelo mesmo observador (LALA) e os resultados histológicos foram classificados em cervicite, NIC 1, NIC 2 e NIC 3.

Apesar de haver uma tendência de certos autores para classificar as lesões histológicas cervicais em lesões de baixo grau (condiloma e NIC 1) e lesões de alto grau (NIC 2 e 3), optamos por manter a classificação de NIC 2 e NIC 3 devido às diferenças relativas ao tratamento que utilizamos no protocolo do nosso serviço. O seguimento das pacientes era realizado com colposcopia e CO trimestral no primeiro ano, e semestral a seguir (tempo médio de seguimento de $16,8 \pm 12,57$ meses).

Os dados foram coletados por meio de consulta aos prontuários de registro médico. Foi comparado inicialmente o diagnóstico histológico final (considerado o resultado mais grave obtido pela biópsia dirigida e/ou pela conização) com os resultados histológicos individuais da biópsia dirigida e do CAF. A seguir, foram avaliados o comprometimento das margens de ressecção do CAF, a conduta posterior em relação ao comprometimento das margens e o seguimento. Para avaliar a concordância entre os resultados obtidos pela biópsia e pela conização por CAF, foi utilizado o coeficiente kappa, considerando como pouco concordante medidas com magnitude abaixo de 0,20 e como

uma grande concordância magnitudes acima da 0,80⁸. Foi também utilizado o teste de Cochran Armitage⁹ para avaliar se havia uma tendência de aumento de frequência de comprometimento das margens do CAF de acordo com o grau da lesão cervical. Para análise estatística foi utilizado o programa SAS para microcomputador¹⁰.

Resultados

Observamos na Tabela 1 que o grau da lesão diagnosticado pela biópsia foi o mesmo do diagnóstico mais grave em 62% (39/63) dos casos submetidos à biópsia prévia. Quando avaliamos a taxa de concordância do resultado histológico do cone obtido por CAF com o diagnóstico mais grave, esta foi de 80% (76/95). É importante observar que 14

peças de cone não apresentavam lesão induzida por HPV e 24 foram compatíveis com NIC 1. O diagnóstico de microinvasão no cone obtido por CAF ocorreu em cinco pacientes, todas com alterações citológicas compatíveis com NIC 2 ou 3, sendo que quatro pacientes não tinham sido submetidas à biópsia prévia.

Quando comparamos o resultado histológico da biópsia com o resultado do cone obtido por CAF, verificamos que nos 63 casos submetidos à biópsia dirigida antes da conização, a avaliação histológica do cone apresentou lesões de mesmo grau em 20 e em 8 mulheres a biópsia havia eliminado a lesão. Observamos porém que a lesão encontrada no cone foi mais grave que aquela encontrada na biópsia em 24 casos; em um caso cuja biópsia havia demonstrado NIC 3 havia microinvasão na peça do cone.

Tabela 1 - Correlação entre o diagnóstico histológico mais grave e o resultado da histologia da biópsia do colo uterino (n = 63) e a do cone obtido por conização por cirurgia de alta frequência (CAF) (n = 95).

		Diagnóstico histológico mais grave				Total	
		Cervicite	NIC 1	NIC 2	NIC 3		Microinvasor
Biópsia	Cervicite	3	2	6	2	13	
	NIC 1		6	5	1	12	
	NIC 2			15	7	22	
	NIC 3				15	1	16
Total		3	8	26	25	1	63
CAF	Cervicite	6	2	3	3		14
	NIC 1		16	4	4		24
	NIC 2			23	3		26
	NIC 3				26		26
	Microinvasor					5	5
Total		6	18	30	36	5	95

NIC = neoplasia intra-epitelial cervical.

Entre as 25 pacientes submetidas à conização por CAF com biópsia prévia negativa ou compatível com NIC 1, 14 casos (56%) apresentavam NIC 2 ou 3. Desta forma, a taxa de concordância absoluta entre o resultado histológico da biópsia e do CAF foi baixa (coeficiente de kappa = 0,078). Quando avaliamos o resultado histológico do cone nas 32 mulheres que não tinham realizado biópsia prévia, observamos que 15 apresentavam NIC 2 ou 3 e quatro apresentavam carcinoma microinvasor (Tabela 2).

Tabela 2 - Correlação entre o resultado histológico da biópsia e do cone obtido por conização por cirurgia de alta frequência (CAF).

Cone por CAF	Biópsia				
	Não realizada	Cervicite	NIC 1	NIC 2	NIC 3
Cervicite	3	3	2	3	3
NIC 1	10	2	4	4	4
NIC 2	4	6	5	8	3
NIC 3	11	2	1	7	5
Microinvasor	4	0	0	0	1
Total	32	13	12	22	16

Coefficiente kappa = 0,078 (EP = 0.081). NIC= neoplasia intra-epitelial cervical.

Em relação às margens do cone, verificamos que 25 casos (26%) apresentaram margens endocervicais comprometidas, sendo oito por HPV/NIC 1, sete por NIC 2 e dez por NIC 3. Quanto maior o grau da NIC no cone maior a possibilidade de apresentar lesão nas margens deste cone ($p = 0,024$). O grau de comprometimento das margens foi compatível com o diagnóstico histológico de maior gravidade no cone em 68% (17/25) dos casos (Tabela 3).

Tabela 3 - Correlação entre o comprometimento das margens de ressecção e o grau da neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) diagnosticados no cone obtido por conização por cirurgia de alta frequência (CAF).

Grau da lesão no Cone obtido por CAF	Margens do cone por CAF			
	Livres	Comprometidas com		
		HPV/NIC 1	NIC 2	NIC 3
Cervicite	14	0	0	0
NIC 1	19	4	0	1
NIC 2	17	3	6	0
NIC 3	17	1	1	7
Microinvasor	3	0	0	2
Total	70	8	7	10

Teste de tendência de Cochran Armitage comparando pacientes com margens livres ou comprometidas em função do grau da NIC sem considerar a gravidade da doença na margem ($p = 0,024$).

De 25 pacientes que apresentavam margens comprometidas, 10 foram submetidas a novo procedimento cirúrgico, sendo sete conizações a frio e três histerectomias. Destas 10, apenas duas apresentavam doença residual na peça cirúrgica. As demais 15 pacientes que apresentaram margens do cone comprometidas foram seguidas com colpocitologia e colposcopia. Neste grupo, duas foram submetidas a nova conização por CAF durante o seguimento: uma, após 11 meses, por alteração colposcópica, e a outra após 14 meses, por colpocitologia sugestiva de NIC 2: ambas apresentaram NIC 1 na avaliação histológica deste segundo cone. Apenas uma das 15 pacientes com margens comprometidas abandonou o seguimento.

Entre as 70 pacientes com margens livres foram realizadas três conizações a frio, uma por carcinoma microinvasor e duas por NIC 3 com extensão glandular. Somente uma paciente, com carcinoma microinvasor, apresentava NIC residual na peça do cone a frio. Uma paciente com NIC 3 com componente de adenocarcinoma *in situ* e margens livres foi submetida à histerectomia e apresentou doença residual na peça cirúrgica. Durante o seguimento, dois procedimentos foram necessários: uma conização a frio em paciente

com colpocitologia sugestiva de NIC 2, 23 meses após o conização CAF, com resultado histológico de NIC 3 e uma nova conização por CAF em uma paciente com colpocitologia sugestiva de NIC 2, 21 meses após a conização por CAF, com ausência de lesão induzida por HPV na avaliação histopatológica.

As duas pacientes com carcinoma microinvasor e margens livres submetidas apenas à conização por CAF estão em seguimento, e sem recidivas, há 18 e 20 meses, respectivamente.

Discussão

Verificamos, neste estudo, que as taxas de concordância absoluta entre o resultado histológico da biópsia e do cone obtido por CAF foram relativamente baixas. Devemos estar atentos ao risco de subdiagnóstico fornecido apenas pela biópsia, já que a mesma é influenciada por vários fatores, sendo os mais críticos, a experiência do colposcopista, o instrumental, o tamanho e o número de fragmentos. Neste estudo, o cone por CAF diagnosticou 14 casos de NIC 2 ou 3 em 25 mulheres com biópsia compatível com NIC 1 ou sem lesão induzida por HPV. Massad et al.¹¹ referem que metade das mulheres com resultado compatível com NIC 1 na biópsia apresentava NIC 2 ou 3 na peça do cone por CAF. Deve se considerar que a biópsia dirigida coletada com pinça de Gaylor ou de Medina não tem como objetivo retirar toda a lesão mas sim a área compatível com a lesão mais grave. No presente estudo, entre as 38 mulheres com biópsia compatível com NIC 2 ou 3, 32 (84%) apresentavam neoplasia residual no cone por CAF. Massad et al.¹¹ demonstraram que 91% de 47 mulheres submetidas ao cone por CAF após biópsia dirigida pela colposcopia, apresentavam áreas de NIC residual quando se considerava toda a zona de transformação.

Por outro lado, quando não detectamos lesão induzida por HPV ou a lesão é compatível com NIC 1 na peça do cone após a biópsia dirigida, poderíamos interpretar a conização por CAF como um tratamento excessivo. Sabemos que a realização da biópsia pode curar a lesão ou auxiliar no processo de regressão. Neste estudo, 6 mulheres com NIC 2 ou 3 na biópsia não apresentavam doença residual no cone.

Outro aspecto a ser considerado é a realização da conização sem biópsia prévia. No presente estudo, entre as 32 pacientes submetidas à conização por CAF sem uma biópsia prévia, 25 apresentaram NIC na avaliação histológica do cone e 4 apresentaram carcinomas microinvaso-

res. A correlação entre a citologia e os achados colposcópicos é fundamental ao indicar a ressecção da lesão por CAF na primeira avaliação. Sem dúvida, a colposcopia é o método ideal para avaliar o local de maior gravidade da lesão cervical. Quando há indícios de microinvasão, a conização clássica a frio poderá prover uma maior quantidade de tecido do que a conização por CAF para estudo histológico, possibilitando uma precisa graduação de invasão e do estado das margens cirúrgicas e um tratamento único adequado.

Uma grande controvérsia em relação à utilização da conização por CAF no tratamento da NIC é o envolvimento das margens com lesões de diversos graus²⁻⁴. Observamos que 26% das mulheres submetidas à conização por CAF apresentavam margens comprometidas. Se avaliarmos apenas as mulheres com diagnóstico histológico compatível com NIC 2, NIC 3 ou carcinoma microinvasor, observamos que 17/57 (29%) apresentaram NIC na margem da conização por CAF. Gardeil et al.¹² observaram comprometimento das margens do cone em 48% de 102 pacientes. Por outro lado, segundo Felix et al.¹³, 12 de 19 mulheres submetidas à conização por CAF por NIC 2 ou 3, que apresentavam doença na margem interna do cone, mostravam doença residual na avaliação histológica endocervical posterior. Entretanto, apesar de as margens do cone serem o principal indicador de risco para recidiva, Hanau e Bibbo⁴ observaram que dois terços das recidivas após conização por CAF ocorreram quando as margens estavam livres. Sem dúvida, o estado das margens do cone é de extrema importância nos casos de carcinoma microinvasor e adenocarcinoma *in situ*, em que a presença de margens livres autoriza um tratamento conservador, ao passo que a suspeita ou presença de doença na margem obriga a um tratamento complementar¹³. Entretanto, a conduta a ser utilizada em mulheres que apresentam NIC 2 ou 3 do tipo escamoso simples com margens do cone comprometidas é discutida: pode-se optar pela ampliação da ressecção cirúrgica ou pelo seguimento com colpocitologia e colposcopia em intervalo de quatro a seis meses¹⁴. Optando-se pelo seguimento, se houver algum sinal citológico ou histológico compatível com NIC, amplia-se o procedimento com nova conização, com CAF ou a frio, ou histerectomia⁶. Em nosso estudo, nas pacientes submetidas ao seguimento após a conização por CAF observamos três recidivas comprovadas pela histologia: um NIC 3, 23 meses após uma conização com CAF com margens livres, e dois NIC 1 em pacientes com margens comprometidas.

Concluimos que a realização de conização por CAF em pacientes submetidas à biópsia prévia complementa a terapêutica na grande maio-

ria dos casos e melhora a acuidade diagnóstica em relação à biópsia dirigida. A indicação da conização por CAF sem biópsia prévia depende da combinação entre o diagnóstico citológico e a experiência do colposcopista: deve ser, em princípio, reservada para os casos em que a colpocitologia e a colposcopia são concordantes e compatíveis com NIC 2 ou 3. Por outro lado, a ampliação cirúrgica pós-CAF no tratamento da NIC não depende exclusivamente do comprometimento das margens do cone mas também do seguimento. Já as pacientes com carcinoma microinvasor ou lesões glandulares e comprometimento das margens se beneficiam com a ampliação da ressecção cirúrgica para avaliação histológica precisa.

SUMMARY

Purpose: to evaluate conization by the loop electrosurgical excision procedure (LEEP) for the diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasms (CIN), the importance of the margins and follow-up of these women.

Methods: 95 women who underwent conization by LEEP for CIN and microinvasive carcinoma from January 1996 to December 1997 were evaluated. For statistical analysis, we used the kappa agreement coefficient and the tendency test of Cochran Armitage.

Results: among 63 cases who underwent colposcopically directed biopsy before the conization, the cone presented the same grade of lesion in 20 and no residual disease in 8. The cone lesion presented a higher grade in 24 cases and one of them was a microinvasive carcinoma. Among the 25 women who underwent the cone biopsy with a previous biopsy suggestive of cervicitis or CIN 1, 56% had CIN 2 or 3 in the cone. Among the 32 women without previous biopsy, 15 had CIN 2 or 3, and four had microinvasive carcinoma in the cone. Regarding the margins of the cone, 25 cases presented some grade of CIN in the endocervical margins and 2/10 who underwent a second procedure presented residual disease on histological analysis. Among the 70 women with free cone margins, 2/4 who underwent a second procedure had residual disease on histological analysis.

Conclusion: conization by LEEP without previous directed biopsy depends on the experience of the colposcopist. The second resection after LEEP for the diagnosis and treatment of CIN depends not only on the presence of disease in the cone margins but also on the follow-up. A second histological analysis is recommended in cases with microinvasive carcinoma and glandular lesion and affected margins.

KEY WORDS: *Cervical intraepithelial neoplasia. Cervical neoplasia. Colposcopy. Cancer screening. Loop electrosurgical cone biopsy.*

Referências

1. Rinas AC. The gynecological Pap test. *Clin Lab Sci* 1999; 12:239-45.
2. Simmons JR, Anderson L, Hernandez E, Heller PB. Evaluating cervical neoplasia. LEEP as an alternative to cold knife conization. *J Reprod Med* 1998; 43:1007-13.
3. Ferenczy A. Management of patients with high grade squamous intraepithelial lesions. *Cancer* 1995; 76:1928-33.
4. Hanau CA, Bibbo M. The case for cytologic follow-up after LEEP. *Acta Cytol* 1997; 41:731-6.
5. Powell B. The use of large loop excision of the transformation zone (LLETZ) in an outpatient setting. *Aust NZJ Obstet Gynaecol* 1996; 36:338-46.
6. Prendiville W, Cullimore J, Norman S. Large loop excision of the transformation zone (LLETZ). A new method of management for women with cervical intraepithelial neoplasia. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:1054-60.
7. Scully RE, Bonfiglio TA, Kurman RI, Silverberg SG, Wilkins EJ. *Histological typing of female genital tract tumors*. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 1994. (WHO International histological classification of tumors).
8. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977; 33:159-74.
9. Agresti A. *Categorical data analysis*. New York: John Wiley; 1990. p. 100-2.
10. SAS Software Release 6.12. Cary: SAS Institute Inc., 1996.
11. Massad LS, Halperin CJ, Bitterman P. Correlation between colposcopically directed biopsy and cervical loop excision. *Gynecol Oncol* 1996; 60:400-3.
12. Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner MJ. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 419-22.
13. Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstet Gynecol* 1994; 84:996-1000.
14. Huang LW, Hwang, JL. A comparison between loop electrosurgical excision procedure and cold knife conization for treatment of cervical dysplasia: residual disease in a subsequent hysterectomy specimen. *Gynecol Oncol* 1999; 73:12-5.