

Estado da publicação: Não informado pelo autor submissor

# AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E EXPRESSÃO DOS MARCADORES P16/KI67 COMO FATORES DE RISCO NA PERSISTÊNCIA OU RECIDIVA DA LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU

Dulcimary Dias Bittencourt, Rita Maira Zanine, Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas,  
Nicolau Gregori Czeczko, Fernando Issamu Tabushi

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.4132>

Submetido em: 2022-05-16

Postado em: 2022-05-16 (versão 1)

(AAAA-MM-DD)

Artigo Original

## **AVALIAÇÃO EPIDEMIOLÓGICA E EXPRESSÃO DOS MARCADORES P16/KI67 COMO FATORES DE RISCO NA PERSISTÊNCIA OU RECIDIVA DA LESÃO INTRAEPITELIAL DE ALTO GRAU**

*EPIDEMIOLOGICAL ASSESSMENT AND EXPRESSION OF MARKERS P16/KI67 AS RISK FACTORS IN PERSISTENCE OR RECURRENCE OF HIGH GRADE SQUAMOUS INTRAEPITHELIAL LESION*

Dulcimary Dias **BITTENCOURT**<sup>1,2</sup>, Carmen Austrália Paredes Marcondes **RIBAS**<sup>2</sup>, Rita Maira **ZANINE**<sup>1,2</sup>, Nicolau Gregori **CZECZKO**<sup>2</sup>, Fernando Issamu **TABUSHI**<sup>2</sup>

Trabalho realizado no <sup>1</sup>Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil; <sup>2</sup>Faculdade Evangélica Mackenzie do Paraná, Curitiba, PR, Brasil.

### **ORCID**

Dulcimary Dias Bittencourt – 0000-0002-4627-5398

Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas – 0000-0002-6195-046X

Rita Maira Zanine – 0000-0001-9210-2925

Nicolau Gregori Czeczko – 0000-0002-5926-150X

Fernando Issamu Tabushi - 0000-0002-3150-2164

Correspondência:

Dulcimary Dias Bittencourt

Email: [dulcidiasbitte@gmail.com](mailto:dulcidiasbitte@gmail.com)

Conflito de interesse: Nenhum

Financiamento: Nenhum

### **Contribuição dos autores**

Dulcimary Dias Bittencourt – Conceituação

Carmen Austrália Paredes Marcondes Ribas – Análise formal

Rita Maira Zanine – Administração do projeto

Nicolau Gregori Czeczko - Redação (esboço original)

Fernando Issamu Tabushi - Redação (revisão e edição)

**RESUMO - Introdução:** Mesmo quando as lesões pré-neoplásicas são tratadas, existem os riscos de haver persistência ou recorrência da doença. **Objetivos:** Avaliar se o status das margens, idade, tamanho da lesão colposcópica, tipo de operação e expressão dos marcadores p16/ki67 são fatores de risco na persistência ou recidiva da lesão intraescamosa de alto grau após tratamento de NIC2 e NIC3. **Métodos:** Estudo de corte transversal, observacional com coleta de dados retrospectivos de pacientes submetidas à conização a frio (CF) ou exérese da zona de transformação por procedimento de alta frequência (EZT) por NIC 2 ou NIC 3. Foram analisados os seguintes fatores em relação a recidiva: comprometimento das margens, idade, tamanho da lesão colposcópica, tipo de operação e coloração com imunomarcadores P16 e KI67.

**Resultados:** Dentre as 271 mulheres, de 17 a 67 anos, 71 realizaram CF e 200 EZT; 95 apresentaram NIC 2 e 173 NIC 3; em relação ao status das margens, 183 tiveram as margens livres, 76 comprometidas e 12 prejudicadas por artefatos ou fragmentação. Das 76 com margens comprometidas, 55 foram endocervical, 11 ectocervical e 10 ambas as margens. Das 264 que completaram o seguimento, 38 tiveram persistência ou recidiva da doença. Foram realizadas 105 reações com o marcador P16. Quanto à análise da intensidade da coloração do P16, 8 casos foram leves, 32 moderados e 65 fortes. Referente a análise da espessura epitelial imunocorada, 7 tiveram 1/3 do epitélio, 36 coraram 2/3 e 62 todo o epitélio. Foram realizadas 113 reações com o marcador KI67. Quanto à análise da intensidade da coloração, 3 casos foram leves, 24 moderados e 86 fortes. Em relação a análise da espessura epitelial imunocorada, 6 ocorreram em 1/3 do epitélio, 48 em 2/3 e 59 em todo o epitélio.

**Conclusão:** Apenas o status das margens endocervicais se associaram com a persistência ou a recidiva da lesão. A idade, o tamanho da lesão colposcópica, o tipo de procedimento cirúrgico e a expressão dos marcadores P16/KI67 não tiveram associação com a recidiva ou persistência da lesão.

**DESCRITORES:** Neoplasia intraepitelial cervical. Conização. Recidiva. Biomarcadores.

**ABSTRACT - Background:** Even when pre-neoplastic lesions are treated, there is a risk that the disease will persist or recur. **Objectives:** Assess whether the status of the surgical margins, the age, the colposcopic lesion size, type of surgery and the expression of the P16 and KI67 markers are risk factors for the persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion after CIN 2 and CIN 3 treatment. **Methods:** A cross-sectional, observational study with retrospective data collection of patients undergoing cold knife (CKC) or Loop electrosurgical excision procedure (LEEP) for CIN 2 or CIN 3. The following factors were analyzed in relation to recurrence: compromised margins, age, lesion size, type of surgery and staining of immunomarkers P16 and KI67. **Results:** Among the 271 women, aged between 17 and 67 years, 71 had CKC and 200 LEEP, 95 had CIN 2 and 173 CIN 3, regarding the status of the margins, 183 patients had free surgical margins, 76 compromised and 12 damaged by artifacts or fragmentation. Of the 76 with compromised margins, 55 were endocervical, 11 ectocervical and 10 both margins. Of the 264 who completed follow-up, 38 persisted or relapsed the disease. A hundred-five reactions with the P16 marker were performed. As for the analysis of the P16 color intensity, 8 cases were mild, 32 moderate and 65 were strong. Regarding the analysis of immunostained epithelial thickness, 7 had 1/3 of the epithelium stained, 36 stained 2/3 and 62 stained the entire epithelium. A total of 113 reactions with the 67 KI marker were performed. As for the analysis of staining intensity, 3 cases were mild, 24 moderate and 86 strong. Regarding the analysis of immunostained epithelial thickness, 6 occurred in 1/3 of the epithelium, 48 in 2/3 and 59 in the entire epithelium. **Conclusion:** Only the status of the endocervical margins was associated with the persistence or recurrence of the lesion. Age, colposcopic lesion size, type of surgery and expression of P16/KI67 markers were not associated with recurrence or persistence of the lesion.

**KEYWORDS:** Cervical intraepithelial neoplasia. Conization. Recurrence. Biomarkers.

## INTRODUÇÃO

O câncer de colo uterino é o terceiro tumor maligno mais frequente na população feminina excetuando-se o câncer de pele não melanoma, atrás apenas do

câncer de mama e do colorretal, sendo a quarta causa de mortes de mulheres por câncer. É responsável pela morte de 311 mil mulheres/ano no mundo e no Brasil por 6526 mortes no ano de 2018, com estimativa de 16710 novos casos para 2020. Países mais desenvolvidos, como os EUA, também apresentam números altos, a Sociedade Americana de Câncer estima para o ano de 2021, 14.480 novos casos de câncer invasor e 4290 mortes pela doença (AMERICAN CANCER SOCIETY, 2021 ; INCA, 2021).

O câncer do colo do útero é raro em mulheres até 30 anos e o pico de sua incidência se dá na faixa etária de 45 a 50 anos, com isso apresentando perdas de laços familiares com consequências imediatas para a comunidade. (FRANCO et al., 1988)

O rastreio contribuiu para queda da incidência de câncer cervical e mortalidade nos últimos 50 anos, principalmente em países que adotaram rastreio organizado. Estudos conduzidos nos últimos 30 anos indicam que o risco de câncer cervical é fortemente influenciado pelo comportamento sexual, como número de parceiros, idade da primeira relação, conduta sexual dos parceiros (FRANCO; DUARTE-FRANCO; FERENCZY, 2001; SICHERO; PICCONI; VILLA, 2020)

O HPV é conhecido como o fator mais importante na etiologia do câncer cervical; todos os cânceres epiteliais cervicais são causados pela persistência do HPV de alto risco (SCHIFFMAN et al., 1993, SICHERO; PICCONI; VILLA, 2020)

A correta avaliação da lesão, como sua exata localização e extensão são fatores importantes na escolha do tipo de tratamento, conização a frio ou exérese da zona de transformação com alças diatérmicas. O tamanho da lesão determinará o tamanho da excisão, refletindo menor comprometimento das margens. (DE MELLO SILVA et al., 2014; EL-Nashar, et al, 2017)

Muitos fatores são considerados de risco para persistência ou recorrência da lesão após o tratamento: status das margens, envolvimento glandular, lesão ocupando vários quadrantes, a idade, imunossupressão e margem endocervical envolvida. (BROCKMEYER et al., 2005; CARVALHO, FONSECA, MAESTRI, 2020 )

Após 90 anos de coleta de citologia cervical com espátula de Ayres e depois em base líquida, atualmente se associa à citologia cervicovaginal biomarcadores como P16 e KI67, a expressão de ambos sugere desregulação do ciclo celular por HPV e pode indicar lesão de alto grau, sendo ótimo marcador para rastreio. (TJALMA, 2017)

Com tantos fatores associados à recidiva, muitas vezes as pacientes são submetidas a novo tratamento sem necessidade, pois até o momento não há nenhum fator de risco confiável que determine recidiva da doença, e assim, mais fatores necessitam ser estudados, entre eles, os marcadores.

Os objetivos deste estudo foram avaliar os fatores de risco para a persistência ou recidiva da neoplasia intraepitelial escamosa de alto grau (LIAG) após o tratamento de NIC 2 e NIC 3 avaliando dados epidemiológicos, da conduta no tratamento, das relações com as recidivas e achados anatomopatológicos, e sua relação com marcadores P16/KI67.

## MÉTODOS

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética da Faculdade Evangélica Mackenzie Paraná sob CAAE 55675716.7.0000.0103 e foi desenvolvido no Complexo Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, sob o CAAE 55675716.7.3001.0096.

Trata-se de estudo de corte transversal, observacional com coleta de dados retrospectivos, de análise de 271 prontuários de mulheres portadoras de HSIL, submetidas a exérese da zona de transformação (EZT) com operação usando alças de ondas de rádio de alta frequência (CAF) ou conização a frio (CF) no período de janeiro de 2005 a julho de 2017, e submetidas à avaliação imunoistoquímica para P16 e KI67. Foi elaborado questionário para anotações dos dados retirados dos prontuários.

### **Seleção dos pacientes**

Trezentos e sessenta pacientes com diagnóstico de HSIL foram encontradas pelo código dos procedimentos no sistema de informática do hospital.

Os critérios de inclusão foram todas que realizaram o primeiro procedimento de EZT com CAF ou conização clássica no hospital com diagnóstico de NIC 2 e NIC 3. Os critérios de exclusão foram pacientes com doenças autoimunes ou portadoras de alguma imunodeficiência, resultados histopatológicos do produto de conização com cervicite, NIC 1, adenocarcinoma, carcinoma microinvasor ou invasor. Foram excluídas 7 pacientes sem seguimento e blocos de parafina com material insuficiente para realizar do TMA.

### **Coleta de dados**

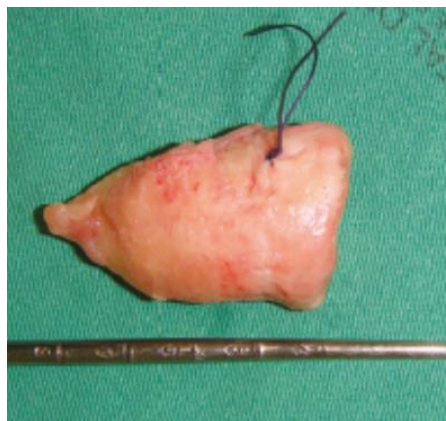
A coleta dos dados epidemiológicos feita através de revisão de prontuários focou: idade, tipo histológico da lesão, tipo da operação, tamanho da lesão ao colposcópio, status das margens, recidiva ou não da lesão, e última citologia realizada. Os exames citológicos foram obtidos no sistema SISCAN por meio do número do cartão SUS das pacientes, e aquelas que não foram encontradas pelo sistema SISCAN, foram contactadas por telefone, mas apenas 7 não foram encontradas, e seus dados de recidiva foram retirados do trabalho. Foram incluídas 271 pacientes e foi realizada separação das lâminas e blocos de parafina para realização do TMA (técnica de microarranjos teciduais).

### **Técnica cirúrgica e métodos de avaliação**

Os procedimentos realizados foram todos executados por residentes supervisionados por chefes com ampla experiência nas técnicas cirúrgicas.

#### *a) Conização a frio*

Também chamada de conização clássica, o método constitui em retirada de uma peça em formato de cone do colo uterino, com bisturi de lâmina 11. A paciente deve estar sob anestesia raquidiana ou peridural, em posição de litotomia. Após afastamento das paredes vaginais com válvulas de Breask, são realizados pontos paracervicais com fio sintético absorvível, que visam redução do sangramento; a seguir, é feita retirada da peça cônica. Para hemostasia foram realizados pontos de Stundorf modificados com mesmo tipo de fio. O material obtido foi imerso em solução de formaldeído à 10% com marcação no ponto de 12 h com agulha e encaminhado para processamento anatomopatológico (Figura 1)



**FIGURA 1** – Espécime de conização a frio

*b) Exérese da zona de transformação com cirurgia de alta frequência (EZT)*

O método cirúrgico constitui-se na retirada da zona de transformação do colo, com alça diatérmica medindo geralmente 20 mm de largura x 10 mm de profundidade, com alça ligada ao aparelho gerador de ondas de rádio de alta frequência. As pacientes foram colocadas em posição ginecológica, seguindo-se o posicionamento da placa-neutra do aparelho. O colo uterino era visualizado após colocação de espéculo conectado a aspirador de vapores biológico. Era aplicado ácido acético a 5% e a lesão visualizada com colposcópio de 16x. Na sequência era aplicado lugol para melhor delimitar a área a ser excisada. Anestesia foi aplicada em 4 quadrantes do colo, 12, 3, 6, e 9 h, com infiltração de 0,5 ml de lidocaína a 2% com vasoconstritor em cada um destes pontos, perfazendo o total de 2 ml. Olhando ao colposcópio, acionou-se o aparelho por meio de um pedal e fez-se a retirada da peça com passagem da alça em movimento rápido, contínuo e firme, com o aparelho na voltagem de 40 w de corrente de puro corte. Conforme tamanho da lesão, foi necessário a retirada de mais de uma peça. Após retirada da(s) peça(s), foi usado o eletrodo de esfera com diâmetro de 3 mm acoplado ao mesmo aparelho, na voltagem de 40 w, seguido de aplicação de solução hemostática de percloroeto férrico à 25% e finalmente colocação de um tampão vaginal.

O material obtido era imerso em solução de formaldeído à 10% com marcação no ponto de 12 h com agulha e encaminhado ao processamento anatomopatológico (Figura 2).



**FIGURA 2** – Espécime de CAF

*c) Métodos de análise do grau histológico*

Foram selecionadas pacientes com diagnóstico histopatológico de HSIL segundo a classificação de Bethesda - 2001, que incluem as neoplasias intraepiteliais cervicais de graus 2 e 3 (NIC II e NIC III).

A neoplasia intraepitelial cervical grau II (NIC II), foi caracterizada pela perda da maturação epitelial e presença de células parabasais atípicas que envolviam de 1/3 a 2/3 de espessura do epitélio. Eventuais coilócitos foram considerados. As atipias encontradas incluíam aumento da relação núcleo/citoplasma com moderada quantidade de citoplasma, cromatina grumosa, aumento no número dos cromocentros, hiper Cromasia e pleomorfismo nuclear. Figuras de mitose e mitoses atípicas também foram consideradas quando presentes em até 2/3. A neoplasia intraepitelial cervical grau III (NIC III), foi caracterizada pela perda da maturação epitelial e presença de células parabasais atípicas que envolviam 3/3 da espessura do epitélio. Eventuais coilócitos foram considerados. As atipias encontradas incluíam aumento da relação núcleo/citoplasma com escassa quantidade de citoplasma, cromatina grosseiramente grumosa, aumento no número dos cromocentros, hiper Cromasia e pleomorfismo nuclear acentuado. Figuras de mitose e mitoses típicas também foram consideradas quando presentes até as camadas superficiais do epitélio.

*d) Método de análise do tamanho da lesão colposcópica*

O tamanho da lesão colposcópica foi calculado conforme o número de quadrantes do colo do útero afetado pela lesão. Assim como um relógio, o colo uterino é dividido em quatro quadrantes; o primeiro, equivaleria entre 12 h e 3 h; o segundo, entre 3 h e 6 h; o terceiro, entre 6 h e 9 h; e o último, entre 9 h e 12 h. Considera-se lesão de tamanho pequeno a que atinge um quadrante; tamanho médio quando atinge 2 quadrantes; e tamanho grande quando atinge 3 ou 4 quadrantes.

*e) Método de qualificação das margens*

A qualidade das margens foi classificada em quatro categorias: 1) livres, quando constituídas por epitélio sem neoplasia intraepitelial, com maturação mantida e sem atipias nucleares; 2) comprometidas, quando havia em sua porção endocervical ou ectocervical ou em ambas, epitélio escamoso de superfície e ou metaplásico glandular com alterações compatíveis com HPV, NIC I, NIC II ou NIC III; 3) fragmentada, quando a margem não foi identificada pelo cirurgião ou quando não foi possível a retirada do fragmento em uma única peça; 4) coagulada, quando danificada pelos efeitos térmicos das alças diatérmicas, impossibilitando a avaliação.

*f) Recidiva e persistência da lesão*

Considera-se recidiva da lesão quando o surgimento dela ocorre 6 meses após o procedimento e persistência até 6 meses. Para este estudo será utilizado o termo recidiva, pois o primeiro retorno da paciente no serviço é agendado 6 meses após o procedimento.

*g) Método imunohistoquímico*

*Seleção da amostra*

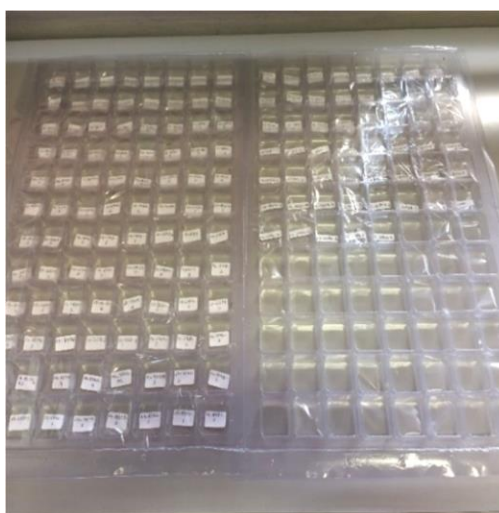
Após a seleção inicial dos casos, foi realizada a busca dos respectivos blocos de parafina; foram selecionados somente os blocos que possuíssem massa tumoral suficiente para que fossem realizados cortes adicionais sem que se usasse totalmente o material biológico; com isso foram selecionados 128 blocos do montante de 271.

As lâminas dos tumores foram reavaliadas por um segundo patologista independente, cego para a história clínica, com intuito de confirmar o diagnóstico de HSIL. Nos casos em que havia mais de um bloco de parafina, o patologista escolhia o bloco que possuía maior massa neoplásica.

A técnica completa para a montagem dos blocos multiamostrais iniciou com a seleção das áreas que continham maior representação da neoplasia nas lâminas coradas em HE. Essas áreas foram marcadas com caneta de retroprojeter. Baseando-se nas marcações feitas nas lâminas foram realizadas as mesmas marcações nos respectivos blocos de parafina e retirado o fragmento com punch de 2 mm. A seguir realizou-se a imunomarcção para os biomarcadores P 16, KI-67 .

O TMA foi confeccionado a partir de molde de parafina contendo orifícios com diâmetro de 2 mm, onde o primeiro orifício recebeu tecido não relacionado ao estudo, neste caso, fragmento de placenta marcava o ponto inicial da leitura da lâmina. Iniciou-se a extração das áreas marcadas dos blocos doadores com equipamento manual de TMA. Os fragmentos foram alocados nos orifícios correspondentes no molde de parafina, obedecendo a ordem do mapeamento. Após o preenchimento de todos os orifícios os moldes foram emblocados em parafina e submetidos à microtomia de 5 mm e os cortes colocados em lâminas Superfrost Plus (hidrofílica).

Foram confeccionadas 6 lâminas com 24 arranjos e 1 lâmina com 8 arranjos com imunomarcador P16 e a mesma quantia ao KI67. Dos 128 blocos, 103 lâminas foram possíveis de leitura para P6 e 111 para KI67, devido à perda do epitélio no momento do corte, causa frequente de perda do material imunocorado.



**FIGURA 3** – Material exposto à técnica de imunohistoquímica

As lâminas obtidas a partir do TMA foram submetidas à imunoperoxidase, realizada em instrumento Benchmark Ultra™, com processamento 3 em 1 integrado, compreendendo a desparafinização, re-hidratação e recuperação antigênica, com tampões Cell Conditioning 1 (pH alto) e Cell Conditioning 2 (pH baixo). A incubação com anticorpos primários durou entre 16-20 min em temperatura ambiente. A amplificação foi realizada por Ultraview Universal DAB Detection Kit. DAB foi usado como cromógeno e hematoxilina como contracorante. O processamento foi todo realizado em plataforma automatizada Ventana Benchmark Ultra™ utilizando os anticorpos P16 e KI67 (Figura 2).

Anticorpo	Clone	Fabricante	Tecido controle positivo e localização	Diluição
P16	E6H4	VENTANA	Citoplasma	Pré-diluído
Ki 67	30-9	VENTANA	Núcleo	Pré-diluído
OPN	Policlonal	Medasys	Citoplasma	1:20

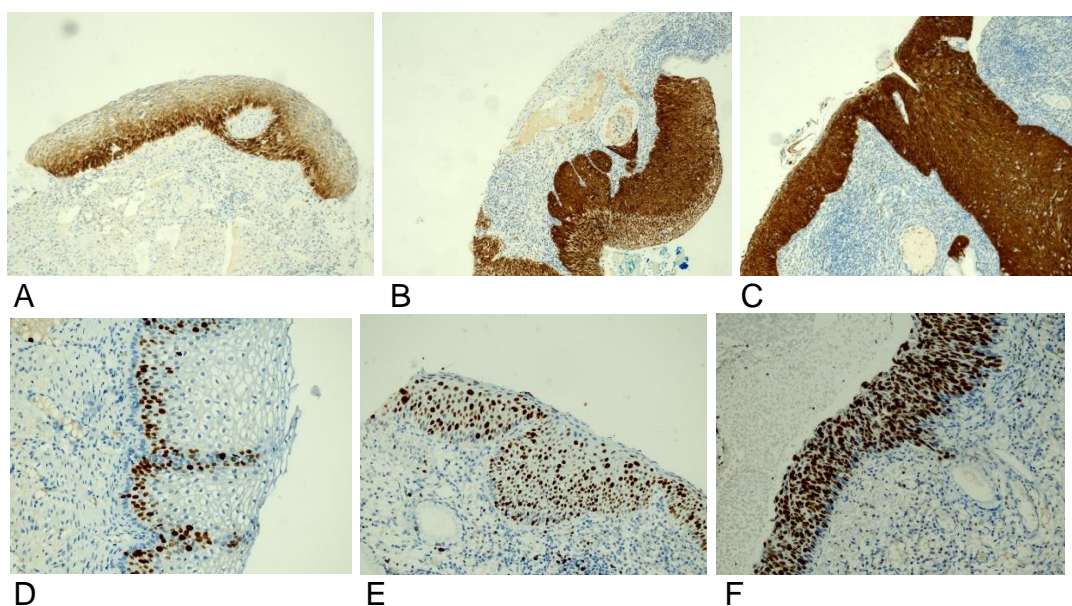



**FIGURA 2** – Anticorpos utilizados no estudo

Controles positivos internos e externos atestaram a fidelidade das reações. A imunocoloração foi avaliada pelo mesmo patologista que realizou a extração dos fragmentos dos blocos. Os escores foram determinados semiquantitativamente, com base na intensidade de coloração e na espessura epitelial imunocorada.

#### *Leitura dos imunomarcadores*

A imunorreatividade do P16 e KI67 foi avaliada pela positividade ou negatividade do marcador na leitura. A quantidade de células que expressaram a intensidade da marcação foi dividida em 3 escalas: 1-fracas intensidade; 2-moderada intensidade; 3- forte intensidade. Em relação à espessura do epitélio corado também em 3 escalas (1 - 1/3 inferior do epitélio; 2 - 2/3 do epitélio; 3 - 3/3 do epitélio. A Figura 3 demonstrado alguns exemplos.



**FIGURA - 3** – A) P16 , intensidade moderada, 1/3 do epitélio (10x); B) P16, aumento, intensidade acentuado, 2/3 de epitélio (20x); C) P16, intensidade acentuada, 3/3 de epitélio (10x); D) KI67, intensidade moderada, 1/3 do epitélio (20x); E) KI67, intensidade moderada, 2/3 do epitélio (20x); F) KI67, intensidade acentuada, 3/3 do epitélio (20x).

#### **Análise estatística**

Resultados de variáveis quantitativas foram descritos por médias, desvios-padrão, medianas, valores mínimos e máximos. Para variáveis categóricas foram apresentados frequências e percentuais. A avaliação da associação entre duas variáveis categóricas foi usando-se o teste de Qui-quadrado. Comparações de mais de 2 grupos, em relação a variáveis quantitativas foram feitas usando-se o modelo de análise da variância (ANOVA) com um fator ou o teste não-paramétrico de Kruskal-Wallis. Para a análise de tempo até a ocorrência de recidiva foram ajustados modelos de Regressão de Cox e estimados os valores de hazard ratio com intervalos de

confiança de 95%. Para a avaliação de fatores associados ao resultado do laudo foram ajustados modelos de Regressão Logística e estimados os valores de Odds Ratio com intervalos de confiança de 95%. Valores de  $p < 0,05$  indicaram significância estatística. Para comparações múltiplas após ANOVA e teste de Kruskal-Wallis, os valores de  $p$  foram corrigidos por Bonferroni. Os dados foram analisados com o programa computacional Stata/SE v.14.1. StataCorpLP, USA.

## RESULTADOS

A análise apresentada a seguir foi realizada com base nos dados de 271 casos. Para o estudo de fatores associados a recidiva, foram excluídos 7 casos que tiveram perda do seguimento (não foi possível identificar a última data em que foram vistos sem recidiva).

### Estatísticas gerais

Avaliação dos 271 colos do ponto de vista do tamanho as lesões colposcópicas e laudos histológicos referentes às peças operatórias com alças de ondas de rádio de alta frequência e conização a frio, aplicados como tratamento da LIAG e avaliação da coloração dos marcadores P16 e Ki67 na parafina destes colos deram os seguintes resultados: 1) idade foi entre 17-67 anos (média  $35,5 \pm 10$  e mediana 34); 2) tamanho da lesão colposcópica sendo 4,1% ( $n=11$ ) não tendo lesão, em 25,5% ( $n=69$ ) foram consideradas pequenas, em 45% ( $n=122$ ) médias, e em 25,5% ( $n=69$ ) grandes; 3) o tipo de procedimento cirúrgico foi em 26,2% ( $n=71$ ) conização a frio e em 73,8% ( $n=200$ ) EZT com cirurgia de ondas de alta frequência; 4) a gravidade da lesão histopatológica em 35,1% ( $n=95$ ) foram identificados no pós-operatório, como neoplasia intraepitelial de grau 2 (NIC 2) e os demais 176 (64,9%) casos como neoplasia intraepitelial de grau 3 (NIC 3); 5) o comprometimento de margens cirúrgicas em 67,5% ( $n=183$ ) foram referidas margens livres; 28% ( $n=76$ ) de margens comprometidas por lesão, e em 4,4% ( $n=12$ ) as margens foram prejudicadas por artefatos ou por fragmentação e das 76 margens comprometidas, 55 (72,4%) ocorreram na porção endocervical, 11 (14,5%) na ectocervical e em 10 casos (13,2%) em ambas as margens (Tabela 1); 6) a reação imunoistoquímica para o P16, dos 270 casos, 105 foram realizadas e a intensidade do P16, em 8 casos (7,6%) foram leves, 32 (30,5%) moderados e 65 (61,8%) foram fortes; 7) a espessura epitelial imunocorada, dos 105 casos, 7 (6,7%) coraram 1/3 do epitélio, 36 (34,3%) 2/3 e 62 (59%) todo o epitélio; 8) quanto a reação imunohistoquímica para o Ki67, dos 270 casos, 113 reações foram realizadas e a análise da intensidade da coloração deu 3 casos (2,7%) leves, 24 (21,2%) moderadas e 86 (76,1%) fortes; 8) em relação à espessura epitelial imunocorada, dos 113 casos, 6 (5,3%) ocorreram em 1/3, 48 (42,5%) em 2/3 e 59 (52,2%) em todo o epitélio (Tabela 2).

**TABELA 1** - Resultados referentes à idade, tamanho da lesão, operação realizada, laudo histológico e status das margens

Variável	n	Classif	Resultado*	
Idade (anos)	271		$35,5 \pm 10,0$ 34 (17-67)	
Tamanho	271	Sem lesão	11	4,1%
		Pequena	69	25,5%
		Média	122	45,0%
		Grande	69	25,5%
Operação	271	0-CAF	200	73,8%
		1-CONE	71	26,2%
Laudo	271	Nic 2	95	35,1%

		Nic 3	176	64,9%
Margem	271	Livre	183	67,5%
		Comprometidas	76	28,0%
		Fragmentadas/coaguladas	12	4,4%
Local da margem comprometida	76	Endocervical	55	72,4%
		Ectocervical	11	14,5%
		Ambas	10	13,2%

**TABELA 2 - Resultados da imunomarcção com P16 e KI67**

Variável	n	Classifn	%
P16 intensidade	105	1	8 7,6
		2	32 30,5
		3	65 61,8
P16 espessura	105	1	7 6,7
		2	36 34,3
		3	62 59,0
Ki67 intensidade	113	1	3 2,7
		2	24 21,2
		3	86 76,1
Ki67 espessura	113	1	6 5,3
		2	48 42,5
		3	59 52,2

*Recidiva*

Dos 264 casos com seguimento, 38 (14,4%) tiveram recidiva. Na Tabela 3 são apresentados os percentuais de recidiva de acordo com o tempo (meses) estimados por Kaplan-Meier.

**TABELA 3 - Tempo livre de doença**

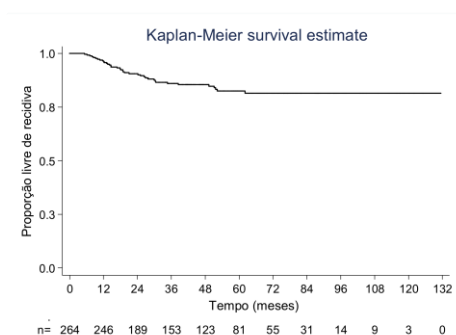
Tempo	% livre de recidiva
0 (cirurgia)	100%
6 meses	99,6%
12 meses	96,5%
18 meses	92,8%
2 anos	90,5%
3 anos	86,0%
4 anos	85,4%
5 anos	82,4%
6 anos	81,4%
10 anos	81,4%

Na análise do tempo de recidiva dos 38 casos, ocorreu média de  $22,7 \pm 14,7$  meses e mediana de 18,5 meses, com mínimo de 5,3 e máximo de 62,1 meses (Tabela 4).

**TABELA 4 - Tempo médio livre de doença e de recidiva**

	n	Follow up (meses)	
		Média $\pm$ desvio-padrão	Mediana (min-max)
Sem recidiva (tempo de seguimento)	226	50,8 $\pm$ 28,7	49,8 (5,7-131,4)
Com recidiva (tempo até a ocorrência da recidiva)	38	22,7 $\pm$ 14,7	18,5 (5,3-62,1)
Todos	264	46,8 $\pm$ 28,8	43 (5,3-131,4)

Na Figura 4 é apresentada a curva de Kaplan-Meier para o tempo livre de recidiva (ou tempo até ocorrência da recidiva).



**FIGURA 4** - Tempo livre de recidiva

*Para avaliação de fatores associados à recidiva*

Para cada uma das variáveis analisadas, testou-se a hipótese nula de que não havia associação entre a variável e o tempo livre de recidiva (ou tempo até a ocorrência de recidiva), vs. a hipótese alternativa de que havia. Para avaliação desta associação, foi ajustado um modelo de Regressão de Cox e estimada a medida de associação hazard ratio (HR) com respectivos intervalos de confiança de 95%. Analisando a associação da qualidade das margens e recidiva, observou-se que as margens quando comprometidas por lesão tem associação significativa com a recidiva principalmente a margem endocervical (Tabela 5)

**TABELA 5** – A) Margens comprometidas vs. recidiva; B) margens comprometidas endocervical, ectocervical e ambas vs. recidiva

A

Margem:	Livre	178	13 (7,3%)		
	Comprometida	76	24 (31,6%)	<0,001	2,37 (1,5 - 3,76)

B

Local:	Livre	178	13 (7,3%)		
	Endocervical comprometida	55	19 (34,6%)	<0,001	5,24 (2,59 – 10,6)
	Ectocervical comprometida	11	2 (18,2%)	0,232	2,48 (0,56 – 11,0)
	Ambas	10	3 (30,0%)	0,032	3,96 (1,13 – 13,9)

\*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p<0,05

Na análise da associação idade e recidiva da lesão, observou-se que a idade média das mulheres que tiveram recidiva foi 36,9 9,6 anos, sem diferença estatística quando comparado com a idades das que não recidivaram. Quando dividiu-se as pacientes com idade igual ou acima de 35 anos e abaixo dela, houve 17 no grupo igual ou abaixo de 35 anos e 21 no acima, não sendo significativa essa diferença (Tabela 6).

**TABELA 6** – A) Idade vs. recidiva; B) restrito aos casos com recidiva

A

Variável	recidiva	n	Média±desvio-padrão (min-max)	p*	HR (IC95%)
Idade (anos)	Não	226	35,4±10,0 (19 – 67)	0,293	1,02 (0,99-1,05)
	Sim	38	36,9±9,6 (23 – 63)		

B

Idade anos	n	Tempo até a recidiva		p*
		Média±desvio-padrão	Mediana (min-max)	
≤ 35	17	22,9±13,4	17,9 (9,2-51,7)	0,772

> 35	21	22,5±16,1	18,9 (5,3–62,1)	
------	----	-----------	-----------------	--

\*Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, p&lt;0,05

Na análise do tamanho da lesão colposcópica e recidiva, observou-se que nenhum caso de lesão não visível à colposcopia recidivou; as lesões pequenas recidivaram em 11,8 %, as de tamanho médio em 15,3 % e tamanho grande em 17,9%, representando aumento gradual porém sem possibilidade de realizar estudo estatístico devido a ausência de valor no grupo sem lesões. Quando agruparam-se os casos sem lesões e lesões pequenas, o cálculo estatístico não mostrou significância (Tabela 7).

**TABELA 7 - A) Tamanho da lesão vs. recidiva; B) tamanho da lesão agrupando sem lesão e pequena lesão vs. recidiva e tipo de operação vs. recidiva**

A				
Tamanho	Sem lesão	n	%	
		11	0 (0%)	
	Pequena	68	8 (11,8%)	
	Média	118	18 (15,3%)	
	Grande	67	12 (17,9%)	

B					
Tamanho (agrupado)	Sem lesão/pequena	n	%	OR	IC95%
		79	8 (10,1%)		
	Média	118	18 (15,3%)	0,255	1,62 (0,71-3,73)
	Grande	67	12 (17,9%)	0,123	2,02 (0,83-4,95)

Operação	CAF	n	%	
		195	37 (97,3%)	
	Cone a frio	69	1 (2,6%)	

Quando avalia-se o tipo de operação e recidiva, observa-se que a maioria das recidivas ocorreram nas operações de alta frequência, 37 dos 38 casos de recidiva (97,3%), onde o cálculo estatístico foi inviável devido à baixa frequência na categoria cone a frio (Tabela 8).

Avaliando o tipo de cirurgia e comprometimento das margens, observa-se diferença significativa no comprometimento de acordo com o tipo de cirurgia. Testou-se a hipótese nula de que não há associação entre tipo de cirurgia e a margem, versus a hipótese alternativa de que há associação (Tabela 8A).

**TABELA 8 – A) Tipo de operação vs. margens; B) grau de lesão vs. recidiva**

A					
Variável	Classif	n	Operação		p*
			CAF	CONE	
Margem	livre	183	121 (66,1%)	62 (33,9%)	<0,001
	comprometida	76	67 (88,2%)	9 (11,8%)	

\*Teste exato de Fisher, p<0,05

B					
Laudos	Nic 2	n	%	OR	IC95%
		294	11 (28,9%)		
	Nic 3	170	27 (71 %)	0,447	1,31 (0,65 - 2,65)

Ao avaliar o grau da lesão intraepitelial e a recidiva, notou-se que a maioria, 71%, foram de lesões NIC 3 e 28,9% NIC 2, não havendo diferença estatística nessa associação (Tabela 8B).

Na associação da reação imunoistoquímica do P16 e recidiva, nota-se que análise qualitativa o P16 leve obteve taxa menor de recidiva comparada com moderado e forte, sendo o moderado discretamente elevado com forte. Na análise da espessura epitelial corada, a escala (E) de valor 3 foi o responsável pelo dobro de recidivas, embora sem diferença significativa.(TABELA 9)

**TABELA 9** - Reação imunoistoquímica do P16 vs. recidiva

Variável	En	Recidiva	p*	HR (IC95%)	
P16 intens 103	1	8(7,7%)	1(12,5%)		
	2	31(30%)	7(22,6%)	0,558	1,87 (0,23 - 15,2)
	3	64(62%)	11(17,2%)	0,768	1,36 (0,176 - 10,6)
P16 espessura 103	1	7(6,7%)	1 (14,3%)		
	2	34(33%)	5 (14,7%)	0,881	0,85 (0,10 - 7,27)
	3	62(60%)	13 (21%)	0,721	1,45 (0,19 - 11,1)

\*Modelo de Regressão de Cox, teste de Wald, p&lt;0,05

Analisando a reação KI-67, nota-se aumento da recidiva quando a análise da intensidade é fraca, e na avaliação da espessura epitelial corada, observa-se que a escala de valor 3 apresenta porcentagem maior de recidiva, quando comparado com a escala de valores 1 e 2, porém sem significância estatística (Tabela 10).

**TABELA 10** - Reação imunoistoquímica do KI67 vs. recidiva

Variável	En	Recidiva	p*	HR (IC95%)	
KI67 intens 111	1	3(2,7%)	1( 33,3%)		
	2	23(20,7%)	2 (8,7%)	0,277	0,26 (0,02-2,91)
	3	85(76,5%)	17 (20%)	0,621	0,60 (0,08-4,52)
KI67 espessura 111	1	6(5,4%)	1 (16,7%)		
	2	47(42,3%)	7 (14,9%)	0,990	0,99 (0,12-8,02)
	3	58(52,2%)	12(20,7%)	0,745	1,40 (0,18-10,8)

\*Modelo de Regressão de Cox, teste de Wald, p&lt;0,05

*Para avaliação da relação entre os imunomarcadores e grau da lesão*

Para cada um dos marcadores, testou-se a hipótese nula de que os resultados do marcador são iguais para as duas classificações do laudo, vs. a hipótese alternativa de que os resultados são diferentes. Para cada uma das variáveis categóricas analisadas, testou-se a hipótese nula de que não havia associação entre a variável e o laudo, vs. a hipótese alternativa de que havia.

Na Tabela 11 são apresentadas estatísticas descritivas das variáveis de acordo com as classificações do laudo, os valores de p dos testes estatísticos e a medida de associação Odds Ratio com respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Observando a análise qualitativa e quantitativa do P16 e do KI67, nota-se que apenas o marcador P16 teve significância na diferenciação de NIC2 e NIC 3 em sua análise da espessura epitelial imunocorada.

**TABELA 11** - Reação imunohistoquímica vs. grau da lesão

Variável	En	Laudo		p*	OR (IC95%)
		NIC 2	NIC 3		
P16 intens	1	8 (25,0%)	6 (75,0%)		
	2	32(21,9%)	25 (78,1%)	0,850	1,19 (0,20-7,25)
	3	65(29,2%)	46 (70,8%)	0,803	0,81 (0,15-4,36)
P16 espessura	1	5 (71,4%)	2 (28,6%)		
	2	36(27,8%)	26 (72,2%)	0,041	6,50 (1,08-39,1)
	3	62(21,0%)	49 (79,0%)	0,012	9,42 (1,64-54,2)
KI67 intens	1	0 (0%)	3 (100%)		
	2	4(33,3%)	8 (66,7%)	-	-
	3	6(26,7%)	16 (73,3%)	-	-
KI67 espessura	1	0 (0%)	6 (100%)		
	2	8(43,8%)	27 (56,3%)	-	-
	3	9(17%)	49 (83,1%)	-	-

\*modelo de regressão logística e teste de wald,  $p < 0,05$

## DISCUSSÃO

Muito se tem estudado sobre os motivos de persistência ou recidiva da lesão intraepitelial cervical após o tratamento. Várias causas já foram pesquisadas, entre elas o comprometimento das margens pela lesão, o grau histológico e tamanho da lesão, idade, envolvimento glandular, imunossupressão, contraceptivos a base de progesterona, presença de HPV 16, diminuição do infiltrado celular, profundidade da conização, paciente habitar em área rural, uso de condon e o fato de não ser vacinada (BROCKMEYER et al., 2005; CARVALHO; FONSECA; MAESTRI, 2020; MEGEVAND et al., 1996; MUNK et al., 2012; MURTA et al., 2004; SILVA; CAMARGO; SILVA, 2005).

A taxa de recidiva encontrada na literatura variou de 4,6-48%, com média de 20,6%; este estudo mostrou 14,4%, o que se encontra de acordo com os trabalhos da literatura (ALONSO et al., 2006; DEBARGE et al., 2003; LILI et al., 2018; LIVASY et al., 1999; LU et al., 2006; MURDOCH et al., 1992; PARASKEVAIDIS et al., 2000)

O diagnóstico da recidiva ocorreu em tempo médio de 22,7 meses e o acompanhamento de 10 anos das primeiras pacientes inseridas no estudo mostrou 81% livres de doença no décimo ano. Na literatura, SERATI et al., 2012 avaliaram cones e CAFs com tempo médio de recidiva de 26,7 meses, semelhante a este trabalho e com 75,4% livres de doença no 5º. ano de seguimento, enquanto Lili et al relatou tempo maior da média de recidiva de 46,5 meses, provavelmente por um diagnóstico de adenocarcinoma com 59,2 meses. (LILI et al., 2018)

Embora o estudo tenha ocorrido em hospital escola e o atendimento ser essencialmente pelo SUS, obteve-se 2,5% de perda do seguimento, pois foram acessados os exames citológicos realizados através do sistema SISCAN (sistema de informação do câncer), ou contato telefônico. Aquelas não encontradas no SISCAN provavelmente não continuaram o seguimento ou mudaram para clínicas privadas. Na literatura a menor perda de seguimento encontrada foi de GARDEIL et al., 1997 com 6,2% e maior que DIETRICH, 2002 com 40%; a média é entre 20-30%.(HANAU; BIBBO, 1997; REMA et al., 2008; SPITZER; CHERNYS; SELTZER, 1993; ZHU et al., 2015)

AYHAN et al., 2009 afirmaram que as margens comprometidas são melhores preditivos de persistência da doença ou doença residual; observou-se neste estudo 28% de margens comprometidas, 67,5% de margens livres e 4,4% prejudicadas para leitura.

Na literatura é bastante variável a taxa de comprometimento das margens cirúrgicas de peças de colo, entre 6-49% de comprometimento, com média em torno de 25%, o que está de acordo com nossos relatos .(ALONSO et al., 2006; BITTENCOURT, 2012; CHEN et al., 2009; FIGUREIRA; REIS; TACLA, 2008; FONSECA et al., 2016; GARDEIL et al., 1997; HERFS; CRUM, 2013; HERRERO Y SÁENZ DE CABEZÓN et al., 1998; MOHAMED-NOOR; QUINN; TAN, 1997; NARDUCCI et al., 2000; PATERSON-BROWN et al., 1992; PHELPS et al., 1994; RAMCHANDANI et al., 2007; VEDEL et al., 1993; ZAITOUN, 2000)

O lado comprometido das margens pode ser a endocervical, a ectocervical ou ambas. Nesse estudo, a margem endocervical se mostrou mais afetada, 34,6%, assim como mostram vários estudos.(BITTENCOURT, 2012; BOZANOVIĆ et al., 2008; FLANNELLY et al., 2001; RAMCHANDANI et al., 2007; REMA et al., 2008). Outros pesquisadores encontraram a margem ectocervical como sendo a mais acometida, entre eles, ALONSO et al., 2006; DOBBS et al., 2000; HERZOG et

al., 1995. Este último explica o achado pelo fato dos procedimentos terem sido realizados por residentes, pois estão em fase de aprendizado. Muitos autores na literatura relacionam margens comprometidas com a recidiva da lesão. (ALONSO et al., 2006; ARBYN et al., 2017; BORNSTEIN et al., 2004; CHANG et al., 1996; DEBARGE et al., 2003; DOS SANTOS MELLI; DUARTE; QUINTANA, 2016; FLANNELLY et al., 2001; KAWANO et al., 2016; LIMA et al., 2009, 2006; LIVASY et al., 1999; LUBRANO et al., 2012; NARDUCCI et al., 2000; PHELPS et al., 1994; SCHERMERHORN et al., 1997; WHITE; COOPER; WILLIAMS, 1991). Outros especificam que a margem endocervical é a responsável pelas recidivas.(ANG et al., 2011; BROCKMEYER et al., 2005; EWIES; SANT CASSIA, 2000; JAKUS et al., 2000; LEGUEVAQUE et al., 2010; LOUWERS et al., 2010; PATERSON-BROWN et al., 1992; SANTOS et al., 1996). No presente ensaio, as margens endocervicais positivas foram significativamente associadas à recidiva.

A margem endocervical se mostra frequentemente mais comprometida nos casos em que a lesão adentra o canal cervical e não é possível visualizá-la totalmente. Quando a JEC é totalmente visível chamamos de zona de transformação tipo I (ZT1), se parcialmente visível de tipo II (ZT2) e não visível de tipo III (ZT3). (PRENDIVILLE, 2009)

A IFCPC (Internacional Federation for Cervical Pathology and Colposcopy) fizeram recomendações para o uso da CAF nos casos de ZT1 e dar preferência à conização a frio ou SWETZ( Straight Wire Excision of the transformation Zone) nas situações de ZT2 e ZT3.(IFCPC, 2011)PANOSKALTSIS et al., 2004; RUSSOMANO et al., 2015; SADEK, 2000 encontraram menor comprometimento das margens endocervicais com SWETZ comparando à CAF.

ARBYN et al., 2017, em revisão de 44.446 pacientes tratadas por NIC, cita que o status das margens tem sensibilidade de 55,8% e especificidade de 84,4% para prever recidiva e PHELPS et al., 1994, cita que valor preditivo positivo para encontrar lesão em peças de histerectomia após conização a frio com margens comprometidas é de 47%. RAMCHANDANI et al., 2007; REICH, 2002; ZAITOUN, 2000 encontraram ambas as margens comprometidas, responsáveis pela recidiva.

Há um risco de 11,6 vezes de ocorrer recidiva em margens comprometidas no primeiro ano após tratamento e 4 no segundo ano.(OLIVEIRA et al., 2012). Apesar das margens se apresentarem positivas, não há necessidade de novo tratamento, a conduta deve ser expectante.(PARASKEVAIDIS et al., 1994; REICH, 2002). Segundo metanálise de GHAEM-MAGHAMI et al., 2007, com 27.785 operações de colo, encontraram 18% de recidiva em margens comprometidas e 3% nas margens livres .

A literatura cita várias causas pelas quais a recidiva não tem índices altos com margens comprometidas. Narducci et al 2000, sugeriram que o pH vaginal age curando a persistência da lesão; alguns sugerem que efeito térmico da CAF e a cauterização do coto destroem células das margens; e outros ainda relatam o efeito anti-inflamatório local ou a quantidade de células inflamatórias ou necrose tecidual. (JAKUS et al., 2000; PARASKEVAIDIS et al., 1994; WHITE; MACATOL; DEJOSEF, 1992)

Por outro lado é muito importante o seguimento dessas pacientes com citologia e colposcopia, principalmente as que possuem margens comprometidas. Toda mulher tratada para NIC independente do status das margens precisa manter seguimento restrito, devido alto risco de desenvolver câncer invasor, que é 5x maior que na população geral nos primeiros 20 anos após o tratamento. (FIGUREIRA; REIS; TACLA, 2008; KALLIALA et al., 2005; LEGUEVAQUE et al., 2010)



Analizando a idade daquelas com recidiva, neste trabalho obteve-se média de 36,9 +/- 9,6 anos. Não houve diferença significativa das pacientes que não recidivaram e recidivaram, mesmo dividindo as mulheres acima e abaixo de 35 anos. Esse fato foi verificado em vários trabalhos, onde a idade não interfere na recidiva da lesão.(ALONSO et al., 2006; EWIES; SANT CASSIA, 2000; NARDUCCI et al., 2000; RAMCHANDANI et al., 2007). Porém, vários outros autores encontraram significância. ZHU et al., 2015 estudaram 4336 CAFs com 6% de margens comprometidas e obtiveram idade acima de 35 anos como único fator isolado de recorrência, fato explicado talvez pelo baixo índice de margens comprometidas. FU et al., 2015; PIRTEA et al., 2016; TILLMANNNS et al., 2006 também encontraram significância com corte na idade de 35 anos e outros acima de 40. (BROCKMEYER et al., 2005; CHEN et al., 2009; CHIKAZAWA et al., 2016; LU et al., 2006; MEGEVAND et al., 1996; MOORE et al., 1995; MURTA et al., 2004; PARASKEVAIDIS et al., 2000). Segundo MOORE et al., 1995, o aumento da idade da mulher é associado com aumento de 50% de doença residual. CHIKAZAWA et al., 2016; SHIN; RHO; PARK, 2009 citam idades de 45 e 39 anos respectivamente para as pacientes terem maior número de margens comprometidas e Megevand et al 1996, relataram que pacientes menopausadas possuem maior associação com margens positivas e consequentemente maior risco de recidiva.

LEGUEVAQUE et al., 2010, justificativa taxas elevadas de recidiva nas pacientes mais idosas por menor imunidade, ou pela persistência do vírus de alto risco ou por variação anatômica que ocorre nas mulheres menopausadas ou próximo a menopausa que é o fato de terem a JEC dentro do canal cervical. Corrobora com essa citação o trabalho de KIETPEERAKOOL et al., 2007, que obteve 51,8% de recidiva em margens comprometidas com 61,2% das mulheres na menopausa.

O tamanho da lesão colposcópica é pouco abordada nos estudos da história natural da NIC, é um fator no risco de progressão da lesão, visto que citologias falso-negativas ocorrem mais comumente em pequenas lesões (JARMULOWICZ et al., 1989; KIERKEGAARD et al., 1995). Outro fator importante em relação ao tamanho da lesão colposcópica é a associação com a recidiva. Nesse estudo não houve significância estatística, embora as lesões pequenas tivessem recidivado 11,8%, as médias 15,3 e as grandes 17,9%. DOS SANTOS MELLI; DUARTE; QUINTANA, 2016; NARDUCCI et al., 2000 também não encontraram diferença significativa entre tamanho da lesão colposcópica e a recidiva; porém, LIVASY et al, 1999, associaram como causa o tamanho da lesão colposcópica. PARASKEVAIDIS et al., 2000, encontraram maior recidiva com presença de lesões satélites, LU et al., 2006 associaram à recidiva, lesão ocupando vários quadrantes, BORNSTEIN et al., 2004 com lesão grande, REMA et al., 2008 com lesão ocupando o colo acima de 25% e CHEN et al., 2009 com lesão mais que 2/3 do colo.

KAWANO et al., 2016 cita que a lesão envolvendo mais que 2 quadrantes é fator de risco para margens comprometidas e consequentemente para recidiva, embora tenhamos que ressaltar que a visualização dos quadrantes pelo profissional é método subjetivo; em relato feito por Hopman et al 1995, apenas em 68% das vezes há concordância inter observadores quanto ao número de quadrantes afetados pela lesão.

O presente estudo envolveu 2 tipos de procedimentos cirúrgicos, conização a frio e exeresse da zona de transformação com opeação de alta frequência (CAF). Observou-se 97,3% de recidiva nas CAFs, porém a análise estatística não foi possível devido à baixa frequência no índices na categoria conização a frio. Alguns trabalhos não mostram diferença estatística na recidiva entre os 2 métodos cirúrgicos

:CHEN et al., 2018; DUGGAN et al., 1999; HUANG; HWANG, 1999; NUOVO et al., 2000; RAMCHANDANI et al., 2007, enquanto EI-NASHAR et al 2017 encontraram o dobro de recidiva na CAF, justificando para esse resultado o fato de as peças de CAF serem de menor tamanho comparadas às de cone a Frio.

RAMCHANDANI et al., 2007, cita que a CAF teria menor recidiva devido à cauterização do leito cirúrgico, o que não ocorre na técnica de Stundof modificada realizada na conização a frio, embora alguns autores citam na metodologia das suas pesquisas o uso do cautério para conter sangramento no leito cirúrgico na conização. Por outro lado esta a frio retira peça bem maior de tecido, assim diminuindo o risco de margens comprometidas e consequentemente a recidiva, sendo essa técnica preferível nos casos de suspeita de lesão glandular ou microinvão e nos casos em que a junção escamocolunar não é visível. (MIROSHNICHENKO et al., 2009)

O tamanho da peça da CAF depende do tamanho da alça usada. Neste estudo a maioria das peças de alta frequência foram retiradas com alça de 2 mm de largura e 10 mm de profundidade. DEBARGE et al., 2003 utilizou mesmo tamanho de alça e encontrou 36,1% de margens comprometidas e 13,2% de recidiva, com resultados semelhantes ao presente estudo. LUBRANO et al., 2012 usando uma alça de menor profundidade de 20 x 8 mm encontraram 20,1% de margens comprometidas e 13,9% de recidiva e KIETPEERAKOOL et al., 2007 utilizando também alça de 8 mm de profundidade encontraram 51,8% de recidiva em margens comprometidas, o que explica a recidiva alta, talvez tenha sido o fato de 61,2% das pacientes estarem na menopausa e com isso a ZT se encontrar mais profundamente no canal.

ANG et al., 2011 compararam alças acima e abaixo de 10 mm de profundidade, e concluíram que nas mulheres abaixo de 35 anos não há diferença significativa nas margens comprometidas e na recidiva. DEBARGE et al., 2003 estudaram 205 CAFs realizados apenas por único cirurgião e com retirada de peça única cervical, e apresentaram valores semelhantes ao presente estudo, com 36,1% de margens comprometidas e 15,2% de recidiva. O fato de ser realizado por único cirurgião melhora a qualidade da peça, pois o método cirúrgico depende de treinamento para ser realizado. A qualidade dela é fortemente influenciada pela experiência do cirurgião, não é operação para médicos que planejam utilizar ocasionalmente e sim para aqueles com experiência em doenças do trato genital inferior e colposcopia. (KREBS; PASTORE; HELMKAMP, 1993). No presente estudo, apesar dos procedimentos serem realizados por residentes, os quais estão em fase de aprendizado da técnica, obteve-se valores de comprometimento das margens de acordo com a média da literatura.

Segundo REMA et al., 2008, a fragmentação da peça em 2 ou mais partes se associou com recidiva. Além da fragmentação dificultar a análise das margens, outros autores recomendaram que as peças sejam excisadas de forma única e não sendo possível essa técnica, deve-se pensar na realização de conização a frio, principalmente se há suspeita de adenocarcinoma ou microinvasão (JAKUS et al., 2000; MIROSHNICHENKO et al., 2009; TSENG et al., 1999). Nesse estudo obteve-se 4,4% de margens onde não foi possível a leitura pelo patologista, devido fragmentação ou artefatos. A taxa de prejuízo das margens referendada na literatura varia de zero a 30,5%. (MATHEVET et al., 1994). BITTENCOURT et al; 2012, não encontraram nenhum prejuízo por fragmentação e 2,5% por artefatos, fato explicado por todas as operações terem sido realizadas por único profissional experiente na técnica.

Em metanálise de LI; CHEN; JIANG, 201, não foi encontrada diferença significativa entre as 2 técnicas em relação a positividade das margens, taxa de recorrência, doença residual, hemorragia e estenose.

Em relação ao comprometimento das margens, DUGGAN et al., 1999; JAKUS et al., 2000; MURTA et al., 2004, não encontraram diferença significativa comparando os 2 métodos, enquanto que CHEN et al., 2009; FIGUEIREDO PG; ET AL, 2002, relataram valores mais que o dobro de margens comprometidas em peças de CAF. Este estudo mostrou valores significativos maiores de comprometimento de margens pela CAF.

Sobre a influência do grau da lesão na recidiva, o presente trabalho mostrou que o grau da lesão não interfere na recidiva, assim como o trabalho de Nardicci et al; porém, na literatura vários autores encontraram que a severidade da lesão influenciou na recidiva. (MOORE et al., 1995; NARDUCCI et al., 2000; NUOVO et al., 2000; PHELPS et al., 1994; REICH, 2002; WHITE; MACATOL; DEJOSEF, 1992)

Recentemente imunomarcadores têm sido utilizados para predizer doença após o tratamento das neoplasias intraepiteliais cervicais. Eles podem antever resultados da doença, permitindo fazer correto diagnóstico e tratamento, predizendo lesões cervicais que progredirão. (GUPTA; SRINIVASAN; RAJWANSHI, 2009.)

Para este trabalho utilizaram-se os biomarcadores P16 e KI67 para serem estudado como fator de risco da recidiva. O P16 vem sendo usado nos casos de Ascus e lesão intraepitelial de baixo grau na citologia; tem alto valor de sensibilidade e especificidade para lesão de alto grau, com isso selecionando as pacientes que devem ser encaminhadas para a colposcopia, principalmente aquelas com NIC II.(DA COSTA et al., 2015; POSSATI-RESENDE et al., 2015; SAGASTA et al., 2016; STĂNCULESCU et al., 2013; TAY et al., 2017)

O KI67 é marcador de proliferação e replicação do DNA. No epitélio normal é expressado nas camadas basais e parabasais no terço inferior do epitélio, a superexpressão é associada com inflamação ou atipias. A metaplasia escamosa imatura vem com hiperplasia da camada parabasal com células positivas para KI67, porém negativas para P16. A associação positiva de ambas pode diferenciar reações benignas como atrofia e metaplasia de lesão pré-cancerígena. É utilizado para prognóstico e predição de tumores, bem como auxiliar o diagnóstico de câncer e pré-cancer.(MANDAL et al., 2020)

O P16 e KI67 mostram sensibilidade superior à citologia para diagnóstico de lesão intraepitelial de alto grau, 86,7% contra 68,5% para citologia no trabalho de Sun et al 2019 e são superiores aos testes de detecção de HPV para diagnóstico da lesão intraepitelial de alto grau.(CHEN et al., 2016a; YU et al., 2019)

A taxa de positividade de P16 e KI67 aumenta significativamente com a severidade das alterações citológicas e histopatológicas.(KANTHIYA et al., 2016; YU et al., 2019). SHI et al., 2019, confirmaram a correlação positiva entre o grau da lesão cervical e a intensidade do P16.

Avaliando a relação do P16 e grau da lesão, obteve-se valores significativos da espessura epitelial corada na diferenciação de NIC 2 e 3, porém não observou-se essa significância quando analisamos a intensidade na coloração. Estudando a relação do ki-67 e grau da lesão histológica, não mostrou significância na diferenciação entre NIC 2 e NIC 3.

Quanto a relação dos marcadores com recidiva da lesão, este trabalho não mostrou significância dos biomarcadores em predizer a recidiva da lesão cervical, assim como FONSECA et al., 2016, não encontraram associação do P16 na recidiva, porém os autores estudaram peças de CAF com lesão de baixo, alto grau e

adenocarcinoma e não excluíram pacientes imunossuprimidas, o que pode alterar o real motivo da recidiva.

LEITE et al., 2017 estudaram 68 pacientes submetidas à CAF onde incluiu casos de lesões de baixo grau, alto grau e HIV positivas e concluíram que não há associação dos biomarcadores P16 e Ki67 com recidiva da lesão; porém, separando as lesões de baixo e alto grau encontraram diferença. As lesões de baixo grau possuem evolução diferente das de alto grau e grande parte delas regredem espontaneamente. (MELNIKOW,1998) MOSCICKI et al., 1998 ,encontraram em adolescentes regressão de 60% em 12 meses e 92% em 36 meses, com isso a recidiva das lesões de baixo grau são em menores proporções que as de alto grau. NUOVO et al.,2000 recomendaram que as análises de resultados de lesões de baixo grau sejam feitas separadas das de alto grau. MELNIKOW et al., 2009 encontraram taxas de recidiva para lesões de baixo grau em 5% e alto grau em 14%.

HUCHKO et al., 2014 mostram que a infecção por HIV aumenta o risco da P/R após o tratamento das lesões cervicais e LIMA et al., 2009 confirmaram esse risco. Os biomarcadores se mostram muito eficazes para diagnóstico de lesões intraepiteliais de alto grau e podem significar melhora na possibilidade de manejo das doenças; porém, segundo VALENTI et al.,2017, mais estudos são necessários para encontrar biomarcadores que se associem com a recidiva da lesão cervical.

## CONCLUSÕES

Apenas o status das margens endocervicais se associaram com a persistência ou a recidiva da lesão. A idade, o tamanho da lesão colposcópica, o tipo de procedimento cirúrgico e a expressão dos marcadores P16/Ki67 não tiveram associação com a recidiva ou persistência da lesão.

## REFERÊNCIAS

1. ALONSO, I. et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2–3. **Gynecologic Oncology**, v. 103, n. 2, p. 631–636, nov. 2006.
2. ANG, C. et al. Histological recurrence and depth of loop treatment of the cervix in women of reproductive age: incomplete excision versus adverse pregnancy outcome. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 118, n. 6, p. 685–692, maio 2011.
3. ARBYN, M. et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Oncology**, v. 18, n. 12, p. 1665–1679, dez. 2017.
4. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PATOLOGIA DO TARTO GENITAL INFERIOR E COLPOSCOPIA.(ABPTGIC). **Manual de Normas e Rotinas em Patologia do trato Genital Inferior e em Colposcopia**. Rio de Janeiro:MS,1999,p:59.
5. AYHAN, A. et al. Repeat LEEP conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and positive ectocervical margins. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 105, n. 1, p. 14–17, abr. 2009.
6. BERGERON, C. et al. The clinical impact of using p16 INK4a immunochemistry in cervical histopathology and cytology: An update of recent developments. **International Journal of Cancer**, v. 136, n. 12, p. 2741–2751, 15 jun. 2015.
7. BITTENCOURT, D. D. Number of fragments , margin status and thermal artifacts of conized specimens from LLETZ surgery to treat cervical intraepithelial neoplasia Número de fragmentos , status das margens e artefatos térmicos de peças conizadas de cirurgia com alças de ondas. **São Paulo Med j**, v. 130, n. 2, p. 92–96, 2012.
8. BOONLIKIT, S.; ARNONT, P. Replacing iodine staining with size of lesion: The performance of modified Reid Colposcopic Index. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 20, n. 10, p. 3021–3028, 2019.
9. BORNSTEIN, J. et al. Tools for Post LEEP Surveillance. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 59, n. 9, p. 663–668, set. 2004.
10. BOZANOVIĆ, T. et al. Cold-knife conization versus the loop electrosurgical excision procedure for treatment of cervical dysplasia. **European journal of gynaecological oncology**, v. 29, n. 1, p. 83–5, 2008.
11. BRIGGS, R. Dysplasia and Early Neoplasia of the uterine cervix. **obstetrical and gynecological survey**, v. 34, n. 1, p. 70–99, 1979.

12. BROCKMEYER, A. D. et al. Persistent and recurrent cervical dysplasia after loop electrosurgical excision procedure. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 192, n. 5, p. 1379–1381, maio 2005.
13. CARTIE, R.; CARTIER, I. **Colposcopia Prática**. 3ª ed. São Paulo:Roca,1994. P. 206–226.
14. CARVALHO, N.; FONSECA, F.; MAESTRI, C. A Review of Cervical Cancer Precursor Lesions and Recurrence after Treatment : What are the Real Risk. **Journal of Gynecological Oncology**, v. 3, n. 2, p. 1–6, 2020.
15. CHANG, D.-Y. et al. Prediction of Residual Neoplasia Based on Histopathology and Margin Status of Conization Specimens. **Gynecologic Oncology**, v. 63, n. 1, p. 53–56, out. 1996.
16. CHEN, C.-C. et al. Predictive value of p16/Ki-67 immunocytochemistry for triage of women with abnormal Papanicolaou test in cervical cancer screening: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Saudi Medicine**, v. 36, n. 4, p. 245–251, jul. 2016.
17. CHEN, J. Y. et al. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization. **Medicine (United States)**, v. 97, n. 41, 2018.
18. CHEN, Q. et al. High-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Detected by Colposcopy-Directed or Random Biopsy Relative to Age, Cytology, Human Papillomavirus 16, and Lesion Size. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 20, n. 3, p. 207–212, 2016.
19. CHEN, Y. et al. Factors associated with positive margins in patients with cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and postconization management. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 107, n. 2, p. 107–110, nov. 2009.
20. CHIKAZAWA, K. et al. Predictors of recurrent/residual disease after loop electrosurgical excisional procedure. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 42, n. 4, p. 457–463, 2016.
21. CITOLOGIA E HISTOPATOLOGIA DO COLO UTERINO- ATLAS.IARC Disponível em: <<https://screening.iarc.fr/atlasglosdef.php?lang=4&key=NIC 3&img=00002402>>. Acesso em 24/02/2021.
22. CONESA-ZAMORA, P. et al. Effect of human papillomavirus on cell cycle-related proteins p16, Ki-67, cyclin D1, p53, and ProEx C in precursor lesions of cervical carcinoma: A tissue microarray study. **American Journal of Clinical Pathology**, v. 132, n. 3, p. 378–390, 2009.
23. DA COSTA, L. B. E. et al. p16 INK 4a expression as a potential marker of low-grade cervical intraepithelial neoplasia progression. **APMIS**, v. 123, n. 3, p. 185–189, mar. 2015.
24. DA COSTA, L. B. E.; TRIGLIA, R. D. M.; ANDRADE, L. A. L. D. A. p16INK4a, Cytokeratin 7, and Ki-67 as Potential Markers for Low-Grade Cervical Intraepithelial Neoplasia Progression. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 21, n. 3, p. 171–176, jul. 2017.
25. DAS, D. et al. Role of p16/Ki-67 Dual Immunostaining in Detection of Cervical Cancer Precursors. **Journal of cytology**, v. 35, n. 3, p. 153–158.2018
26. DE MELLO SILVA, M. V. et al. Factors associated with the persistence/recurrence of CIN2/3 in women submitted to loop electrosurgical excision procedure in a teaching hospital in northeastern Brazil: a case-control study. **Journal of lower genital tract disease**, v. 18, n. 4, p. 286–90, out.2014.
27. DE PALO, G.; VECCHIONE, A. NEOPLASIA INTRA-EPITELIAL DO COLO UTERINO. **Colposcopia e Patologia do Tarto Genital Inferior**. Rio de Janeiro: Medsi,1994. P. 223–265.
28. DEBARGE, V. H. et al. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. **Gynecologic Oncology**, v. 90, n. 3, p. 587–592, set. 2003.
29. DERCAHAIN,SFM LONGATTO FILHO A, S. K. Neoplasia inra-epitelial cervical: diagnóstico e tratamento. **REV BRAS GINECOL OBSTET**, v. 27, n. 7, p. 425–33, 2005.
30. DIETRICH, C. Risk factors for early cytologic abnormalities after loop electrosurgical excision procedure. **Obstetrics & Gynecology**, v. 99, n. 2, p. 188–192, fev. 2002.
31. DOBBS, S. P. et al. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow up. **BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology**, v. 107, n. 10, p. 1298–301, out. 2000.
32. DORES, G. **HPV na Genitália Feminina. Manual e Guia de Cirurgia de Alta Frequencia**. São Paulo: Multigraf,1994.P.03-.70.
33. DOS SANTOS MELLI, P. P.; DUARTE, G.; QUINTANA, S. M. Multivariate analysis of risk factors for the persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions following loop electrosurgical excision procedure. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 133, n. 2, p. 234–237, maio 2016.
34. DUGGAN, B. D. et al. Cold-knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: A randomized, prospective study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 180, n. 2, p. 276–282, fev. 1999.
35. EDUARDO, A. M. et al. Outpatient loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. Can it replace cold knife conization? **The Journal of reproductive medicine**, v. 41, n. 10, p. 729–32, out. 1996.
36. ELEUTÉRIO JR, JOSE. Sistema Bethesda 2001: como e porque mudou o relato citológico cérvico-vaginal? **Femina**, v. 31, n. 1, p. 45–47, 2003.
37. EL-NASHAR,S.et al. Loop Electrosurgical Excision Procedure Instead of Cold-Knife Conization for Cervical Intraepithelial Neoplasia in Women With Unsatisfactory Colposcopic Examinations: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of lower genital tract disease**,v. 21, n. 2, p. 129-136, 2017.
38. ESTATÍSTICAS DE CÂNCER.INCA. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/numeros-de-cancer>>. Acesso em 24/02/2021.

39. EWIES, A.; SANT CASSIA, J. A review of the treatment failures following cervical intraepithelial neoplasia grade III treated by large loop excision of the transformation zone. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 20, n. 4, p. 399–402, 2 jan. 2000.
40. FIGUEIREDO PG; ET AL. Carcinoma Microinvasor no cone pós-biópsia dirigida compatível com NIC 3. **REV BRAS GINECOL OBSTET**, v. 24, n. 1, p. 37–43, 2002.
41. FIGUEIRA, P.; REIS, B.; TACLA, M. Margens comprometidas na conização por cirurgia de alta frequência: preditor de neoplasia intraepitelial cervical residual. **REV BRAS GENITOSCOPIA**, v. 3, n. 2, p. 41–5, 2008.
42. FISHKEL, V. S. et al. Clinical and Economic Value of p16INK4a for the Differential Diagnosis of Morphologic Cervical Intraepithelial Neoplasia 2. **Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology**, v. 27, n. 9, p. 672–677, out. 2019.
43. FLANNELLY, G. et al. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 108, n. 10, p. 1025–1030, out. 2001.
44. FLETCHER, S. Histopathology of papilloma virus infection of the cervix uteri: the history, taxonomy, nomenclature and reporting of koilocytic dysplasias. **J CLIN PATHOL**, v. 36, p. 616–624, 1983.
45. FONSECA, F. V. et al. The role of P16ink4a and P53 immunostaining in predicting recurrence of HG-CIN after conization treatment. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 43, n. 1, p. 35–41, fev. 2016.
46. FRANCO, E. L. et al. Correlation patterns of cancer relative frequencies with some socioeconomic and demographic indicators in Brazil: An ecologic study. **International Journal of Cancer**, v. 41, n. 1, p. 24–29, 15 jan. 1988.
47. FRANCO, E. L.; DUARTE-FRANCO, E.; FERENCZY, A. Cervical cancer: epidemiology, prevention and the role of human papillomavirus infection. **CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne**, v. 164, n. 7, p. 1017–25, 3 abr. 2001.
48. FU, Y. et al. Residual disease and risk factors in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and positive margins after initial conization. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 11, p. 851–856, 2015.
49. GALGANO, M. T. et al. Using Biomarkers as Objective Standards in the Diagnosis of Cervical Biopsies. **American Journal of Surgical Pathology**, v. 34, n. 8, p. 1077–1087, ago. 2010.
50. GARDEIL, F. et al. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 89, n. 3, p. 419–422, 1997.
51. GHAEEM-MAGHAMI, S. et al. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. **Lancet Oncology**, v. 8, n. 11, p. 985–993, 2007.
52. GOODMAN, A.; WILBUR, D. C. Case 32-2003: A 37-year-old woman with atypical squamous cells on a Papanicolaou smear. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 16, p. 1555–1564, 2003.
53. GRUHN, J. G.; ROTH, L. M. V. Dr. Walter Schiller. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 17, n. 4, p. 380–386, out. 1998.
54. GUPTA, N.; SRINIVASAN, R.; RAJWANSHI, A. Functional biomarkers in cervical precancer: An overview. **Diagnostic Cytopathology**, p. NA-NA, 2009.
55. HANAU, C. A.; BIBBO, M. The case for cytologic follow-up after LEEP. **Acta Cytologica**, v. 41, n. 3, p. 731–736, 1997.
56. HARARI, A. et al. HPV Genomics: Past, Present and Future. **Curr Probl Dermatol**, v. 45, n. 718, p. 1–18, 2014.
57. HERFS, M.; CRUM, C. P. Laboratory Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Advances in Anatomic Pathology**, v. 20, n. 2, p. 86–94, mar. 2013.
58. HERRERO Y SÁENZ DE CABEZÓN, R. et al. Evaluation of cervical dysplasia treatment by large loop excision of the transformation zone (LLETZ). Does completeness of excision determine outcome? **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 78, n. 1, p. 83–89, 1998.
59. HERZOG, T. J. et al. Potential of Cervical Electrosurgical Excision Procedure for Diagnosis and Treatment of Cervical Intraepithelial Neoplasia. **Gynecologic Oncology**, v. 57, n. 3, p. 286–293, jun. 1995.
60. HILSEMANN, H. História da Colposcopia. **Femina**, v. julho, p. 563–580, 1991.
61. HUANG, L.-W.; HWANG, J.-L. A Comparison between Loop Electrosurgical Excision Procedure and Cold Knife Conization for Treatment of Cervical Dysplasia: Residual Disease in a Subsequent Hysterectomy Specimen. **Gynecologic Oncology**, v. 73, n. 1, p. 12–15, abr. 1999.
62. HUCHKO, M. J. et al. Factors associated with recurrence of cervical intraepithelial neoplasia 2+ after treatment among HIV-infected women in Western Kenya. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, v. 66, n. 2, p. 188–192, 2014.
63. HUMAN PAPILLOMA VIRUS GENOME. **Researchgate**. [https://www.researchgate.net/figure/Human-papilloma-virus-genome-The-genomic-organization-of-the-human-papilloma-virus-16-is\\_fig1\\_319626430](https://www.researchgate.net/figure/Human-papilloma-virus-genome-The-genomic-organization-of-the-human-papilloma-virus-16-is_fig1_319626430). Acesso em 24/02/2021.
64. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Diretrizes Brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero**. 2ª ed. Rio de Janeiro:INCA,2016.P.27
65. JAKUS, S. et al. Margin Status and Excision of Cervical Intraepithelial Neoplasia: A Review. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 55, n. 8, p. 520–527, ago. 2000.
66. JARMULOWICZ, M. R. et al. Cytological status and lesion size: a further dimension in cervical intraepithelial neoplasia. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 96, n. 9, p. 1061–1066, 1989.

67. KALLIALA, I. et al. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. **BMJ**, v. 331, n. 7526, p. 1183–1185, 19 nov. 2005.
68. KANTHIYA, K. et al. Expression of the p16 and Ki-67 in Cervical Squamous Intraepithelial Lesions and Cancer. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 17, p. 3201–3206, 2016.
69. KAWANO, K. et al. Identification of appropriate cone length to avoid positive cone margin in high grade cervical intraepithelial neoplasia. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 27, n. 5, p. 1–7, 2016.
70. KEY STATISTICS FOR CERVICAL CANCER. **American Cancer society**. Disponível em: <<https://www.cancer.org/cancer/cervical-cancer/about/key-statistics.html>>. Acesso em 24/02/2021.
71. KIERKEGAARD, O. et al. Association between Colposcopic Findings and Histology in Cervical Lesions: The Significance of the Size of the Lesion. **Gynecologic Oncology**, v. 57, n. 1, p. 66–71, abr. 1995.
72. KIETPEERAKOOL, C. et al. 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 Gynaecology Research**, v. 33, n. 5, p. 660–664, 2007.
73. KILLEEN, J. L. et al. Improved abnormal Pap smear triage using cervical cancer biomarkers. **Journal of lower genital tract disease**, v. 18, n. 1, p. 1–7, jan. 2014.
74. KOUTSKY, PHD, L. Epidemiology of Genital Human Papillomavirus Infection. **The American Journal of Medicine**, v. 102, n. 5, p. 3–8, maio 1997.
75. KREBS, H. B.; PASTORE, L.; HELMKAMP, B. F. Loop electrosurgical excision procedures for cervical dysplasia: experience in a community hospital. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 169, n. 2 Pt 1, p. 289-93–5, ago. 1993.
76. LEGUEVAQUE, P. et al. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. **European Journal of Surgical Oncology**, v. 36, n. 11, p. 1073–1079, 2010.
77. LEITE, P. et al. Evaluation of the p16 and Ki-67 Biomarkers as Predictors of the Recurrence of Premalignant Cervical Cancer Lesions after LEEP Conization. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia / RBGO Gynecology and Obstetrics**, v. 39, n. 6, p. 288–293, 23 jun. 2017.
78. LI, L.; CHEN, C.-X.; JIANG, Y.-M. Meta-analysis of cold-knife conization versus loop electrosurgical excision procedure for cervical intraepithelial neoplasia. **OncoTargets and Therapy**, v. Volume 9, p. 3907–3915, jun. 2016.
79. LILI, E. et al. Low recurrence rate of high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful excision and routine colposcopy during follow-up. **Medicine (United States)**, v. 97, n. 4, p. 3–8, 2018.
80. LIMA, M. I. D. M. et al. Fatores de risco de recidiva de lesões intra-epiteliais cervicais após conização por cirurgia de alta frequência em mulheres portadoras e não portadoras do vírus da imunodeficiência humana. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, n. 9, p. 536–544, 2006.
81. LIMA, M. I. et al. Cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization in HIV-positive and HIV-negative women. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 104, n. 2, p. 100–104, 2009.
82. LIVASY, C. A. et al. Predictors of recurrent dysplasia after a cervical loop electrocautery excision procedure for CIN-3: a study of margin, endocervical gland, and quadrant involvement. **Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc**, v. 12, n. 3, p. 233–8, mar. 1999.
83. LOUWERS, J. et al. Colposcopic Characteristics of High-Risk Human Papillomavirus-Related Cervical Lesions. **journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 14, n. 1, p. 49–55, 2010.
84. LU, C. H. et al. Prediction of persistence or recurrence after conization for cervical intraepithelial neoplasia III. **Obstetrics and Gynecology**, v. 107, n. 4, p. 830–835, 2006.
85. LUBRANO, A. et al. Follow-up after LLETZ: A study of 682 cases of CIN 2-CIN 3 in a single institution. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 161, n. 1, p. 71–74, 2012.
86. MANDAL, R. et al. Correlation Between p16/Ki-67 Expression and the Grade of Cervical Intraepithelial Neoplasias. **International Journal of Gynecological Pathology**, v. 39, n. 4, p. 384–390, jul. 2020.
87. MATHEVET, P. et al. A randomized prospective study comparing three techniques of conization: cold knife, laser, and LEEP. **Gynecologic oncology**, v. 54, n. 2, p. 175–9, ago. 1994.
88. MATSUURA, Y. et al. Early Cervical Neoplasia Confirmed by Conization. **Acta Cytologica**, v. 40, n. 2, p. 241–246, 1996.
89. MEGEVAND, E. et al. The influence of hormonal status on excision margins after large loop excision of the transformation zone (LLETZ). **European journal of gynaecological oncology**, v. 17, n. 3, p. 223–7, 1996.
90. MELNIKOW, J. et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: Long-term follow-up from the british columbia cohort study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 101, n. 10, p. 721–728, 2009.
91. MELNIKOW, J. Natural history of cervical squamous intraepithelial lesions: a meta-analysis\*1. **Obstetrics & Gynecology**, v. 92, n. 4, p. 727–735, out. 1998.
92. MIROSHNICHENKO, G. G. et al. Interpretability of Excisional Biopsies of the Cervix. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 13, n. 1, p. 10–12, jan. 2009.
93. MITCHELL, M. F. et al. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. **Obstetrics and gynecology**, v. 92, n. 5, p. 737–44, nov. 1998.

94. MOHAMED-NOOR, K.; QUINN, M. A.; TAN, J. Outcomes after Cervical Cold Knife Conization with Complete and Incomplete Excision of Abnormal Epithelium: A Review of 699 Cases. **Gynecologic Oncology**, v. 67, n. 1, p. 34–38, out. 1997.
95. MOORE, B. C. et al. Predictive factors from cold knife conization for residual cervical intraepithelial neoplasia in subsequent hysterectomy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 173, n. 2, p. 361–368, ago. 1995.
96. MOSCICKI, A. B. et al. The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. **The Journal of pediatrics**, v. 132, n. 2, p. 277–84, fev. 1998.
97. MUNK, A. C. et al. Interaction of epithelial biomarkers, local immune response and condom use in cervical intraepithelial neoplasia 2–3 regression. **Gynecologic Oncology**, v. 127, n. 3, p. 489–494, dez. 2012.
98. MUNMANY, M. et al. Small lesion size measured by colposcopy may predict absence of cervical intraepithelial neoplasia in a large loop excision of the transformation zone specimen. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 124, n. 3, p. 495–502, 2017.
99. MURDOCH, J. B. et al. Histological incomplete excision of CIN after large loop excision of the transformation zone (LLETZ) merits careful follow up, not retreatment. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 99, n. 12, p. 990–993, dez. 1992.
100. MURTA, E. F. C. et al. Outcome after treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: relation between colposcopically directed biopsy, conization and cervical loop excision. **European journal of gynaecological oncology**, v. 25, n. 5, p. 587–90, 2004.
101. NAM, E. J. et al. Expression of the p16INK4a and Ki-67 in relation to the grade of cervical intraepithelial neoplasia and high-risk human papillomavirus infection. **Journal of Gynecologic Oncology**, v. 19, n. 3, p. 162, 2008.
102. NARDUCCI, F. et al. Positive Margins after Conization and Risk of Persistent Lesion. **Gynecologic Oncology**, v. 76, n. 3, p. 311–314, mar. 2000.
103. NAUMANN, R. W. et al. LLETZ is an acceptable alternative to diagnostic cold-knife conization. **Gynecologic oncology**, v. 55, n. 2, p. 224–8, nov. 1994.
104. NAYA, F.; BOCCARDO, E. Regulação do Ciclo Celular pelo HPV. In: TECMEDD (Ed.). . **CÂNCER DO COLO DO ÚTERO**. São Paulo: Tecmedd, 2008. P. 67–78.
105. NOMECLATURA IFCPD 2001. **IFCPC**. Disponível em: <<https://ifcpc.org/newWP/wp-content/uploads/2017/10/nomenportug.pdf>>. Acesso em 24/02/2021.
106. NUOVO, J. et al. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. **International Journal of Gynecology & Obstetrics**, v. 68, n. 1, p. 25–33, jan. 2000.
107. OLIVEIRA, C. et al. Risk of persistent high-grade squamous intraepithelial lesion after electrosurgical excisional treatment with positive margins: a meta-analysis. **Sao Paulo Medical Journal**, v. 130, n. 2, p. 119–125, 2012.
108. ORIEL JD. NATURAL HISTORY OF GENITAL WARTS. **Brit.j.vener.Dis.**, v. 47, n. 1, p. 1–13, 1971.
109. PANOSKALTSIS, T. et al. Needle versus loop diathermy excision of the transformation zone for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 111, n. 7, p. 748–753, jul. 2004.
110. PAPAÍLOMAVÍRUS HUMANO HPV. **Docsiy**. Disponível em: <<https://www.docsiy.com/pt/virus-hpv/4794472/>>. Acesso em 24/02/2021.
111. PARASKEVAIDIS, E. et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. **Obstetrics and Gynecology**, v. 95, n. 6 I, p. 828–831, 2000.
112. PARASKEVAIDIS, E. et al. Incomplete excision of CIN in conization: further excision or conservative management? **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 53, n. 1, p. 45–47, jan. 1994.
113. PATERSON-BROWN, S. et al. The significance of cone biopsy resection margins. **Gynecologic Oncology**, v. 46, n. 2, p. 182–185, ago. 1992.
114. PERIODICIDADE DE REALIZAÇÃO DO EXAME PREVENTIVO DO CÂNCER DO COLO DO ÚTERO. **INCA**. Disponível em <[http://www1.inca.gov.br/rbc/n\\_48/v01/pdf/normas.pdf](http://www1.inca.gov.br/rbc/n_48/v01/pdf/normas.pdf)>. Acesso em 24/02/2021.
115. PHELPS, J. Y. et al. Cervical cone margins as a predictor for residual dysplasia in post-cone hysterectomy specimens. **Obstetrics and gynecology**, v. 84, n. 1, p. 128–30, jul. 1994.
116. PIRTEA, L. et al. Age and HPV type as risk factors for HPV persistence after loop excision in patients with high grade cervical lesions: an observational study. **BMC Surgery**, v. 16, n. 1, p. 1–7, 2016.
117. PIRTEA, L. et al. p16/Ki-67 dual staining has a better accuracy than human papillomavirus (HPV) testing in women under 30 years old. **Bosnian Journal of Basic Medical Sciences**, 20 jun. 2018.
118. POSSATI-RESENDE, J. C. et al. The Accuracy of p16/Ki-67 and HPV Test in the Detection of CIN2/3 in Women Diagnosed with ASC-US or LSIL. **PLOS ONE**, v. 10, n. 7, p. e0134445, 31 jul. 2015.
119. PRENDIVILLE, W. Large Loop Excision of the Transformation Zone. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 38, n. 3, p. 622–639, set. 1995.
120. PRENDIVILLE, W. The treatment of CIN: what are the risks? **Cytopathology**, v. 20, n. 3, p. 145–153, jun. 2009.
121. 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. **BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 96, n. 9, p. 1054–1060, set. 1989.



122. RAMCHANDANI, S. M. et al. Predicting persistent/recurrent disease in the cervix after excisional biopsy. **MedGenMed : Medscape general medicine**, v. 9, n. 2, p. 24, 30 abr. 2007.
123. REGAUER, S.; REICH, O.; KASHOFER, K. Thin variant of high-grade squamous intraepithelial lesion – relationship with high-risk and possibly carcinogenic human papilloma virus subtypes and somatic cancer gene mutations. **Histopathology**, v. 75, n. 3, p. 405–412, 2019.
124. REICH, O. Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins. **Obstetrics & Gynecology**, v. 99, n. 2, p. 193–196, fev. 2002.
125. REMA, P. et al. Effectiveness and safety of loop electrosurgical excision procedure in a low-resource setting. **International Journal of Gynecology and Obstetrics**, v. 103, n. 2, p. 105–110, 2008.
126. REUSCHENBACH, M. et al. Evaluation of cervical cone biopsies for coexpression of p16INK4a and Ki-67 in epithelial cells. **International Journal of Cancer**, v. 130, n. 2, p. 388–394, 15 jan. 2012.
127. RUSSOMANO, F. et al. A comparison between type 3 excision of the transformation zone by straight wire excision of the transformation zone (SWETZ) and large loop excision of the transformation zone (LLETZ): a randomized study. **BMC Women's Health**, v. 15, n. 1, p. 12, 18 dez. 2015.
128. SADEK, A. L. Needle excision of the transformation zone: A new method for treatment of cervical intraepithelial neoplasia. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 182, n. 4, p. 866–71, abr. 2000.
129. SAGASTA, A. et al. p16 staining has limited value in predicting the outcome of histological low-grade squamous intraepithelial lesions of the cervix. **Modern Pathology**, v. 29, n. 1, p. 51–59, 6 jan. 2016.
130. SANTOS, C. et al. One-session management of cervical intraepithelial neoplasia: a solution for developing countries. **Gynecologic oncology**, v. 61, n. 1, p. 11–5, abr. 1996.
131. SCHERMERHORN, T. J. et al. Clinicopathologic variables predictive of residual dysplasia after cervical conization. **The Journal of reproductive medicine**, v. 42, n. 4, p. 189–92, abr. 1997.
132. SCHIFFMAN, M. H. et al. Epidemiologic Evidence Showing That Human Papillomavirus Infection Causes Most Cervical Intraepithelial Neoplasia. **JNCI Journal of the National Cancer Institute**, v. 85, n. 12, p. 958–964, 16 jun. 1993.
133. SCHNEIDER, A. et al. Colposcopy is superior to cytology for the detection of early genital human papillomavirus infection. **Obstetrics and gynecology**, v. 71, n. 2, p. 236–41, fev. 1988.
134. SENBA, M.; MORI, N. Mechanisms of virus immune evasion lead to development from chronic inflammation to cancer formation associated with human papillomavirus infection. **Oncology Reviews**, v. 6, n. 2, p. 135–144, 2012.
135. SERATI, M. et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: A 10-year study. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 165, n. 1, p. 86–90, 2012.
136. SHI, Q. et al. Ki-67 and P16 proteins in cervical cancer and precancerous lesions of young women and the diagnostic value for cervical cancer and precancerous lesions. **Oncology Letters**, 3 jun. 2019.
137. SHIN, J. W.; RHO, H. S.; PARK, C. Y. Factors influencing the choice between cold knife conization and loop electrosurgical excisional procedure for the treatment of cervical intraepithelial neoplasia. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 35, n. 1, p. 126–130, fev. 2009.
138. SICHERO, L.; PICCONI, M. A.; VILLA, L. L. **The contribution of Latin American research to hpv epidemiology and natural history knowledge** *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* Associação Brasileira de Divulgação Científica, , 2020.
139. SILVA, J.; CAMARGO, M.; SILVA, R. A Conização como abordagem para lesões endocervicais / Conization as an approach for the treatment of endocervical lesions. **Femina**, v. 33, n. 11, p. 809–14, 2005.
140. SOUTTER, W. P.; SASIENI, P.; PANOSKALTSIS, T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. **International Journal of Cancer**, v. 118, n. 8, p. 2048–2055, 15 abr. 2006.
141. SPERLI, A. E.; FREITAS, J. O. G. DE; FISCHLER, R. Rinofima: tratamento com equipamento de alta frequência (radiofrequência). **Rev. bras. cir. plást.**, v. 24, n. 4, p. 504–508, 2009.
142. SPITZER, M.; CHERNYS, A.; SELTZER, V. The Use of Large-Loop Excision of the Transformation Zone in an Inner-City Population. **Obstetrics & Gynecology**, v. 82, n. 5, p. 731–735, 1993.
143. STÂNCULESCU, R. et al. The triage of low-grade cytological abnormalities by the immunocytological expression of cyclin-dependent kinase inhibitor p16INK4a versus Human Papillomavirus test: a real possibility to predict cervical intraepithelial neoplasia CIN2 or CIN2+. **Romanian journal of morphology and embryology = Revue roumaine de morphologie et embryologie**, v. 54, n. 4, p. 1061–5, 2013.
144. SUN, H.; SHEN, K.; CAO, D. Progress in immunocytochemical staining for cervical cancer screening. **Cancer Management and Research**, v. Volume 11, p. 1817–1827, fev. 2019.
145. SUN, L. et al. p16 Immunohistochemistry Is Not Always Required For Accurate Diagnosis of Grade 2 Squamous Intraepithelial Lesions. **Journal of Lower Genital Tract Disease**, v. 22, n. 2, p. 104–109, abr. 2018.
146. TAMBOURET, R. H. The evolution of the papanicolaou smear. **Clinical Obstetrics and Gynecology**, v. 56, n. 1, p. 3–9, 2013.
147. TAY, T. K. Y. et al. Comparison of the sensitivity and specificity of p16/Ki-67 dual staining and HPV DNA testing of abnormal cervical cytology in the detection of histology proven cervical intraepithelial neoplasia grade 2 and above (CIN 2+). **The Malaysian journal of pathology**, v. 39, n. 3, p. 257–265, dez. 2017.

148. TCHABO, J. G.; THOMURE, M. F.; TOMAI, T. P. A comparison of laser and cold knife conization. **International surgery**, v. 78, n. 2, p. 131–3. 1993.
149. TERMINI, L.; VILLA, L. Biomarcadores na triagem do câncer do colo uterino. **DST–J bras Doenças Sex Transm**, v. 20, n. 2, p. 125–131, 2008.
150. TILLMANN, T. D. et al. Preoperative predictors of positive margins after loop electrosurgical excisional procedure–Cone. **Gynecologic Oncology**, v. 100, n. 2, p. 379–384, fev. 2006.
151. TJALMA, W. A. A. Diagnostic performance of dual-staining cytology for cervical cancer screening: A systematic literature review. **European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology**, v. 210, p. 275–280, 2017.
152. TSENG, C. J. et al. A study of diagnostic failure of loop conization in microinvasive carcinoma of the cervix. **Gynecologic Oncology**, v. 73, n. 1, p. 91–95, 1999.
153. TURNER, M. J. et al. Outpatient loop diathermy conization as an alternative to inpatient knife conization of the cervix. **The Journal of reproductive medicine**, v. 37, n. 4, p. 314–6, abr. 1992.
154. VALENTI, G. et al. Tumor markers of uterine cervical cancer: A new scenario to guide surgical practice? **Updates in Surgery**, v. 69, n. 4, p. 441–449, 2017.
155. VAN NAGELL, J. R. et al. Diagnostic and therapeutic efficacy of cervical conization. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 124, n. 2, p. 134–139, 15 jan. 1976.
156. VEDEL, P. et al. Five-year follow up of patients with cervical intra-epithelial neoplasia in the cone margins after conization. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 50, n. 1, p. 71–76, jun. 1993.
157. VIEIRA, R. A. M. A. R. et al. Actinic cheilitis and squamous cell carcinoma of the lip: clinical, histopathological and immunogenetic aspects. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, v. 87, n. 1, p. 105–114, 2012.
158. WHITE, C. D.; COOPER, W. L.; WILLIAMS, R. R. Cervical intraepithelial neoplasia extending to the margins of resection in conization of the cervix. **The Journal of reproductive medicine**, v. 36, n. 9, p. 635–8, set. 1991.
159. WHITE, C. D.; MACATOL, F. R.; DEJOSEF, A. B. Inflammatory cell infiltrate in the cervix as a predictor of residual cervical intraepithelial neoplasia after conization. **The Journal of reproductive medicine**, v. 37, n. 9, p. 799–802, set. 1992.
160. WHITELEY, P. F.; OLÁH, K. S. Treatment of cervical intraepithelial neoplasia: experience with the low-voltage diathermy loop. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 162, n. 5, p. 1272–7, maio 1990.
161. YU, L. et al. Application of p16/Ki-67 dual-staining cytology in cervical cancers. **Journal of Cancer**, v. 10, n. 12, p. 2654–2660, 2019.
162. ZAITOUN, A. M. Completeness of excision and follow up cytology in patients treated with loop excision biopsy. **Journal of Clinical Pathology**, v. 53, n. 3, p. 191–196, 1 mar. 2000.
163. ZHU, M. et al. Factors that influence persistence or recurrence of high-grade squamous intraepithelial lesion with positive margins after the loop electrosurgical excision procedure: a retrospective study. **BMC Cancer**, v. 15, n. 1, p. 744, 20 dez. 2015.
164. ZIEMKE, P.; MARQUARDT, K.; GRIESSER, H. Predictive Value of the Combined p16 INK4a and Ki-67 Immunocytochemistry in Low-Grade Squamous Intraepithelial Lesions. **Acta Cytologica**, v. 58, n. 5, p. 489–494, 2014.

## ANEXO

### ANEXO 1 – COLETA DE DADOS

1-Registro

2- número da lâmina

3- idade

4-tipo da cirurgia ( ) cone ( ) CAF

5-Grau histológico ( ) NIC 2 ( ) NIC 3

6-Margens ( ) livres ( ) endo c. ( ) ecto c. ( ) ambas c.

7- recidiva ( ) Sim ( ) Não

8- Imunoexpressão

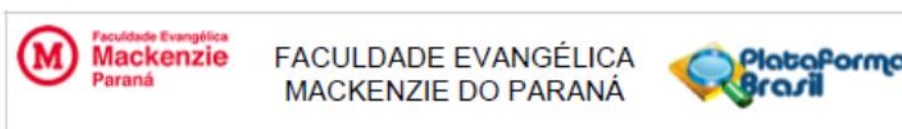
P16 ( ) leve ( ) moderado ( ) Forte

P16 ( ) 1/3 ( ) 2/3 ( ) 3/3

Ki 67 ( ) Leve ( ) Moderado ( ) Forte

Ki 67 ( ) 1/3 ( ) 2/3 ( ) 3/3

## ANEXO 2 – PARECER DO CEP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

**DADOS DA EMENDA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO do tamanho da lesão colposcópica , status das margens e expressão dos marcadores p16/ki67 como fatores de risco na recidiva na LIEAG após tratamento

**Pesquisador:** DULCIMARY DIAS BITTENCOURT

**Área Temática:**

**Versão:** 7

**CAAE:** 55675716.7.0000.0103

**Instituição Proponente:** Sociedade Evangélica Beneficente de Curitiba

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.433.727

**Apresentação do Projeto:**

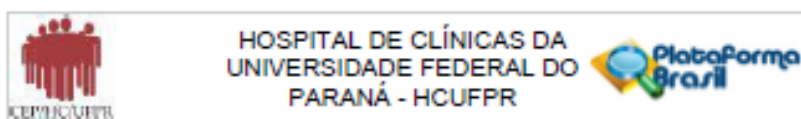
Segundo dados no Documento INFORMAÇÕES BÁSICAS 1646737 postados na plataforma em 19/11/2020.

**Introdução:**

O câncer cervical é o terceiro tumor mais frequente na população feminina brasileira, atrás do câncer de mama e colorretal, também é a quarta causa de morte entre as mulheres. Estima-se para o ano de 2014 15590 novos casos e ocorreram 5160 mortes em 2011 por esta doença. (INCA, 2015) O fator etiológico do câncer cervical é a infecção persistente pelo HPV. O HPV é conhecido por induzir o câncer cervical através de transição descontrolada da G1-S. (Nan, 2008) O câncer de colo uterino é uma doença prevenível através do exame citológico do esfregaço cervico-vaginal e tratável por meio da conização quando diagnosticado em fase precoce. (Kitchener & Symonds, 1999) A identificação e a utilização de ferramentas que possam complementar tanto o diagnóstico como o rastreamento das lesões precursoras do câncer do colo uterino são ainda de suma importância, uma vez que a maioria das lesões precursoras do câncer do colo uterino regredem espontaneamente. A identidade de lesões que realmente necessitem ser tratadas evitaria a utilização de tratamentos agressivos desnecessários, enquanto as lesões com maior chance de progredirem seriam passíveis de tratamento antes do desenvolvimento de um câncer invasivo. e umas das ferramentas que podemos utilizar são os marcadores tumorais. Determinar o risco de

Endereço: Rua Padre Anchieta, 2770  
 Bairro: Bigorriño CEP: 80.730-000  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3240-5570 Fax: (41)3240-5584 E-mail: comite.etica@fepar.edu.br

## ANEXO 3 – PARECER DO CEP DA INSTITUIÇÃO COPARTICIPANTE

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

Elaborado pela Instituição Coparticipante

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO do tamanho da lesão colposcópica, status das margens e expressão dos marcadores p16/k167 como fatores de risco na recidiva na LIEAG após tratamento

**Pesquisador:** DULCIMARY DIAS BITTENCOURT

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 55675716.7.3001.0096

**Instituição Proponente:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.500.828

**Apresentação do Projeto:**

Segundo a autora: "Objetivo: Em torno de 15% das pacientes terão recidiva da doença após terem sido tratadas de neoplasia intraepitelial de alto grau. Fatores e, comportamentais e Imunológicos são responsáveis pela recidiva. O objetivo deste estudo é avaliar o risco de recidiva da lesão intraepitelial após tratamento, avaliando idade, tamanho da lesão colposcópica, comprometimento da margem e medição da expressão do P16 e K76 em peças de

conização. Desenho: O estudo corresponde a um corte transversal analítico, observacional e retrospectivo, onde serão separados blocos parafinados de peças de conização com lesão intra-epitelial de alto grau na citologia prévia de pacientes que não foram re-operadas e tiveram seguimento citológico. Será verificada a expressão da p16 e Ki-67 por reação imunohistoquímica em todas as lâminas preparadas e verificado se há relação da expressão dos imunomarcadores com a recidiva da lesão."

**Objetivo da Pesquisa:**

Avaliar fatores que possam interferir na recidiva da lesão intra epitelial cervical após tratamento com cirurgia de alta frequência ou conização frio, aplicados com método terapêutico na neoplasia intra epitelial cervical de alto grau.

Endereço: Rua Gal. Camello, 101  
 Bairro: Alto da Glória CEP: 80.060-900  
 UF: PR Município: CURITIBA  
 Telefone: (41)3360-1041 Fax: (41)3360-1041 E-mail: cep@hc.ufr.br

## Este preprint foi submetido sob as seguintes condições:

- Os autores declaram que estão cientes que são os únicos responsáveis pelo conteúdo do preprint e que o depósito no SciELO Preprints não significa nenhum compromisso de parte do SciELO, exceto sua preservação e disseminação.
- Os autores declaram que os necessários Termos de Consentimento Livre e Esclarecido de participantes ou pacientes na pesquisa foram obtidos e estão descritos no manuscrito, quando aplicável.
- Os autores declaram que a elaboração do manuscrito seguiu as normas éticas de comunicação científica.
- Os autores declaram que os dados, aplicativos e outros conteúdos subjacentes ao manuscrito estão referenciados.
- O manuscrito depositado está no formato PDF.
- Os autores declaram que a pesquisa que deu origem ao manuscrito seguiu as boas práticas éticas e que as necessárias aprovações de comitês de ética de pesquisa, quando aplicável, estão descritas no manuscrito.
- Os autores declaram que uma vez que um manuscrito é postado no servidor SciELO Preprints, o mesmo só poderá ser retirado mediante pedido à Secretaria Editorial do SciELO Preprints, que afixará um aviso de retratação no seu lugar.
- Os autores concordam que o manuscrito aprovado será disponibilizado sob licença [Creative Commons CC-BY](#).
- O autor submissor declara que as contribuições de todos os autores e declaração de conflito de interesses estão incluídas de maneira explícita e em seções específicas do manuscrito.
- Os autores declaram que o manuscrito não foi depositado e/ou disponibilizado previamente em outro servidor de preprints ou publicado em um periódico.
- Caso o manuscrito esteja em processo de avaliação ou sendo preparado para publicação mas ainda não publicado por um periódico, os autores declaram que receberam autorização do periódico para realizar este depósito.
- O autor submissor declara que todos os autores do manuscrito concordam com a submissão ao SciELO Preprints.