

FACTORES DE RECORRÊNCIA DAS LESÕES INTRAEPITELIAIS DO CÔLO DO ÚTERO

M^a ADELAIDE PIRES, MARGARIDA DIAS, CARLOS OLIVEIRA,
H. MIGUEL DE OLIVEIRA

Serviço de Ginecologia. Hospitais da Universidade de Coimbra. Coimbra.

Material e métodos: Estudo retrospectivo (1994-1996) englobando 282 casos de lesões intraepiteliais submetidas a tratamento no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra (H.U.C.) e subsequente *follow-up* (9-45 meses). Foram avaliados os seguintes parâmetros como factores de recorrência: idade das doentes, grau da lesão, infecção HPV associada, tipo de tratamento, margens de segurança nos tratamentos ablativos e intervalo livre de doença. **Resultados:** Dos 282 casos estudados 72,4% (N=204) corresponderam a lesões de alto grau e 27,6% (N=78) a lesões de baixo grau. A média de idades das doentes foi de 36,3±9,1 [19-67] anos. Os tipos de tratamento mais utilizados foram a conização por ansa diatérmica (76,9%), seguida da vaporização laser CO2 (16%) e por último a conização a frio (7,1%). As margens de segurança determinadas em 184 casos foram, em média, de 3,2 ± 2,4 [1-10] mm. Verificaram-se 44 casos de recorrências (15,6%) das quais 75% corresponderam a lesões de alto grau (N=33) e 25% (N=11) a lesões de baixo grau. Do total de recorrências a associação a infecção HPV foi encontrada em 24 dos casos (54,5%) e destes, 75% (N=19) corresponderam a lesões de alto grau. A média de idades no grupo com recorrência foi de 38,2 ± 8,7 [21-53] anos e de 35,9 ± 9,2 [19-67] anos para o grupo sem recorrência (p>0,05). No grupo de lesões de baixo grau tratadas com laser CO2 (N=32) houve 15,6% de recorrências contra 13,3% no grupo tratado com ansa diatérmica (N=45). Nas lesões de alto grau submetidas a vaporização laser CO2 (N=13) verificou-se uma taxa de recorrência de 23%; naquelas tratadas com ansa diatérmica (N=172), houve 16,2% de recidivas e no grupo submetido a conização a frio (N=19) esse valor foi de 10,5%. **Conclusão:** A taxa total de recorrências foi de 15,6% com maior incidência nas lesões associadas a HPV (p>0,05). Relativamente ao caso particular das lesões de alto grau verificou-se maior número de recorrências nos tratamentos destrutivos (laser CO2) quando comparado com os tratamentos ablativos (conização a frio ou por ansa diatérmica).

Recurrence Factors of Intraepithelial Lesions in the Cervix Uteri

Material and methods: A retrospective study (1994-1996) of 282 cases of intraepithelial lesions treated in the Gynecology Services of Coimbra University Hospitals and subsequent follow-up (9-45 months). The following parameters were evaluated as recurrence factors: the patient's age, lesion degree, associated HPV infection, treatment type, safety margin in the ablative treatments and interval free of illness. **RESULTS:** Of the 282 cases, 72.4% (N=204) corresponded to HSIL and 27.6% (N=78) to LSIL. The patients' mean was 36.3 ± 9.1 [19-67] years. The most commonly used treatment types were the LLETZ (large loop excision of the transformation zone) (76.9%) followed by CO2 LASER vaporization (16%) and finally cold-knife conization (7.1%). The safety margins were determined in 184 cases and, on average, were of 3.2 ± 2.4 [1-10] mm. Forty-four recurrences occurred (15.6%) of which 75% corresponded to HSIL lesions (N=33) and 25% (N=11) to LSIL. From the total number of recurrences the association to HPV infection was found in 24 of the cases (54.5%) and 75% of these (N=19) corresponded to HSIL. The average age in the recurrence group was 38.2 ± 8.7 [21-53] years and 35.9

± 9.2 [19-67] years in the group without recurrences ($p>0.05$). In the LSIL group treated with CO₂ LASER (N=32) the recurrence rate was 15.6% versus 13.3% in the group treated with LLETZ (N=45). In the HSIL that were treated with CO₂ LASER vaporization (N=13) the recurrence rate was 23%; in those treated with LLETZ (N=172) there were 16.2% recurrences and in the group submitted to cold-knife conization (N=19) that rate was 10.5%. CONCLUSIONS: The total rate of recurrence was 15.6% with the greatest incidence of lesions associated to HPV ($p>0.05$). Regarding the particular case of the HSIL, a great number of recurrences with the destructive treatments (CO₂ LASER) was observed when compared to the ablative treatments (cold-knife conization or LLETZ).

INTRODUÇÃO

As lesões intraepiteliais são consideradas verdadeiras lesões precursoras do cancro do colo do útero e, embora não haja consenso absoluto em relação à conduta nas lesões de baixo grau, nas lesões de alto grau o tratamento é imperativo e o controlo periódico é necessário para o diagnóstico das recorrências. A taxa de recorrência para o tratamento com vaporização LASER CO₂ varia, segundo os autores, de 1,4% a 20% para as lesões de baixo grau e de 2% a 22,5% para as lesões de alto grau¹ e cerca de 70% dos casos ocorrem dentro dos primeiros 12 meses².

Com o objectivo de avaliar a importância de alguns dos possíveis factores de recorrência, os autores realizaram este estudo englobando 282 casos de lesões intraepiteliais submetidas a tratamento no Serviço de Ginecologia dos Hospitais da Universidade de Coimbra.

MATERIAL E MÉTODOS

Estudo retrospectivo (1994-1996) englobando 282 casos de lesões intraepiteliais histológicas submetidas a tratamento no Serviço de Ginecologia dos H.U.C. e subsequente *follow-up* (9-45 meses).

Foram avaliados os seguintes parâmetros como potenciais factores de recorrência: idade das doentes, grau da lesão, infecção HPV, tipo de tratamento efectuado e margens de segurança nos tratamentos ablativos. Avaliou-se, ainda, o intervalo livre de doença.

O estudo estatístico foi efectuado utilizando o teste t-student e χ^2 (Qui-quadrado) considerando um intervalo de confiança de 95% (significância $p<0,05$).

RESULTADOS

Dos 282 casos estudados 72,4% (N=204) corresponderam a lesões de alto grau e 27,6% (N=78) a lesões de baixo grau (Figura 1).

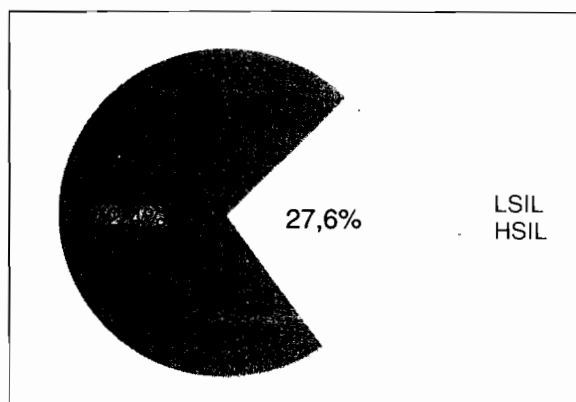


Fig. 1 - LSIL / HSIL

A média de idades das doentes na amostra global de $36,3 \pm 9,1$ [19-67] anos sendo $36,6 \pm 9,7$ [19-53] para as lesões de baixo grau e $36,2 \pm 8,9$ [19-67] para as lesões de alto grau ($p>0,05$) (Figura 2).

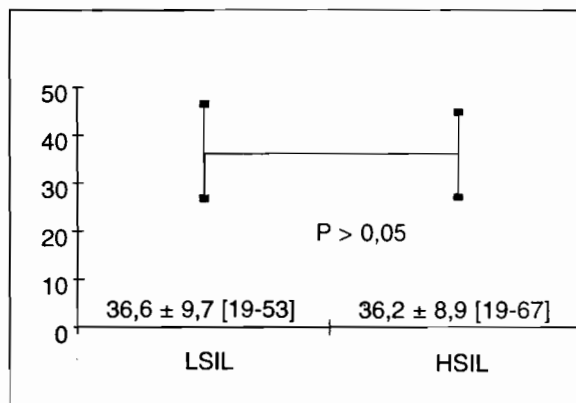


Fig. 2 - Grau da lesão e idades

O tipo de tratamento mais utilizado foi a conização ansa diatérmica (76,9%), seguido da vaporização LASER CO₂ (16%) e, por último, a conização a frio (7,1%) (Figura 3).

As lesões de baixo grau foram submetidas a coniza

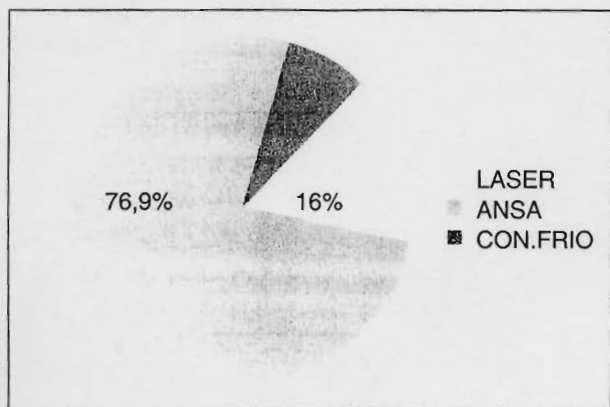


Fig. 3 - Tipo de tratamento

por ansa diatérmica em 57,6% dos casos (N=45) a vaporização Laser CO² em 41% (N=32) e a conização a frio em 1,2% (N=1). Nas lesões de alto grau, foi realizada ansa diatérmica em 84,3% dos casos (N=172), vaporização Laser CO² em 6,3% (N=13) e conização a frio em 9,3% (N=19) (Figura 4).

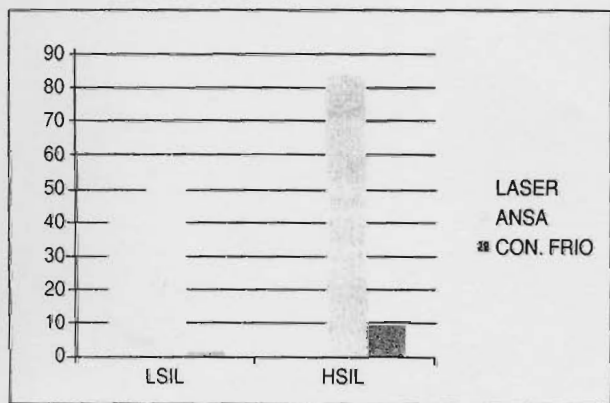


Fig. 4 - Tipo de tratamento e grau da lesão

As margens de segurança determinadas em 184 casos de tratamentos ablativos foram em média de $3,2 \pm 2,4$ [1-10] mm.

Em relação à infecção HPV, dos 78 casos de lesões de baixo grau, 57,8% (N=45) estiveram associados a este vírus e dos 204 casos de lesões de alto grau, esta associação esteve presente em 59,3% dos casos (N=121) (Figura 5).

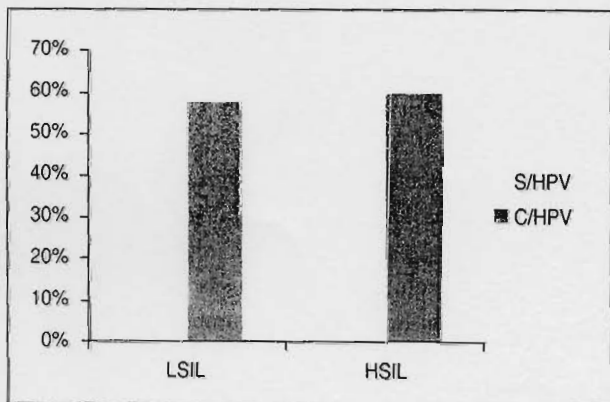


Fig. 5 - Grau da lesão e HPV

Verificaram-se 44 casos de recorrências (15,6%) das quais 75% corresponderam a lesões de alto grau (N=33) e 25% (N=11) a lesões de baixo grau (Figura 6). A associação à infecção HPV foi encontrada em 24 casos (54,5%) dos quais 18 (75%) corresponderam a lesões de alto grau e 6 (25%) a lesões de baixo grau (Figura 7).

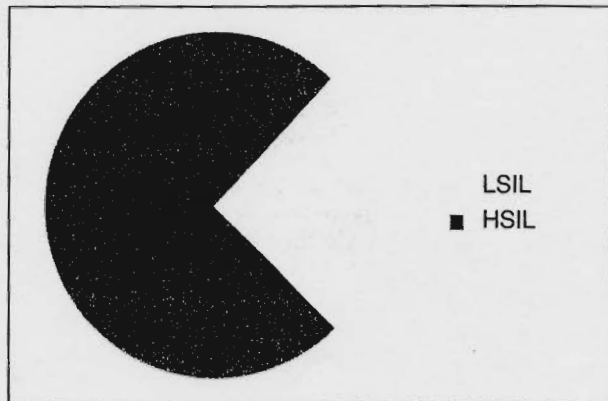


Fig. 6 - Recorrência e grau da lesão (N= 44)

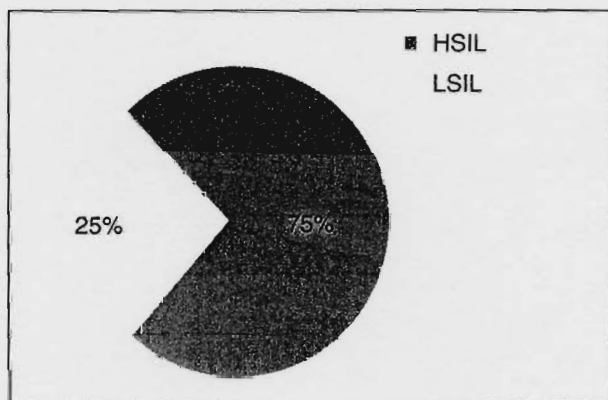


Fig. 7 - Recorrências associadas com HPV (N= 24)

A média de idades das doentes com recorrência foi de $38,2 \pm 8,7$ [21-53] anos e de $35,9 \pm 9,2$ [19-67] anos para o grupo sem recorrência ($p > 0,05$) (Figura 8).

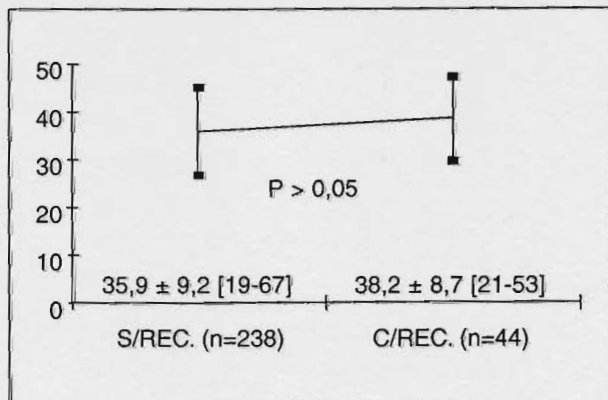


Fig. 8 - Idades

Fazendo o estudo dos tipos de tratamento verificou-se que no grupo de lesões de baixo grau tratado com

LASER CO2 (N=32) houve 15,6% de recorrência (N=5) contra 13,3% (N=6) no grupo tratado com ansa diatérmica (N=45) (Figura 9).

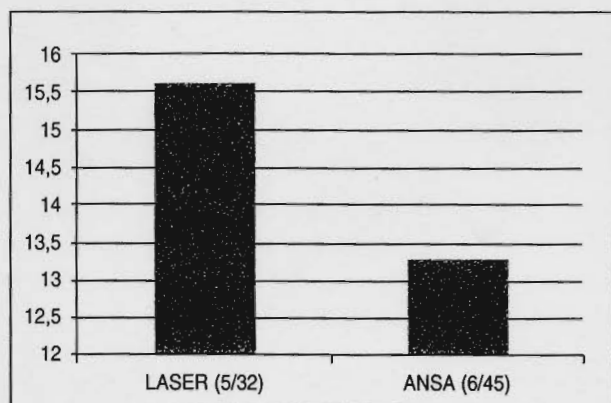


Fig. 9 - Tipo de tratamento - LSIL (N=11)

Nas lesões de alto grau submetidas a vaporização LASER CO2 (N=13) verificou-se uma taxa de recorrência de 23% (N=3); naquelas tratadas com ansa diatérmica (N=172), houve 16,2% de recidivas (N=28) e no grupo submetido a conização a frio (N=19) esse valor foi de 10,5% (N=2) (Figura 10).

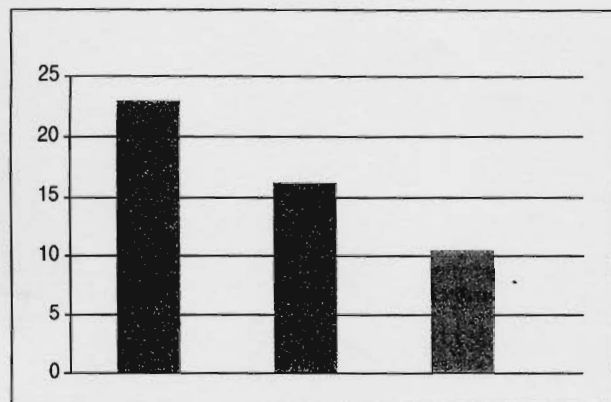


Fig. 10 - Tipo de tratamento - HSIL (N= 33)

Considerando o subgrupo de lesões associadas a HPV, verificou-se que nas lesões de baixo grau tratadas com LASER CO2 (N=21) a taxa de recorrência foi de 19% (N=4) e de 8,3% (N=2) naquelas submetidas a tratamento ablativo por ansa diatérmica (N=24). Em relação as lesões de alto grau, apenas 8 casos foram submetidos a vaporização LASER CO2 tendo-se verificado um total de 25% de recidivas (N=2); nos casos submetidos a ansa diatérmica (N=107) observaram-se 14,9% (N=16) de recorrências (Figura 11). Não foi encontrada nenhuma recidiva na totalidade (N=6) das lesões tratadas por conização a frio.

O intervalo livre de doença foi em média de $11,2 \pm 8,1$

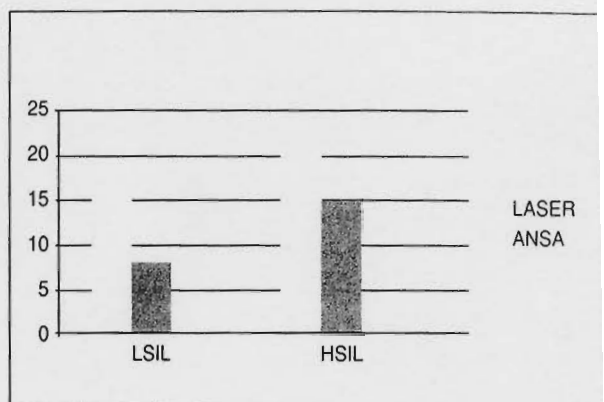


Fig. 11 - Lesões com recorrência associadas a HPV - tipo de tratamento

meses sendo $15,8 \pm 6,2$ meses para as lesões de baixo grau e $9,7 \pm 8,1$ meses para as lesões de alto grau ($p=0,01$) (Figura 12).

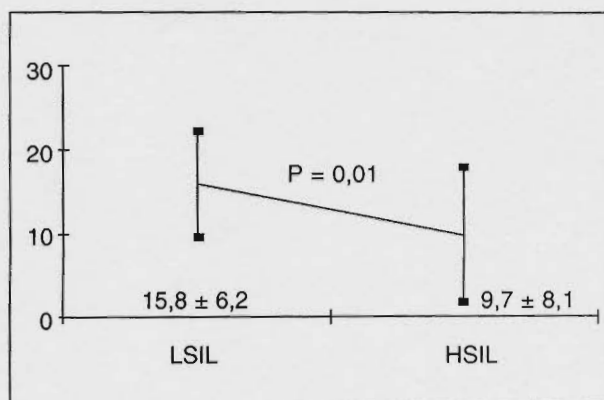


Fig. 12 - Intervalo livre de doença (meses)

DISCUSSÃO

A idade de maior incidência das lesões intraepiteliais oscila entre os 25 e 35 anos³ o que também foi constatado neste estudo.

A taxa de recorrências em relação ao tratamento por vaporização LASER ou métodos ablativos (conização por ansa diatérmica ou conização a frio) é semelhante àquela encontrada por outros Autores.

Assim, segundo a literatura, a incidência de recorrência varia de 1,4% a 22,5%¹ para as lesões tratadas por vaporização LASER; de 2,7%⁴ a 35%⁵ nos casos submetidos a tratamento ablativo por ansa diatérmica e de 5%^{6,7} a 8%⁸ nas lesões tratadas por conização a frio. Nestes casos, o maior número de recorrências esteve associado a incompleta excisão da lesão, ou seja, envolvimento das margens de segurança, o que não se verificou neste estudo.

As recorrências aumentaram com o grau da lesão e a sua associação com HPV. Tal facto poderá ser explicado

pela provável persistência da infecção viral na paciente^{9,10}, reinfecção durante a fase de cicatrização ou ainda pela extensão e localização da lesão. Segundo Rasbrigg et al¹¹ o envolvimento das criptas glandulares e a elevada actividade mitótica são factores determinantes das recorrências.

O intervalo livre de doença foi em média de $11,2 \pm 8,1$ meses, o que também está de acordo com a literatura, sendo, neste estudo, significativamente menor nas lesões de alto grau, $9,7 \pm 8,1$ meses, quando comparado com as de baixo grau, $15,8 \pm 6,2$ meses ($p=0,01$)

BIBLIOGRAFIA

1. J. GONZÁLEZ-MERLO: Neoplasia Cervical Intraepithelial in GINECOLOGIA; 7ª Ed. Masson 1997; 352-369
2. PARASKEVAIDIS E, JANDIAL L, MANN E M, FISHER P M, KITCHENER H C: Pattern of treatment failure following laser for cervical intraepithelial neoplasia: implications for follow-up protocol. *Obstet Gynecol* 1991; 78 : 80-83
3. SINGER A, MONAGHAN J: Management of Cervical Precancer in Lower Genital Tract Precancer, Blackwell Science, Inc. 1994; 111-157
4. FLANNELLY G, LAUGHAN, H, JANDIAL L, MANN E, CAMPBELL M, KITCHENER H: A study of treatment failures following large loop excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Brit J of Obstet Gynaecol* 1997; 104: 718-22
5. GOFF B A , RICE L W , FLEISCHHACKER D S, ABU-JAWDEH G M, MUNTZ H G: Large loop excision of the transformation zone in patients with exocervical squamous intraepithelial lesions. *Eur J Gynaecol Oncol* 1994; 15 : 257-62
6. GUNASEKERA P C, PHIPPS J H, LEWIS B V: Large loop excision of the transformation zone compared to carbon dioxide laser in the treatment of CIN: a superior mode of treatment. *Brit J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 995-998
7. BIGRIGG A, HAFFENDEN D K, SHEEHAN A L, COLLING B W, READ M D: Efficacy and safety of large loop excision of the transformation zone. *Lancet* 1994; 343: 32-34
8. TABOR A, BERGET A: Cold-knife and laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 633-635
9. SESTI F, DE SANTIS L, FARNE C, MANTENUTO L, PICCIONE E: Efficacy of CO2 laser surgery in treating squamous intraepithelial lesions. An analysis of clinical and virologic results. *J of Reprod Med* 1994; 39: 441-444
10. NUOVO G, MORITZ J, KUWALIKA A, CHALAS E, KAPLAN B, MANN W: Human papilloma types and cervical squamous intraepithelial lesions that recur after cold-knife conization. *Gynaecol Oncol* 1992; 46: 304
11. RASBRIDGE S A, JENKINS D, TAY S K: A histological and immunohistological study of cervical intraepithelial neoplasia in relation to recurrence after local treatment. *Brit J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 245-250
12. BENEDET J L, MILLER D M, NICKERSON K GB : Results of conservative management of cervical intraepithelial neoplasia *Obstet Gynecol* 1992; 79: 105-109