

## A CONDUTA EXPECTANTE NO MANEJO DE MULHERES JOVENS COM NIC 2 É SEGURA?

### RESUMO

**Introdução:** O câncer do colo do útero é um importante problema de saúde pública e pode ser evitado através do rastreamento. Sabe-se que o tratamento das lesões precursoras é uma importante ferramenta médica para impedir sua progressão. Nas mulheres jovens não há um consenso sobre o manejo das lesões precursoras, especialmente das neoplasias intraepiteliais escamosas de grau 2 (NIC 2), devido às altas taxas de regressão e raridade dos carcinomas invasores nesse grupo, além da possibilidade de complicações obstétricas futuras decorrentes de tratamentos excisionais. A conduta expectante tem sido recomendada recentemente como uma abordagem terapêutica nesses casos. **Métodos:** Estudo observacional longitudinal com avaliação retrospectiva de prontuários de todas as mulheres  $\leq 30$  anos atendidas no CAISM/Unicamp de 2012 a 2017 com diagnóstico de NIC2 em que foi adotada a conduta expectante (seguimento com citologia e/ou biópsia incisional). Foi considerada regressão a confirmação em pelo menos dois exames consecutivos com resultados menos grave que NIC2 (citologia e/ou histologia). Foram avaliadas as taxas de regressão, persistência e progressão, e a curva de probabilidade de regressão (CPR). As variáveis clínicas foram: idade ao diagnóstico, idade do início da atividade sexual (IAS), paridade, tabagismo e uso de contracepção hormonal (CH). Na descrição foram utilizados valores de média com desvio padrão (DP) e proporções. A CPR foi construída pelo método de Kaplan-Meier, e sua relação com as variáveis analisada pela regressão de Cox, admitindo nível de significância de 5%. **Resultados:** Nas 65 mulheres incluídas a idade variou de 14 a 30 anos (média 22,4 anos, DP:4,2). Quanto as variáveis clínicas, a média da IAS foi de 15,7 anos, DP:2,0, e o tempo médio de acompanhamento de 18,0 meses, DP:9,9. Eram nuligestas 66,2%, tabagistas 14,1% e usavam CH 61,5%. Nos primeiros 12 meses de acompanhamento, regressão, persistência e progressão de NIC2 foram observadas em respectivamente 28 (62,2%), 12 (26,7%) e 5 (11,1%) das mulheres com até 24 anos ( $\leq 24$ ) e em 9 (45,0%), 8 (40%) e 3 (15%) das mulheres de 25 a 30 anos. Nas mulheres  $\leq 30$  anos aos 6, 12, 18, 24 e 36 meses as probabilidades de regressão foram respectivamente de 42,0%, 63,6%, 76,1% e 84,1%. Nenhuma variável clínica foi associada com a CPR ( $P > 0.05$ ). **Conclusão:** Neste estudo as mulheres  $\leq 30$  anos

*apresentam taxas de regressão de NIC2 elevadas, especialmente aquelas  $\leq 24$  anos. A probabilidade de regressão das mulheres  $\leq 30$  anos em 24 meses foi de 76,1%. A conduta expectante deve ser adotada em mulheres jovens com NIC2, desde que o seguimento seja rigoroso.*

**Palavras-chave:** *Neoplasias do Colo do Útero, Neoplasia Intraepitelial Cervical, Papilomavírus Humano.*

## **1. Introdução:**

O câncer do colo do útero é o terceiro tumor mais prevalente e a quarta causa de morte por câncer na população feminina brasileira.<sup>1</sup> De acordo com o Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes da Silva (INCA), para o biênio (2020-2022) estimam-se 16.710 novos casos de câncer de colo de útero, no Brasil, com um risco estimado de 16,35 casos a cada 100 mil mulheres.<sup>2</sup> Quanto a distribuição das taxas de mortalidade em relação a esse tipo de câncer, nas regiões brasileiras (Centro-Oeste, Nordeste, Norte, Sudeste e Sul), constatam-se variações significativas, com taxas mais elevadas no Norte em detrimento de taxas menos expressivas nas regiões Sul e Sudeste, pois apesar da garantia universal aos cuidados de saúde no país, a heterogeneidade de níveis de desenvolvimento encontrados nessas regiões refletem uma distribuição desigual da mortalidade pelo câncer do colo do útero no território nacional.<sup>3</sup>

A causa mais comum associada ao câncer de colo de útero é a infecção persistente por tipos oncogênicos do Papilomavírus Humano (HPV).<sup>4</sup> Quanto aos mecanismos moleculares envolvidos na infecção, sabe-se que os oncogenes virais E6 e E7 de HPVs oncogênicos de alto risco (HR) são comumente superexpressos nesses cânceres. Além disso, expressão das oncoproteínas HPV E5, E6 e E7 pode causar alterações múltiplas nas vias de sinalização celular, contribuindo para a indução do câncer cervical. Nesse contexto a E6 tem a capacidade de se ligar a proteínas supressoras de tumores, como as p53 e as portadoras de domínio PDZ, inativando-as, enquanto estimula as enzimas com as P13K (fosfoinositídeo 3-quinase) e proteína quinase B (Akt). Já a oncoproteína E7 induz a degradação da proteína pRb, liberando a expressão dos genes E2F, contribuindo dessa maneira para a progressão do ciclo celular e para estimulação da via P13K / Akt.<sup>5</sup> Sendo assim, muitas alterações complexas induzidas pelo HPV nas células infectadas, podem diante da persistência, resultar em instabilidade genética geral e malignidade clonal,<sup>6</sup> levando a progressão para lesões precursoras e câncer de colo de útero. Além da persistência da infecção pelo HPV, outros fatores têm sido associados com o risco de

desenvolvimento de câncer de colo do útero nas mulheres. Dentre eles podemos citar: o tabagismo, a idade precoce de início da vida sexual, a gestação precoce, a alta paridade e o uso prolongado de contraceptivos orais.<sup>7</sup>

Quanto a sua incidência, dados sugerem que na era pré-vacinal, das mulheres sexualmente ativas, cerca de 70% seriam infectadas por esse vírus ao longo de suas vidas.<sup>8</sup> Esse quadro infeccioso pode levar a modificações substanciais no epitélio cervical, denominadas lesões intraepiteliais escamosas de baixo e alto grau (LIEBG ou LIEAG - achados citológicos) ou neoplasias intraepiteliais escamosas cervicais graus 1-3 (NIC 1-3 - achados histopatológicos); ou ainda adenocarcinoma in situ, havendo possibilidade de progressão para quadros de câncer invasor<sup>9</sup>.

Sabe-se que o tratamento das lesões precursoras é uma importante ferramenta médica para impedir sua progressão para o câncer.<sup>10</sup> Mulheres que apresentem laudos citológicos de LIEAG devem ser encaminhadas para a colposcopia, e ao serem detectadas anormalidades no exame colposcópico, é recomendada a realização de biópsia.<sup>11,12</sup> Os possíveis resultados da biópsia são: cervicite, NIC 1-3, adenocarcinoma in situ e câncer invasivo. Diante de resultado histológico de cervicite ou NIC 1, assegura-se a ausência de lesão precursora e essas pacientes devem manter o seguimento citológico recomendado. Diante do diagnóstico de câncer invasivo a mulher deve ser encaminhada para um centro de referência de câncer para estadiamento e tratamento apropriado. Caso as características colposcópicas sejam sugestivas de alterações maiores com confirmação histológica de NIC 2, NIC 3 ou adenocarcinoma in situ, recomenda-se a realização de tratamento excisional, comumente chamado de exérese da zona de transição (EZT) que pode ser do tipo 1, 2 ou 3, a depender da localização da junção escamo-colunar (JEC).<sup>11</sup>

A conduta descrita é altamente recomendada para mulheres adultas, porém ao se tratar de jovens, especialmente as adolescentes, não há um consenso sobre qual conduta seria mais adequada, devido as especificidades presentes nessa faixa etária. Segundo as Diretrizes Brasileiras para o Rastreamento do Câncer do Colo do Útero (2016), se a biópsia relevar NIC 2 é recomendado que mulheres abaixo de 25 anos sejam submetidas a conduta expectante por 24 meses, com exames de citologia e colposcopia semestrais, e se houver persistência da lesão, então elas deverão ser submetidas a tratamentos excisionais (EZT). Se a lesão regredir nos dois anos de conduta expectante, ela deverá ser mantida em seguimento citológico anual até que apresente dois exames negativos, para então retornar ao seguimento trienal recomendado.<sup>11</sup>

A opção pelo manejo expectante decorre do fato de que a história natural da NIC 2 nas mulheres jovens possui particularidades de extrema relevância para a escolha da conduta clínica adequada nessas situações. A zona de transformação é uma área marcada por constante metaplasia escamosa. Na puberdade, alterações no pH vaginal e hormonais contribuem para que esse processo ocorra de maneira mais pronunciada, oferecendo condições favoráveis para a infecção por HPV.<sup>13</sup> Esses fenômenos fisiológicos, exacerbados nesse período da vida, levam a uma prevalência mundial de HPV entre adolescentes e jovens sexualmente ativas de aproximadamente 32%,<sup>14</sup> sendo que a maioria das infecções por HPV nesse grupo tem caráter transitório.<sup>15</sup> As evidências sugerem que as taxas de regressão são maiores em mulheres jovens, mas ainda existe controvérsias sobre essa questão.

Certos estudos oferecem evidências de que as taxas de regressão de NIC 2 são maiores em mulheres mais jovens,<sup>15</sup> especialmente nas pacientes com menos de 25 anos<sup>16</sup>. Para Tainio mulheres com menos de 30 anos apresentam maiores taxas de regressão e menores taxas de progressão de CIN 2 que as faixas etárias subsequentes. Para Lee et al as mulheres mais jovens são significativamente mais propensas a sofrer regressão do NIC2. Corroborando com essas evidências, Tainio et al em sua meta-análise e revisão bibliográfica mostrou que as taxas de regressão de NIC 2 em mulheres com menos de 30 anos era de 60%, porém, quando estudos observando as taxas de regressão em mulheres com mais de 30 anos, a taxa de regressão do NIC 2 caía para 44%. Além disso, as taxas de progressão do NIC 2 para câncer em adolescentes e mulheres jovens é insignificante.<sup>17</sup>

Enquanto isso, encontramos também na literatura médica, outros estudos que não encontraram diferenças estatisticamente significativas nas taxas de regressão em associação com a faixa etária das pacientes<sup>18-20</sup>. Essa diversidade de evidências, em relação a associação entre maiores taxas de regressão do NIC2 à mulheres jovens, demonstra uma necessidade de maior fundamentação teórica em relação a questão.

Somando-se a esses fatores, encontramos o dilema de submeter mulheres bastante jovens a um risco aumentado de complicações obstétricas subsequentes ao tratamento excisional. Uma revisão sistemática apontou que há uma prevalência maior, nas mulheres submetidas a tratamentos excisionais, de complicações obstétricas como: parto pré-termo, baixo peso ao nascer e descolamento prematuro de placenta.<sup>21</sup> Dentre os principais mecanismos que explicam o aumento das taxas de complicações obstétricas no grupo em questão, pode-se apontar uma certa incompetência do colo uterino de realizar o suporte mecânico necessário para a sustentação do saco gestacional no útero, devido a estenose

cervical e redução da população de glândulas dessa região. Além disso, são apontadas alterações importantes no sistema imune inato e na microbiota vaginal, que levam o colo uterino a apresentar uma maior susceptibilidade a infecções ascendentes, influenciando de maneira substancial na prematuridade do parto.<sup>22</sup>

O conjunto dessas peculiaridades do grupo em questão, levou uma série de entidades ao redor do mundo questionarem o tratamento imediato em mulheres adolescentes e jovens portadoras de NIC 2, acreditando que a conduta conservadora seria a forma mais indicada de manejo. Esse raciocínio se fundamenta em evidências de que dentro do conjunto heterogêneo de lesões que constituem a NIC 2, há subgrupos específicos que se comportam como LIEBG.<sup>23</sup> A recomendação de manejo conservador nesses casos é baseada em conduta expectante (no período de 24 meses), com acompanhamento citológico e colposcópico em intervalos de 4 a 6 meses, até que a paciente apresente dois exames consecutivos negativos para a lesão precursora. Caso isso não ocorra o tratamento excisional é recomendado.<sup>10</sup>

Contudo, ainda existem dúvidas se a conduta conservadora seria a maneira mais segura de manejo para as mulheres jovens com NIC 2. Os estudos acerca do tema mostram taxas de regressão dessas lesões pré-cancerosas muito variáveis, sugerindo uma certa imprecisão a respeito dos dados em que se baseiam a conduta expectante. Além disso, há evidências de que para alguns tipos de HPV (como o 16 e 18) as taxas de regressão são substancialmente menores, o que poderia tornar o teste de HPV uma ferramenta para a escolha do manejo adequado nesse grupo.<sup>15</sup>

Outros fatores, também podem influenciar a história natural das lesões intraepiteliais escamosas, aumentando o risco de progressão destas lesões, dentre estes podemos destacar: tabagismo, multiparidade e o uso prolongado de anticoncepcionais orais<sup>24</sup>. Sendo assim, é importante a realização de estudos que contribuam para a verificação da segurança da conduta expectante de NIC 2 em mulheres jovens.

## **2. Metodologia**

Estudo longitudinal retrospectivo da análise dos registros médicos de pacientes com até 30 anos do Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti (CAISM), localizado na cidade de Campinas, com diagnóstico de NIC 2 e submetidas à conduta expectante, no período de 2012 a 2017. Foi realizada a análise descritiva da amostra, assim como a análise quantitativa em relação as taxas de progressão, persistência e regressão do NIC 2. Como critério de exclusão foram adotados: pacientes portadoras de

deficiências imunológicas, gestantes, pacientes com histórico de alguma neoplasia intraepitelial cervical e as que apresentaram perda de seguimento.

As pacientes foram divididas de acordo com a faixa etária (pacientes com até 24 anos e pacientes com 25 a 30 anos), para a comparação das variáveis categóricas foram utilizados os testes de Qui-Quadrado ou exato de Fischer (para valores esperados menores que 5). Já para a comparação das variáveis numéricas foi utilizado o teste de Mann-Whitney, devido a ausência de distribuição normal das variáveis. A análise da curva de sobrevida até o desfecho final foi elaborada pelo método de Kaplan-Meier. Para estudar os fatores associados com a sobrevida até a regressão/progressão foi utilizada a análise de regressão de Cox simples e múltipla. O nível de significância adotado para os testes estatísticos foi de 5%, ou seja,  $P < 0,05$ .

### **3. Aspectos éticos e legais:**

O presente estudo foi submetido e aprovado (CAAE: 93602418.4.0000.5404) pelas plataformas de pesquisa requisitadas, em observância com os princípios e normas da resolução 466 (2012) sobre pesquisa com seres humanos e a Declaração de Helsinki (2013).

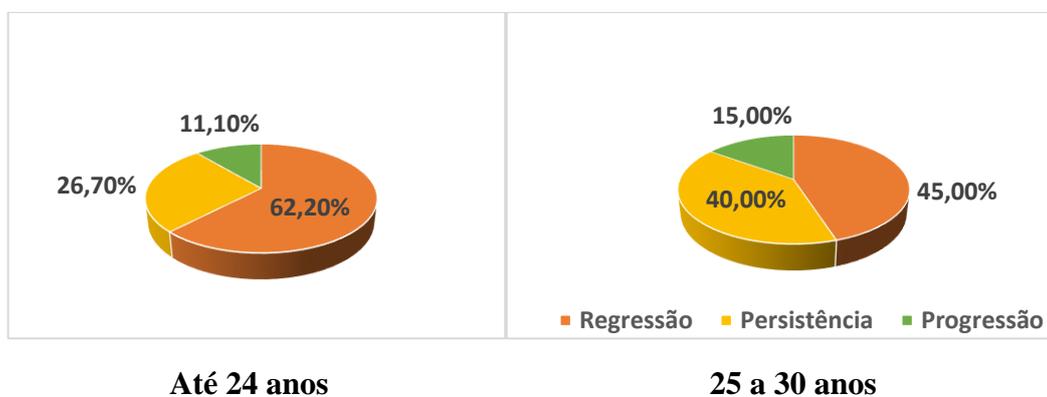
Na análise dos prontuários médicos, não foram objeto da coleta os dados que permitam a identificação individual dessas mulheres, garantindo o sigilo dessas informações. Não há desconforto, risco ou benefício das participantes em relação à pesquisa, visto que a mesma foi realizada após o período do diagnóstico e tratamento primário. Apesar de se tratar de um estudo observacional retrospectivo, sem interferência na conduta médica proposta às mulheres, e de não haver contato direto com as mesmas, foi aplicado as participantes o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo), conforme observado na Resolução 466 (2012) do CNS, para as pacientes que ainda faziam consultas de seguimento no serviço.

### **4. Resultados:**

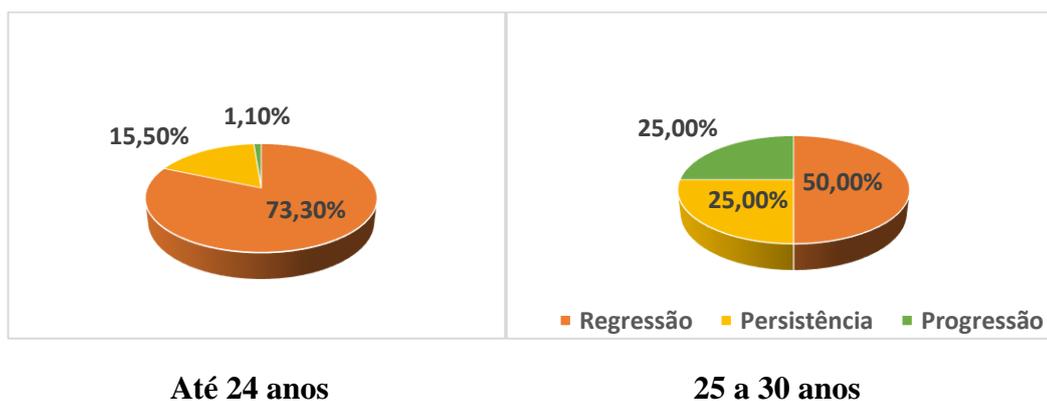
No total foram analisados 327 prontuários médicos de pacientes com até 30 anos diagnosticadas com NIC 2. Desse total, 141 mulheres foram submetidas ao tratamento excisional, 46 não se encaixavam no critério diagnóstico estabelecido pelo estudo, 8 apresentavam imunodepressão, 13 interromperam o seguimento, 16 possuíam algum antecedente de lesão intraepitelial cervical e 65 foram submetidas ao manejo conservador.

Quanto aos grupos etários encontramos a seguinte distribuição da amostra: 38,46% tinham  $\leq 19$  anos, 30,77% possuíam entre 20 a 24 anos e 30,77% possuíam  $> 25$  anos. A média de idade encontrada na amostra foi de 22,4, com DP de 4,22 e mediana de 21,89.

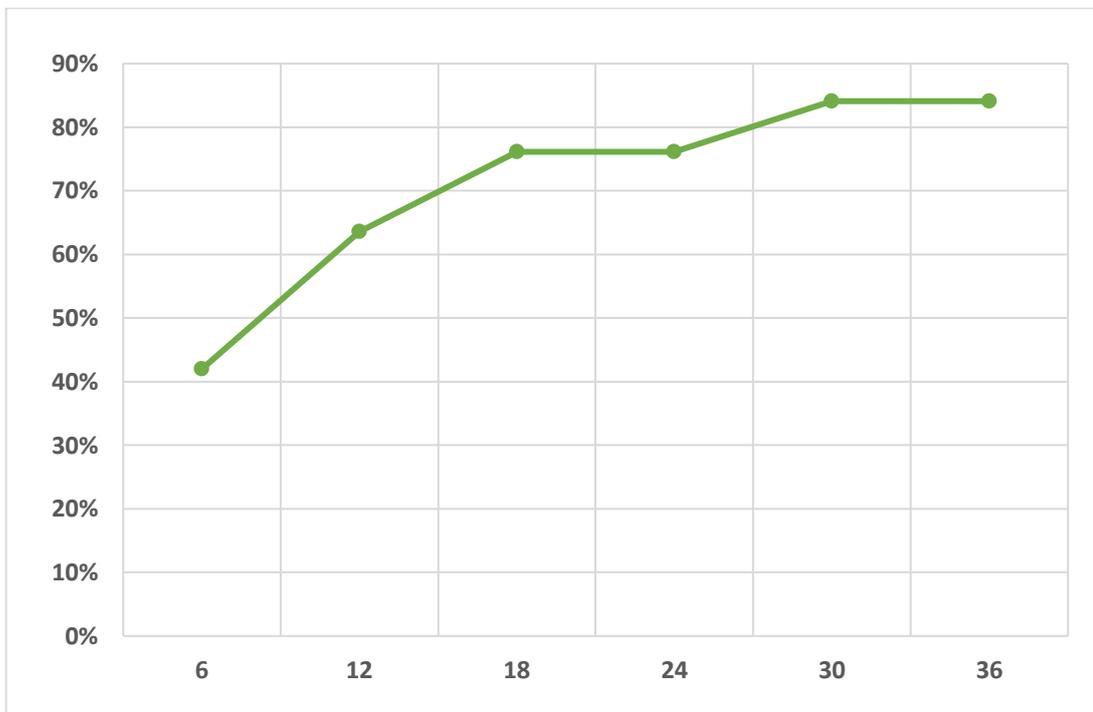
<b>Tabela 1. Análise descritiva das mulheres de até 30 anos quando foi adotada conduta expectante para NIC2</b>	
Idade (média)	22,4 anos (DP 4,2)
Idade de Início da Atividade Sexual (média)	15,7 anos (DP 2,0)
Tempo de seguimento (média)	18 meses (DP 9,9)
Tempo de Regressão (média)	7,35 meses (DP 5,4)
Paridade $\geq 1$	33,85%
Tabagistas	14,06%
Uso de Contracepção Hormonal	61,54%



**Figura 1 - Desfecho de mulheres com NIC2 nos primeiros 12 meses de seguimento após adoção da conduta expectante**



**Figura 2 – Desfecho final de mulheres com NIC2 após adoção da conduta expectante**



**Figura 3 – Curva de Probabilidade de Regressão de mulheres com até 30 anos quando foi adotada a conduta expectante para o NIC 2**

## **5. Discussão:**

As taxas de regressão de NIC 2 encontradas na amostra foram elevadas, especialmente nas mulheres com  $\leq 24$  anos. A probabilidade em 24 meses de regressão das mulheres  $\leq 30$  anos foi de 76,1%. Esses dados corroboram para a adoção da conduta expectante em mulheres jovens com NIC2, desde que o seguimento seja rigoroso.

Além disso, no grupo etário mais jovem, foi possível constatar que grande parte dos desfechos de regressão se deu no primeiro ano de seguimento. No mesmo grupo é possível observar, em concordância com a literatura sobre o tema, que a taxa de progressão dessas lesões ao final do acompanhamento é muito baixa.

No faixa etária das mulheres de 25 a 30 anos, notamos uma taxa de regressão significativa das lesões com a conduta expectante. Contudo o taxa de mulheres que apresentou persistência ou progressão da lesão foi mais significativo que o outro grupos. Isso mostra que a conduta conservadora pode ser aplicável a essas mulheres, desde que o seguimento seja rigoroso, para acompanhar possível evoluções desfavoráveis e intervir precocemente nesses casos.

Quanto as variáveis idade ao diagnóstico, idade de início da atividade sexual, paridade, tabagismo e uso de contracepção hormonal não foram associadas com a curva de progressão ( $P < 0,05$ ).

## 6. Conclusão:

Diante do exposto, concluímos que as pacientes com menos de 25 anos apresentam taxas de regressão do NIC 2 expressivas, sustentando a efetividade do manejo conservador para esses casos. Diante da casuística analisada, não encontramos associação estatisticamente significativa.

## 7. Bibliografia:

1. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Tipos de Câncer: Colo do Útero. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/tipos-de-cancer/cancer-do-colo-do-utero>>. Acesso em: 01 ago. 2020.
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Síntese de Resultados e Comentários: Câncer do Colo do útero. Disponível em: <<https://www.inca.gov.br/estimativa/sintese-de-resultados-e-comentarios>>. Acesso em: 04 ago. 2020.
3. Vale DB, Sauvaget C, Muwonge R, *et al.* Disparities in time trends of cervical cancer mortality rates in Brazil. *Cancer Causes Control*. 2016;27(7):889-896.
4. Schiffman, M., Doorbar, J., Wentzensen, N, *et al.* Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers* **2**, 16086 (2016).
5. Gupta S, Kumar P, *et al.* HPV: Molecular pathways and targets. *Curr Probl Cancer*. 2018;42(2):161-174.
6. de Sanjosé S, Brotons M, Pavón MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;47:2-13
7. Lee CH, Peng CY, Li RN, *et al.* Risk evaluation for the development of cervical intraepithelial neoplasia: development and validation of risk-scoring schemes. *Int J Cancer*. 2015.
8. Moscicki AB, Shiboski S, Broering J, *et al.* The natural history of human papillomavirus infection as measured by repeated DNA testing in adolescent and young women. *J Pediatr*. 1998;132(2):277-284.
9. Jaisamrarn U, Castellsagué X, Garland SM, *et al.* Natural history of progression of HPV infection to cervical lesion or clearance: analysis of the control arm of the

- large, randomised PATRICIA study [published correction appears in PLoS One]. 2013;8(12).
10. McCredie, M. R. et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncology*, 2008;9(5).
  11. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Diretrizes brasileiras para o rastreamento do câncer do colo do útero. Rio de Janeiro: INCA; 2016.
  12. Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol*. 2007;197(4):340-345.
  13. Piris S, Bravo V, Alvarez C, et al. Natural history of histologically moderate cervical dysplasia in adolescent and young women. *Onco Targets Ther*. 2014;7:2101-2106.
  14. de Sanjosé S, Diaz M, Castellsagué X, et al. Worldwide prevalence and genotype distribution of cervical human papillomavirus DNA in women with normal cytology: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2007;7(7):453-459.
  15. Skorstengaard M, Lynge E, Suhr J, Napolitano G. Conservative management of women with cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in Denmark: a cohort study. *BJOG*. 2020;127(6):729-736.
  16. Dempster-Rivett K, Innes CR, Simcock BJ, et al. Evaluation of guidelines for observational management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in young women. *Am J Obstet Gynecol*, 2020.
  17. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen KAO, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2018;360:k499.
  18. McAllum B, Sykes PH, Sadler L, Macnab H, Simcock BJ, Mekhail AK. Is the treatment of CIN 2 always necessary in women under 25 years old?. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205(5):478.e1-478.e4787.
  19. Discacciati, M. G. et al. Outcome of expectant management of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 in women followed for 12 months. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011, 155(2):204-8.
  20. Guedes A. C. et al. Short-term outcome of cervical intraepithelial neoplasia grade 2: considerations for management strategies and reproducibility of diagnosis. *Anticancer Research*. v. 30, 2010. 6(30): 2319-2323.

21. Kyrgiou, M. et al. Obstetric outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial lesions and early invasive disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017;11(11):CD012847.
22. Kyrgiou, M. et al Fertility and early pregnancy outcomes after conservative treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015(9):CD008478.
23. Hederlingova J, Redman CW, Zahumensky J. Conservative management of biopsy confirmed high-grade squamous intraepithelial lesions. *Bratisl Lek Listy*. 2017;118(12):732-735.
24. Bekos, C., *et al*. Influence of age on histologic outcome of cervical intraepithelial neoplasia during observational management: results from large cohort, systematic review, meta-analysis. *Sci Rep*, 2018;8(1):6383.