

# NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL CERVICAL GRAU III: AVALIAÇÃO DIAGNÓSTICA E TRATAMENTO DE 94 CASOS\*

## *Cervical intraepithelial neoplasia grade III: diagnostic and treatment evaluation of 94 cases*

RESALLA SALUM<sup>1</sup> EDDIE FERNANDO CANDIDO MURTA<sup>2</sup> MARINA CARVALHO PASCHOINI<sup>3</sup>  
MARIA AZNIV HAZARABEDIAN DE SOUZA<sup>4</sup>

Um estudo retrospectivo de 94 casos de neoplasia intra-epitelial cervical grau III (NIC III), diagnosticados pela citologia tríplice e pela biópsia dirigida pela colposcopia, foi realizado com o objetivo de avaliar os fatores de risco, diagnóstico, tratamento e seguimento destas pacientes. A média de idade foi de  $40 \pm 11,8$  anos. Cinquenta e dois por cento das pacientes tinham idade inferior ou igual a 40 anos e 93,6% eram multiparas. Os seguintes procedimentos foram realizados: conização em 96,8% e histerectomia em 3,2%. As propedêuticas citológica, colposcópica e histológica foram comparadas. O exame histológico do cone revelou que as margens cirúrgicas estavam envolvidas com NIC III em 47,2% (43 pacientes) e, entre estas, 30 foram submetidas a histerectomia ou reconização, o estudo histológico destas peças demonstrou que 15 (50%) tinham NIC III e 4 (13,3%) tinham câncer microinvasor. A complicação mais importante das conizações foi a hemorragia, que ocorreu em 5,5% dos casos. A taxa de recorrência em 5 anos foi de 6,5%. Os autores concluem que a conização com o seguimento rigoroso deve ser o tratamento de escolha da NIC III. A presença de NIC III nas margens cirúrgicas de ressecção do cone está relacionada com a permanência de NIC III residual nas histerectomias pós-conização.

**Unitermos:** Neoplasia intra-epitelial cervical grau III - diagnóstico - conização - histerectomia.

**Keywords:** Cervical intraepithelial neoplasia grade III - diagnosis - conization - hysterectomy.

\* Trabalho realizado na disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro (FMTM).

1 - Professor Titular.

2 - Professor Assistente.

3 - Médica-Residente.

4 - Professor Adjunto.

## Introdução

A causa do carcinoma do colo uterino (CCU) é desconhecida, no entanto há evidências sugerindo um processo multifatorial, que seria o início precoce da atividade sexual, múltiplos parceiros sexuais, um companheiro sexual que tenha múltiplos parceiros sexuais, história de doença venérea, hábito de fumar, baixo nível socioeconômico, infecção pelo papilomavírus humano (HPV), história anterior de neoplasia intra-epitelial cervical e/ou vulvar, exposição ao dietilestilbestrol associada à adenose vaginal ou às alterações na zona de transformação típica (7).

O diagnóstico é baseado na citologia e na colposcopia com biópsia dirigida (19). A utilização destes métodos tem possibilitado o diagnóstico precoce das formas não-invasivas do CCC (10).

Nos Estados Unidos, ocorrem 50 mil casos novos de neoplasia intra-epitelial cervical (NIC) por ano e aparentemente está havendo aumento de frequência. A progressão para a doença invasiva ocorre de maneira indeterminada, e não há

**Endereço para correspondência:** Dr. Eddie Fernando Candido Murta - Disciplina de Ginecologia e Obstetrícia da FMTM - Av. Getúlio Guaritá, s/n - CEP 38025-440 - Uberaba - MG.

como prever qual lesão evoluirá para a invasão. Em 1990, nos Estados Unidos, foram diagnosticados 13.501 casos de câncer invasivo, com expectativa de óbito de 6 mil casos, que obtém-se a razão de 3,2 óbitos por 100 mil mulheres para os anos de 1984 a 1986 (16). No Brasil, a incidência é de 100 casos por 100 mil mulheres/ano (3).

O tratamento da neoplasia intra-epitelial cervical grau III (NIC III) pode ser realizado por crioterapia, vaporização a laser, cauterização, alça diatérmica e conização. Cada um destes tratamentos apresenta indicação específica e alguns deles exigem bom aparato técnico. A observação pode ser indicada nas pacientes com achado colposcópico mínimo e que se submetam a um seguimento rigoroso (9).

A crioterapia destrói as camadas superficiais da cérvix cristalizando a água intracelular, levando às alterações físicas, destruições das organelas celulares e desarrumação bioquímica. As complicações deste método são praticamente incomuns e quando ocorrem são geralmente sem maior gravidade. O sucesso é variável de 61% a 98%, mas tende a diminuir com o passar do tempo. Segundo *Richart e cols.* (13), uma vez obtido o sucesso a recorrência é menor que 1%.

A vaporização a laser apresenta 82% a 93% de sucesso no tratamento primário da NIC em um seguimento de 6 a 120 meses (1,4,5). As complicações são poucas, sendo a mais frequente a hemorragia. Apesar dos resultados, o equipamento é caro e é necessário um treinamento especial.

A cauterização destrói a zona de transformação anormal (ZTA) por calor. O índice de cura é de 85% (9).

O uso da conização é mais amplo no tratamento da NIC III. Esta cirurgia permite o estudo histológico da peça e pode excluir um câncer microinvasivo e avaliar lesões do canal endocervical.

Devido a essas constatações, o objetivo deste trabalho foi rever 94 casos de NIC III atendidos no Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, no período de 1986 a 1991, atentando-se aos aspectos epidemiológicos, identificação dos fatores de risco, diagnóstico e tratamento.

### Pacientes e métodos

Estudou-se 94 pacientes portadoras de NIC III que foram submetidas a tratamento cirúrgico no Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro entre o período de 1985 a 1991, avaliando-se a idade da primeira relação sexual, infecção associada com o papilomavírus com diagnóstico pela citologia e/ou biópsia dirigida pela colposcopia, confirmados ou não pela conização ou histerectomia. O diagnóstico de NIC III baseou-se no exame citológico e na biópsia dirigida pela colposcopia.

A citologia é de coleta tripla com amostra de fundo de

saco vaginal e ectocérvice colhidas com espátula de Eyre, e a amostra endocervical com escova com cerdas de nylon. As pacientes com diagnóstico citológico de NIC III foram submetidas à colposcopia com biópsia dirigida utilizando-se pinça de Gaylor modificada por Medina e Junia.

A conização foi praticada em 91 pacientes. Em três mulheres realizou-se diretamente a histerectomia pelo aplanamento do colo uterino, que poderia levar a dificuldades técnicas na conização.

A técnica cirúrgica da conização adotada por este departamento é, após anestesia raquidiana ou peridural:

- 1 - paciente em posição ginecológica;
- 2 - assepsia e anti-sepsia gêrito-fêmuro-crural;
- 3 - colocação dos campos operatórios;
- 4 - coloca-se válvulas de Doyan na vagina para visualização do colo;
- 5 - faz-se o teste de Schiller;
- 6 - pinça-se os lábios anterior e posterior do colo com uma pinça de Pozzi em cada lábio;
- 7 - faz-se a colometria e a histerometria;
- 8 - dá-se um ponto paracervical bilateral com categut "O" cromado;
- 9 - pratica-se a conização com bisturi;
- 10 - faz-se a sutura dos lábios do colo uterino com categut "O" cromado (ponto de Stumdorf).

O estudo deste trabalho também compreendeu: o diagnóstico citológico comparando-se com o estudo histológico da biópsia dirigida pela colposcopia e da peça cirúrgica (cone ou útero); os tipos de zona de transformação anormal (ZTA) mais frequentes; a análise das margens cirúrgicas da conização e o tratamento empregado quando havia comprometimento por NIC III; as complicações das conizações e das histerectomias e o seguimento destas pacientes.

### Resultados

A idade das pacientes quando do diagnóstico variou de 23 a 71 anos, com média de  $40 \pm 11,8$  anos. A distribuição por década de idade demonstrou que 11 (12%) pacientes tinham de 20 a 30 anos, 38 (40%) de 31 a 40 anos, 27 (29%) de 41 a 50 anos, 12 (13%) de 51 a 60 anos e 6 (6%) acima de 61 anos. Sessenta e duas (66%) pacientes eram brancas, 23 (24,4%) eram mulatas e 9 (9,6%) eram negras. Quanto a paridade, 6 (6,4%) eram nulíparas, 24 (25,5%) eram grandes múltiparas e 64 (68,1%) tinham de 1 a 5 filhos. A idade da primeira relação sexual em 90 pacientes estudadas foi entre 12 e 15 anos em 22 (24,4%) casos, entre 15 e 20 anos em 52 (57,8%) dos casos e em 16 (17,8%) pacientes foi entre 20 e 35 anos, não sendo possível avaliação em 4 casos. A infecção por papilomavírus estava presente em 53 (56,4%) dos casos.

**Tabela 1 - Comparação entre os resultados histopatológicos das biópsias dirigidas pela colposcopia e das peças cirúrgicas (cone ou útero) em 94 pacientes operadas por NIC III**

| Biópsia       | Cone/Útero |      |            |     |               |     |               |     |
|---------------|------------|------|------------|-----|---------------|-----|---------------|-----|
|               | NIC III    |      | NIC I e II |     | Micro-invasão |     | Sem neoplasia |     |
|               | N          | %    | N          | %   | N             | %   | N             | %   |
| NIC III       | 61         | 64,9 | 5          | 5,3 | 7             | 7,4 | 5             | 5,3 |
| NIC I e II    | 5          | 5,3  | 2          | 2,1 | -             | -   | -             | -   |
| Não realizada | 7          | 7,4  | -          | -   | -             | -   | -             | -   |
| Inconclusiva  | 1          | 1,1  | -          | -   | -             | -   | -             | -   |
| Apenas HPV    | 1          | 1,1  | -          | -   | -             | -   | -             | -   |

O estudo histopatológico da biópsia dirigida ou da peça (cone ou útero), ver tabela 1, demonstrou NIC III em 85 e microinvasão em 7. O diagnóstico citológico foi concordante em 85 (90,4%) e discordante em 9 (9,6%). A biópsia dirigida pela colposcopia demonstrou NIC III em 78 (82,9%) pacientes e NIC I ou II em 7 (7,4%). Em 7 (7,4%) casos, a biópsia não foi realizada devido a não visualização de alteração colposcópica na ectocérvice ou porção inicial do canal cervical.

Em 87 (92,6%) pacientes foi identificado zona de transformação anormal (ZTA) e em 7 (7,4%) não foi visível. As ZTA mais freqüentes estão na tabela 2. As lesões da ZTA apresentaram-se isoladas em 63 (72,4%) pacientes e confluentes em 24 (27,6%). A junção escamocolumnar (JEC) foi visualizada em 57 (60,6%) e não visualizada em 37 (39,4%). Quanto à localização da JEC, 31 (54,4%) eram a nível do orifício ex-

**Tabela 2 - Distribuição dos tipos de zona de transformação anormal (ZTA) encontradas em 87 pacientes, com o diagnóstico de NIC III pela citologia ou biópsia dirigida, atendidas no Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro, no período de 1985 a 1991**

| ZTA                              | N  | %    |
|----------------------------------|----|------|
| Epitélio branco                  | 60 | 68,9 |
| Pontilhado                       | 40 | 45,9 |
| Mosaico                          | 32 | 36,7 |
| Orifícios glandulares espessados | 20 | 22,9 |
| Vascularização atípica           | 8  | 9,1  |
| Leucoplasia                      | 3  | 3,4  |

terno, 17 (29,8%) ectocervical e 9 (15,8%) endocervical.

A análise das margens de segurança mostrou que de 47 (47,2%) pacientes em 91 que se praticou a conização, em 3 (7%) a falta de margem de segurança foi ectocervical, em 22 (51%) casos foi endocervical e em 9 (21%) ambas as margens estavam comprometidas. Nas 9 (21%) pacientes restantes não foi possível avaliar a margem devido a traumatismo cirúrgico. Na tabela 3 estão as condutas seguidas em 35 pacientes que apresentaram margens comprometidas ou não avaliadas, pois 8 destas 43 pacientes perderam o seguimento.

Na tabela 4 estão as complicações ocorridas nas 91 conizações. Nas três histerectomias não houve complicações.

O acompanhamento destas pacientes foi possível em 76 (80,8%) casos, com o tempo variando de 2 a 77 meses. As recidivas aconteceram em 1 (1,3%) caso antes de 2 anos de seguimento, em 3 (3,9%) casos entre 2 e 5 anos e em um (1,3%) caso após 5 anos de follow-up.

## Discussão

Os resultados demonstraram que a média de idade das pacientes com NIC III foi de 40 anos, com maior incidência entre os 31 e 40 anos, achado este consonante com os da literatura (3, 17).

O início precoce da atividade sexual é considerado fator de risco para a NIC (1, 4, 5, 12). Os resultados deste trabalho mostraram que cerca de 82% das pacientes começaram as atividades sexuais antes dos 20 anos de idade.

A multiparidade também é relacionada com maior incidência de NIC. Nossos resultados demonstraram que 93,1% das pacientes tinham tido pelo menos um parto (2).

Quanto ao diagnóstico de NIC III, baseamos na citologia triplíce e na biópsia dirigida pela colposcopia, confirmados posteriormente pelo estudo anatomopatológico de peça operatória. A sensibilidade na citologia endocervical refere-se à habilidade de detectar mulheres com neoplasia cervical em um procedimento de rastreamento e é expresso como a porcentagem de mulheres com neoplasia cervical que têm o exame Papanicolaou positivo. Se a sensibilidade do método é aproximadamente 85%, sugere-se que 15% das mulheres que foram rastreadas e apresentaram citologia negativa para câncer ou neoplasia intra-epitelial, em fato elas apresentam a neoplasia. A sensibilidade da citologia em nosso departamento, quando comparada com o anatomopatológico da biópsia dirigida ou da peça (cone ou útero), foi de 90,4%, resultado este comparável com os da literatura, que giram em torno de 85%, tanto para NIC ou câncer invasor (6,8).

O diagnóstico da presença do papilomavírus foi baseado nos critérios de *Schneider e cols.* (15). Por este critério foi achada associação na citologia em 53% dos casos. A associa-

**Tabela 3 - Conduta em 35 pacientes que apresentaram margens cirúrgicas da conização comprometidas por NIC III ou não avaliadas, com o respectivo resultado anatomopatológico (AP) da peça cirúrgica ou do seguimento pela citologia semestral (SCS) nos casos não operados**

| Conduta     | AP     |      |       |      |      |     |    |      |       |      |
|-------------|--------|------|-------|------|------|-----|----|------|-------|------|
|             | NICIII |      | CAMIC |      | ACIS |     | SN |      | TOTAL |      |
|             | N      | %    | N     | %    | N    | %   | N  | %    | N     | %    |
| HAT         | 14     | 40   | 4     | 11,3 | 1    | 2,9 | 9  | 25,7 | 28    | 79,9 |
| Reconização | 1      | 2,9  | -     | -    | -    | -   | 1  | 2,9  | 2     | 5,8  |
| SCS         | -      | -    | -     | -    | -    | -   | 5  | 14,3 | 5     | 14,3 |
| Total       | 15     | 42,9 | 4     | 11,3 | 1    | 2,9 | 15 | 42,9 | 35    | 100  |

HAT: Histerectomia abdominal total

CAMIC: Carcinoma microinvasor

ACIS: Adenocarcinoma in situ

SN: Sem neoplasia

ção HPV com as lesões pré-malignas do colo uterino é aventada desde a década de 70. Esta associação é suposta por:

1 - membros do grupo do papilomavírus são tumorigênicos em animais;

2 - as infecções pelo HPV no trato genital são comuns;

3 - algumas lesões benignas associadas com o HPV têm alta tendência à conversão maligna. Os subtipos associados à malignidade são o HPV 16 e 18, que são encontrados em 20% dos casos (7).

Em recente trabalho publicado (14) por este departamento, no qual abordou-se o mesmo assunto, verificaram-se alguns resultados que diferem dos obtidos neste trabalho. O que mais nos chamou atenção foi a alta porcentagem de conizações com margem de segurança ineficaz ou lesada durante o ato operatório no atual levantamento. Este resultado trouxe-nos a preocupação pela importância do tratamento correto do carcinoma in situ do colo uterino. Como já foi abordado anteriormente, estas conizações foram realizadas

por residentes, portanto médicos em treinamento não habituados aos detalhes para a realização de uma conização. Atualmente, todas as conizações deste departamento são realizadas sob a orientação de um docente habilitado com a técnica cirúrgica, o que tem possibilitado a diminuição deste índice de falta de margem cirúrgica adequada para em torno de 12%.

O comprometimento da margem cirúrgica é um dado prognóstico importante, pois pode significar a presença de maior porcentagem de alterações displásicas ou de carcinoma invasor no colo restante, quando se compara com as conizações que apresentam margens livres. Phells e cols. (11) estudando 250 pacientes que se submeteram a histerectomia até 6 meses após uma conização por NIC, encontraram nas pacientes que tinham o cone com margem comprometida 47% de alterações que variaram de NIC I a câncer invasor contra 23% das pacientes com margem livre, sendo que nas últimas não foi encontrado nenhum caso de câncer invasivo. Nossos resultados demonstraram que de 20 (57,1%) das 35 pacientes reoperadas, em 16 (80%) ainda apresentavam carcinoma in situ e em 4 (20%) câncer microinvasor. Estes resultados demonstram a importância do seguimento rigoroso das pacientes que não apresentam margens cirúrgicas livres, justificando uma conduta mais intervencionista.

A conização, embora pareça uma cirurgia simples, apresenta alta incidência de complicações, que variam de um pequeno sangramento a hemorragias vultuosas, que necessitam de tratamento mais agressivo. O sangramento foi a complicação mais comum deste trabalho. Em dois dos cinco casos, o sangramento cessou com o tamponamento vaginal por gaze, em dois casos foi necessário a resutura e em um praticou-se a histerectomia após falha destes procedimentos.

A correlação entre o resultado anatomopatológico da biópsia dirigida e do cone demonstra a importância do estudo

**Tabela 4 - Complicações intra e pós-operatórias em 91 conizações realizadas no Hospital Escola da Faculdade de Medicina do Triângulo Mineiro no período de 1985 a 1991**

| Complicações                                     | Nº | %   |
|--------------------------------------------------|----|-----|
| <b>Intra-operatórias</b>                         |    |     |
| Perfuração uterina                               | 1  | 1,1 |
| Perfuração uterina + hematoma no ligamento largo | 1  | 1,1 |
| <b>Pós-operatórias</b>                           |    |     |
| Sangramento                                      | 5  | 5,5 |
| Total                                            | 7  | 7,7 |

prévio da lesão através do cone ou através da alça diatérmica (utilizada nesta disciplina em casos selecionados desde 1992), ao invés de partir para uma conduta agressiva. Insistimos nesta terapêutica e só indicamos a histerectomia quando as condições de técnica cirúrgica para uma conização não são ideais ou exista alguma outra alteração ginecológica concomitante.

Recomendamos um seguimento semestral de cinco anos destas pacientes no serviço de oncologia com exames citológico e colposcópico, pois a maior parte das recorrências ocorrem nos primeiros cinco anos após a cirurgia, entretanto após este período a paciente é orientada para seguimento anual no ambulatório geral de ginecologia.

### Summary

*A retrospective study of 94 cases of grade III cervical intraepithelial neoplasia (CIN III) was diagnosed by cytology and directed biopsy by colposcopy. It was conducted with the aim evaluate the risk factors, diagnostic, treatment and follow-up of these patients. The average age was  $40 \pm 11,8$  years. Fifty two per cent of the patients were under 40 years old and 93,6% were multiparous. The following procedures were performed: conization in 96,8% and hysterectomy in 3,2%. A comparison was made between the cytological, colposcopic and histologic propaedeutics. Histologic examination of the cone specimen revealed that the margins were involved with CIN III in 47,2% (43 patients), and of these, 30 that were submitted to hysterectomy or reconization, the histologic study of specimen demonstrated that 15 (50%) had CIN III and 4 (13,3%) had microinvasive cancer. The most important complication of conization was bleeding that occurred in 5,5%. Recurrence rates in 5 years were 6,5%. The authors concluded that conization with careful follow-up must be the treatment of CIN III. The presence of CIN III at the cervical cone margin correlates with residual CIN III in the post-cone hysterectomy specimen.*

### Referências bibliográficas

- 1 - BALLEGOOIJEN, M. V. et al. - Diagnostic and treatment procedures induced by cervical cancer screening. *Eur J Cancer*, 26: 941-7, 1990.
- 2 - CUZIK, J. et al. - Case-control study of risk factors for cervical intraepithelial neoplasia in young women. *Eur J Cancer*, 26: 684-90, 1990.
- 3 - DERCHAIN, S. F. M. et al. - Neoplasia intra-epithelial cervical grau III: epidemiologia, diagnóstico e tratamento. *Rev Ginecol Obstet*, 3: 74-84, 1992.
- 4 - DEVESSA, S. S. et al. - Recent trends in cervix uteri cancer. *Cancer*, 64: 2184-90, 1989.
- 5 - FREITAS, R. C. M. - Fator masculino e câncer cervical: revisão. *J Bras Ginecol*, 99: 123-4, 1989.
- 6 - GAY, J. D.; DONALDSON, L. D. & GOELLNER, J. R. - False-negative results cervical cytologic studies. *Acta Cytol*, 29: 1043-6, 1985.
- 7 - GISSMANN, L. - Linking HPV to cancer. In: Krebs, H. B. - Genital human papillomavirus infection. Philadelphia, J B Lippincot, 141-5, 1989.
- 8 - HUSAIN, O. N. et al. - Quality control in cervical cytology. *J Clin Pathol*, 27: 935-9, 1976.
- 9 - JONES, H. W. - Treatment of cervical intraepithelial neoplasia. In: Jones, H. W. - Cervical cancer. Philadelphia, J B Lippincot, 826-36, 1990.
- 10 - MILLER, D. G. - Principles of early detection of cancer. *Cancer*, 47: 1142-5, 1981.
- 11 - PHELLS III, J. Y. et al. - Cervical cone margins as a predictor for residual dysplasia in post-cone hysterectomy specimens. *Obstet Gynecol*, 84: 128-30, 1994.
- 12 - REEVES, W. C. et al. - Case-control study of human papillomavirus and cervical cancer in Latin American. *Int J Cancer*, 40: 450-5, 1987.
- 13 - RICHART, R. M. & VAILLANT, H. M. - Influence of cell collection techniques upon cytological diagnosis. *Cancer*, 65: 1474-9, 1965.
- 14 - SALUM, R. et al. - Câncer in situ do colo do útero: avaliação diagnóstica e eficiência do tratamento em 132 casos. *Rev Bras Ginecol Obstet*, 13: 261-6, 1991.
- 15 - SCHNEIDER, A. et al. - Sensitivity of the cytologic diagnosis of cervical condyloma in comparison with HPV-DNA hybridization studies. *Diag Cytopathol*, 3: 250-5, 1987.
- 16 - SILVERBERG, E.; BORING, C. C. & SQUIRES, T. S. - Cancer statistic. *Cancer*, 40: 9-12, 1990.
- 17 - SOUEN, J. S. et al. - Treatment of carcinoma in situ of the cervix experience at the Faculty of Medicine, University of São Paulo. *Rev Paul Med*, 110: 276-9, 1992.
- 18 - VAN DER GRAAF, Y. et al. - Screening errors in cervical cytology. *Acta Cytol*, 31: 434-8, 1987.
- 19 - WILKINSON, E. J. - Pap smears and screening for cervical cancer. In: Jones, H. W. - Cervical cancer. Philadelphia, J B Lippincot, 817-25, 1990, p. 817-25.