

Managementul displaziilor cervicale în contextul sarcinii

Management of cervical dysplasia in the context of pregnancy

A. Petca^{1,2},
C. Oprescu¹,
D. Radu¹,
R. Petca²,
A. Burnei-
Rusu^{1,2},
D. Străjean^{1,2},
M. Zvâncă^{1,2},
M. Boț^{1,2}

1. Clinica de Obstetrică
și Ginecologie,
Spitalul Universitar
de Urgență „Elias”,
București
2. UMF „Carol Davila”,
București

Autor de corespondență:
Dr. Aida Petca
e-mail: drpetca@
gmail.com

Abstract

Introduction. Intraepithelial cervical neoplasia and cervical cancer are the most common cytological diagnoses encountered in the population of pregnant patients and are a global health problem. The most important risk factor for cancer or intraepithelial cervical neoplasia (CIN) is the persistence of infection with Human Papilloma Virus, oncogenic strains. 8-12% of pregnant patients have a modified cytological examination at the beginning of pregnancy. Under these circumstances, it becomes a delicate problem to interpret a Papanicolaou exam in the population of patients at the beginning of pregnancy, as long as an algorithm of practice is not standardized. Current protocols for pregnant women with cervical dysplasia are not well defined, and are often based on data on untreated patients or on retrospective analysis in pregnant patients. **Materials and method.** We report the cases of six patients with abnormal cervical cytology at the routine exam at the onset of pregnancy. Electroresection with diathermal bile and prophylactic cervical cerclaj was performed in order to maintain the pregnancy with hemostatic, but also for curative purposes. **Results.** In 3 out of 6 patients complete healing was achieved post-large loop excision of the transformation zone and prophylactic cervical cerclaj, with sustained fertility, at 6 weeks postpartum PAP examination resulting in negative for intraepithelial or malignant lesion. In 1/6 cases the same protocol was applied, but at 16 weeks, the pregnancy interrupted its evolution and PAP cytology was with the ASC-H result at 2 weeks postabortion, requiring completion of the resection. One-sixth of the reported patients underwent diagnostic biopsy at 15 weeks of pregnancy (in situ carcinoma) with diathermal excision at 6 weeks postpartum. The sixth patient has an evolving pregnancy with a prophylactic cerclaje and electroresection with diathermal bile, with a satisfactory HP result, the edges of the resection piece free from disease. **Conclusions.** The abnormal cytological changes of the Papanicolaou exam at the beginning of pregnancy for the 6 cases were H-SIL and ASC-H with histopathological results: medium to high grade CIN. Early identification of these lesions and the approach of individualized treatments can reduce the number of radical surgical procedures and keep pregnancies up to date with live babies without restriction of intrauterine growth. **Keywords:** cervical dysplasia, intraepithelial cervical neoplasia, pregnancy, Human Papilloma Virus, H-SIL, L-SIL, ASC-H, ki-67, p-16

Rezumat

Introducere. Neoplazia cervicală intraepitelială și cancerul cervical sunt cele mai frecvente diagnostice citologice întâlnite în populația pacientelor gravide și constituie o problemă globală de sănătate. Cel mai important factor de risc al cancerului sau al neoplaziei cervicale intraepiteliale (CIN) este persistența infecției cu Human Papilloma Virus, tulpini oncogene. 8-12% dintre pacientele gravide au examen citologic modificat la începutul sarcinii. În aceste condiții, devine o problemă delicată interpretarea unui examen Papanicolaou în populația pacientelor la începutul sarcinii, câtă vreme nu este standardizat un algoritm de practică. Protocoalele actuale în cazul gravidelor cu displazie cervicală nu sunt bine definite și de cele mai multe ori sunt bazate pe date legate de paciente negravidă sau pe analizarea retrospectivă pe serii de paciente gravide. **Material și metodă.** Raportăm cazurile a șase paciente care prezintă citologie Papanicolaou anormală la examenul de rutină de la debutul sarcinii. S-a practicat electroresecție cu ansă diatermică și cerclaj profilactic al colului uterin, cu scopul de a menține sarcina, cu viză hemostatică, dar și în scop curativ. **Rezultate.** La 3 din 6 paciente s-a obținut vindecare post-electroresecție cu ansă diatermică și cerclaj profilactic al colului uterin, cu sarcinile ajunse cu succes la termen, cu fertilitatea păstrată, examenul PAP la 6 săptămâni post-partum rezultând negativ pentru leziune intraepitelială sau malignă. În 1/6 din cazuri s-a aplicat protocolul menționat; la 16 săptămâni de gestație sarcina s-a oprit în evoluție și citologia PAP a fost cu rezultatul ASC-H la 2 săptămâni post-abortum, necesitând completarea rezecției. La 1/6 dintre pacientele raportate s-a practicat biopsie diagnostică la 15 săptămâni de sarcină (carcinom in situ), cu excizia cu ansă diatermică la 6 săptămâni postpartum. Cea de-a șasea pacientă are sarcina în evoluție, cu cerclaj profilactic efectuat post-rezecție și rezultat HP cu marginile piesei de rezecție libere. **Concluzii.** Modificările citologice anormale ale examenului Papanicolaou la începutul sarcinii pentru cele 6 cazuri au fost H-SIL și ASC-H cu rezultatele histopatologice: CIN de grad mediu sau înalt. Identificarea precoce a acestor leziuni și abordarea unor tratamente individualizate pot duce la reducerea numărului de proceduri chirurgicale radicale și la menținerea sarcinilor până la termen cu feți vii, fără restricție de creștere intrauterină. **Cuvinte-cheie:** displazie cervicală, neoplazie cervicală intraepitelială, sarcină, Human Papilloma Virus, H-SIL, L-SIL, ASC-H, ki-67, p-16

Primit:
30.08.2017
Acceptat:
10.09.2017

Introducere

Neoplazia cervicală intraepitelială și cancerul cervical sunt cele mai frecvente diagnostice citologice întâlnite în populația pacientelor gravide și constituie o problemă globală de sănătate. Cel mai important factor de risc al cancerului sau a neoplaziei cervicale intraepiteliale (CIN) este persistența infecției cu Human Papilloma Virus, tulpini oncogene. 8-12% dintre pacientele gravide au un rezultat al examenului PAP modificat la începutul sarcinii⁽¹⁾. Este o problemă delicată interpretarea unui examen Papanicolau în populația pacientelor la începutul sarcinii și este greu de specificat un algoritm sau un ghid de practică. Ghidurile de practică propuse pentru managementul sarcinilor care asociază displazie cervicală nu sunt bine definite și de cele mai multe ori sunt bazate pe algoritmi de practică folosiți în populații de paciente negravidă sau pe date obținute ca urmare a unor analize retrospective pe o serie de paciente gravide⁽³⁾.

Cu toate că rata de incidență a cancerului cervical este în scădere în ultimii ani datorită programelor de screening, displazia cervicală este cel mai frecvent diagnostic de malignitate în sarcină. Ca urmare a creșterii numărului femeilor care doresc un copil mult mai târziu în viață, riscul de malignitate în sarcină crește și mai mult⁽³⁾. Cel mai eficient mod de a preveni descoperirea cancerului cervical în sarcină este, fără îndoială, efectuarea examenului Papanicolau cu regularitate, preconcepțional. Majoritatea femeilor depistate cu un examen PAP anormal nu au efectuat regulat acest test.

Cancerul cervical poate să apară la paciente tinere, la vârstă fertilă, iar depistarea precoce prin screening și tratamentul instituit la timp sunt extrem de importante în dobândirea unei cure radicale. Cu toate că neoplazia intraepitelială cervicală (CIN) nu afectează în mod direct sarcina, efectele unor metode de diagnostic și tehnicile terapeutice pot fi în detrimentul acesteia⁽⁶⁾.

Tulpinile de HPV 16 și 18, cu risc înalt, sunt întâlnite în 62% dintre cancerele cervicale și au ca țintă primară celulele bazale din epiteliul scuamos stratificat și celulele metaplazice din joncțiunea scuamocolumnară⁽⁷⁾.

Examenul Papanicolau reprezintă fundamentul screeningului pentru depistarea cancerului cervical; ADN-ul HPV este un examen care, în comparație cu PAP, este mai sensibil, mai puțin specific și are o rată mai mare de predicție negativă. Combinarea celor două teste are o sensibilitate mai ridicată și o specificitate mai scăzută⁽⁷⁾.

Prezentări de caz

Raportăm cazurile a șase paciente gravide care au prezentat citologie Papanicolau anormală la examenul de rutină de la luarea în evidență. Pentru fiecare caz în parte s-a completat diagnosticul cu tipaj Human Papilloma Virus (HPV) și examen colposcopic. Ulterior, după efectuarea screeningului pentru aneuploidii de prim trimestru, conform metodei Fetal Medical Foundation (FME), s-a practicat electrorezeecție cu ansă diatermică și cerclaj profilactic al colului uterin în Clinica de Obstetrică și Ginecologie a Spitalului

Universitar de Urgență „Elias”, București, cu scopul de a menține sarcina, cu viză hemostatică, dar și în scop diagnostic și curativ.

Cazul I - o pacientă în vârstă de 36 de ani, fumătoare, fără antecedente obstetricale, cu citologie Papanicolau H-SIL depistată la începutul sarcinii, purtătoare HPV (tulpini cu risc înalt 33 și 52) și examen colposcopic care susține diagnosticul. După obținerea rezultatului negativ pentru aneuploidii conform screeningului de trimestrul I metoda FME, la 13 săptămâni de gestație se practică electrorezeecție largă cu ansă diatermică și cerclaj profilactic și hemostatic al colului uterin. Rezultatul anatomopatologic al piesei operatorii relevă leziuni displazice de grad înalt/carcinom *in situ*, cu marginile piesei pozitive pentru celule displazice. La 16 săptămâni de gestație, sarcina s-a oprit în evoluție și citologia PAP recoltată la 2 săptămâni post-abortum a avut ca rezultat ASC-H, necesitând completarea rezeecției, cu rezultat histopatologic CIN2 și margini negative pentru celule displazice. Rezultatul obținut pentru testul de imunohistochimie a fost: Ki67 pozitiv în stratul parabazal al epiteliului scuamos și 2-3% în focarul cu epiteliu detașat; P16 pozitiv în stratul bazal; CK7 pozitiv în epiteliul glandular; CEA negativ; CK 5/6 pozitiv focal în epiteliul glandular detașat.

Cazul II - o pacientă în vârstă de 37 de ani, fără antecedente obstetricale, cu citologie Papanicolau H-SIL depistată la 7 săptămâni de sarcină, cu rezultat H-SIL, purtătoare HPV (tulpini cu risc înalt 16 și 26) și examen colposcopic care susține diagnosticul. După obținerea rezultatului negativ pentru aneuploidii conform screeningului de trimestrul I metoda FME, la 13 săptămâni de gestație se practică electrorezeecție largă cu ansă diatermică și cerclaj profilactic și hemostatic al colului uterin. Rezultatul anatomopatologic al piesei operatorii relevă leziuni displazice de grad mediu/CIN II cu marginile piesei pozitive pentru celule displazice. Se decide continuarea parcursului sarcinii și, astfel, gravida naște la termen prin operație cezariană electivă, un făt normoponderal. La 6 săptămâni post-partum, rezultatul examenului Papanicolau este NILM (negativ pentru leziune intraepitelială sau malignă).

Cazul III - o pacientă în vârstă de 25 de ani, fără antecedente obstetricale, cu citologie Papanicolau H-SIL la 8 săptămâni de gestație, purtătoare HPV (tulpina cu risc înalt 16), examen colposcopic care susține diagnosticul. La 16 săptămâni de gestație se efectuează biopsie de col uterin de la nivelul zonei de maximă transformare, cu rezultat histopatologic: CIN III/carcinom *in situ* exocervical, cu arii de microinvazie, care se completează cu examinare imunohistochimică, ce infirmă microinvazia, dar certifică prezența: 34BetaE12 pozitiv, P16 pozitiv, Ki67 pozitiv. Cazul este referit Clinicii de Obstetrică-Ginecologie a Spitalului Universitar de Urgență „Elias” la 26 de săptămâni de sarcină. Din considerente bazate pe riscul de naștere prematură în eventualitatea manevrelor la nivelul colului uterin, se solicită second opinion pentru piesele de biopsie prelevate la 16 săptămâni de gestație, care reiterează

diagnosticul CIN III/carcinom *in situ* exocervical. Se decide continuarea parcursului sarcinii și, astfel, gravida naște la termen prin operație cezariană electivă un făt normoponderal. La 6 săptămâni post-partum se practică electroexcizia cu ansă diatermică a zonei transformate tumoral. Rezultatul anatomopatologic arată CIN3, fără elemente de invazie la nivelul stromei cervicale, marginile specimenului includ focal elemente displazice. Pacienta este în urmărire postoperatorie.

Cazul IV - o pacientă în vârstă de 31 de ani, având în antecedente o naștere spontană cu 4 ani înainte, cu citologie Papanicolau H-SIL depistată la începutul sarcinii, purtătoare de HPV (tulpini cu risc înalt 16 și 33) și examen colposcopic care susține diagnosticul. După obținerea rezultatului negativ pentru aneuploidii conform screeningului de trimestrul I metoda FMF, la 13 săptămâni de gestație se practică electrorezeție largă cu ansă diatermică și cerclaj profilactic și hemostatic al colului uterin. Rezultatul anatomopatologic al piesei operatorii relevă carcinom *in situ* cu marginile piesei pozitive pentru celule displazice. Se decide continuarea parcursului sarcinii și, astfel, gravida naște la termen prin operație cezariană electivă un făt normoponderal. La 6 săptămâni post-partum rezultatul examenului Papanicolau este NILM.

Cazul V - o pacientă în vârstă de 27 de ani, fără antecedente obstetricale, cu citologie Papanicolau H-SIL depistată la 7 săptămâni de gestație, purtătoare HPV (tulpina cu risc înalt 16) și examen colposcopic care susține diagnosticul. După obținerea rezultatului negativ pentru aneuploidii conform screeningului de trimestrul I metoda FMF, la 13 săptămâni de gestație se practică biopsie țintită de col uterin. Rezultatul anatomopatologic al piesei operatorii relevă leziuni intraepiteliale scuamoase de grad scăzut și înalt (L-SIL, H-SIL-CIN2, CIN3), cu marginile piesei pozitive pentru leziune de grad înalt. Examen imunohistochimic: Ki-67 pozitiv în proporție variabilă, între 35% și 75% dintre nucleii celulelor straturilor intermediare și superficiale ale epitelului scuamos lezional; P16 pozitiv nuclear și citoplasmatic exprimat intens, difuz, cu distribuție orizontală în straturile din treimea inferioară până la întreaga grosime a epitelului lezional. La 16 săptămâni de gestație se practică conizație și cerclaj al colului uterin, cu rezultat histopatologic care relevă limitele piesei în țesut sănătos. Se decide continuarea parcursului sarcinii și, astfel, gravida naște la termen prin operație cezariană electivă un făt normoponderal. Examenul Papanicolau recoltat post-partum relevă ASC-US (celule scuamoase atipice, cu semnificație nedeterminată). Pacienta este în urmărire postoperatorie.

Cazul VI - o pacientă în vârstă de 38 de ani, fără antecedente obstetricale, cu citologie Papanicolau ASC-H depistată la începutul sarcinii, purtătoare de HPV (tulpini cu risc înalt 16 și 18) și examen colposcopic care susține diagnosticul. După obținerea rezultatului negativ pentru aneuploidii conform screeningului de trimestrul I metoda FMF, la 12 săptămâni de gestație se practică electrorezeție largă cu ansă diatermică și

cerclaj profilactic și hemostatic al colului uterin. Rezultatul anatomopatologic al piesei operatorii relevă leziuni displazice de grad mediu/CIN2 cu marginile piesei negative pentru celule displazice. Pacienta are sarcina în curs.

Rezultate

La 3 din 6 paciente s-a obținut vindecare post-electorezeție cu ansă diatermică și cerclaj profilactic al colului uterin, cu sarcinile ajunse cu succes la termen, cu fertilitatea păstrată, examenul Papanicolau la 6 săptămâni post-partum rezultând negativ pentru leziune intraepitelială sau malignă. În 1/6 din cazuri s-a aplicat protocolul menționat; la 16 săptămâni de gestație sarcina s-a oprit în evoluție și citologia PAP a fost cu rezultatul ASC-H la 2 săptămâni post-abortum, necesitând completarea rezeției. La 1/6 dintre pacientele raportate s-a practicat biopsie diagnostică la 15 săptămâni de sarcină (carcinom *in situ*), cu excizia cu ansă diatermică la 6 săptămâni post-partum. Cea de-a șasea pacientă are sarcina în evoluție, cu cerclaj profilactic efectuat post-rezeție și rezultat HP cu marginile piesei de rezeție libere.

Discuții

Cancerul cervical poate apărea la paciente tinere, la vârstă fertilă, iar depistarea precoce prin screening și tratamentul cât mai devreme instituit sunt extrem de importante, în dorința de a dobândi o cură radicală. Cu toate că neoplazia intraepitelială cervicală (CIN) nu afectează în mod direct sarcina, efectele unor metode de diagnostic și tehnicile terapeutice pot fi în detrimentul acesteia⁽⁶⁾. În cazul celor 6 paciente s-a optat pentru un tratament care să afecteze cât mai puțin sarcina și, în același timp, să ofere posibilitatea continuării sarcinii până la termen.

Grupa de vârstă cu incidența cea mai mare a leziunilor CIN în sarcină este între 25 și 35 de ani, un rezultat explicat prin riscul crescut al persistenței infecției HPV în acest interval de vârstă. Un studiu despre cancerul cervical în sarcină al Universității din California constată că 57% dintre paciente au vârste cuprinse între 30 și 40 de ani. În India, intervalul de vârstă este diferit, incidența fiind mai mare la vârste mai tinere, între 21 și 30 de ani⁽⁷⁾.

A fost observată o regresie a leziunilor cervicale în cazul nașterii prin operație cezariană în comparație cu nașterea naturală⁽⁵⁾, mecanismul acestui rezultat fiind greu de explicat. Toate cele 4 paciente cu sarcina dusă la termen au născut prin operație cezariană, la trei dintre ele obținându-se vindecarea (examenul Papanicolau post-partum negativ), în cel de-al patrulea caz se derulează urmărirea postoperatorie.

Managementul pacientelor gravide care prezintă citologie anormală depinde de gradul de anomalii citologice, de examenul colposcopic și de rezultatul histopatologic, dacă se dovedește necesară biopsia. Managementul acestor paciente este mai puțin invaziv, cu scop conservator, în comparație cu aceleași leziuni prezente la

femeile negravidă. Studiile recente arată o regresie a leziunilor CIN post-partum între 12% și 97% și o rată de persistență/progresie de 2-60%⁽⁴⁾.

Ghidurile de practică în Japonia recomandă screening la începutul sarcinii și la 6 săptămâni post-partum; cu toate acestea, rata de screening este de 37,7% față de 85% în SUA. În Statele Unite ale Americii, pe parcursul a 10 ani, dintr-un număr total de 8,8 milioane de nașteri, 11750 au rezultat a fi paciente cu rezultat Papanicolau CIN și 294 de paciente cu cancer cervical. Nu a fost demonstrată o incidență mai crescută a trombozelor, a decedului matern, a nașterilor instrumentale, a restricției de creștere intrauterină, DPPNI sau deced intrauterin în cazul acestor paciente⁽⁶⁾. Hani Al-Halal și Abbas Kezouh raportează o rată mai mare a prematurității în rândul pacientelor cu neoplazie cervicală⁽⁶⁾. În cele 4 cazuri prezentate în studiul nostru, feții au fost născuți la termen, fără semne de prematuritate.

În China este raportată o incidență de 28,8% dintre pacientele gravide care prezintă cancer cervical asociat sarcinii⁽⁸⁾.

S-a demonstrat faptul că patogeneza și evoluția cancerului cervical nu sunt influențate de sarcină (Takushi et al., 2002, Germann et al., 2005, Sternsheim et al., 2009, Zhang et al., 2015).

Imaginile colposcopice în sarcină sunt dificil de interpretat și implică un risc crescut de eroare umană, din cauza unui nivel ridicat de subiectivitate al examinatorului. Medicul ginecolog trebuie să efectueze un diagnostic complet, care de multe ori implică apariția unor complicații⁽⁹⁾. Imaginile colposcopice sunt dificil de interpretat pe parcursul sarcinii, din cauza modificărilor fiziologice apărute la nivelul cervixului (volum cervical crescut, vascularizație intensă, edem al stromei și hiperplazie glandulară). În cazul suspiciunii existenței unei leziuni microinvazive, este recomandată o biopsie excizională între săptămânile 13 și 20 de gestație. Riscul de sângerare sau avort este scăzut în această perioadă a sarcinii⁽²⁾.

Cel mai des întâlnit diagnostic citologic a fost H-SIL cu rezultate histopatologice: neoplazie intraepitelială de grad mediu și înalt.

În ultimii ani s-a descoperit testarea transcripției ARNm al genelor oncogene E6/E7 - gene cu nivel înalt de malignitate a HPV-ului, care identifică pacientele cu infecție persistentă a virusului și al căror proces de includere a ADN-ului viral în materialul genetic al celulelor epiteliale a început. Acest diagnostic este de o sensibilitate crescută și o specificitate ridicată, de aproximativ 98% în cazul populației feminine fără sarcină. Metoda de recoltare este neinvazivă și astfel nu afectează sarcina. În concluzie, efectuarea acestor teste genetice în completarea diagnosticului este necesară în vederea detectării genelor înalt oncogene și pentru identificarea grupelor de risc cu citologie anormală ASC-US și L-SIL, pentru a nu subdiagnostica o leziune cu potențial crescut malign. Testele genetice pot influența numărul de proceduri efectuate, reducând semnificativ numărul acestora la pacientele cu citologie ASC-US⁽⁹⁾.

Studiile noi includ evaluarea imunohistochimică a Ki-67 și p-16 în celulele displazice din diferite grade de leziuni CIN la pacientele gravide și negravidă, cu scopul de a identifica orice diferență în dorința de a înțelege mai bine comportamentul neoplaziilor intraepiteliale în sarcină⁽⁴⁾. Biomarkerii funcționali Ki-67, p16, p53 și citokina 13/14 și-au dovedit eficiența în predicția regresiei sau progresiei leziunilor CIN2-3. Ki-67 este o proteină non-histonă, care se găsește sub forma a două izoforme codate de către secvența ANDc localizată la nivelul cromozomului 10. Expresia ei este utilizată în identificarea fracției de creștere a populației celulare. P16 este o proteină celulară codată la nivelul cromozomului 9p21. În cancerul cervical, expresia p16 este corelată cu creșterea genelor oncogene ale HPV-ului E6/E7⁽⁴⁾. Studiul efectuat de Universitatea din Ancona demonstrează o variabilitate ridicată a expresiei acestor markeri. P16 este corelat cu o expresie crescută a genelor oncogene E5/E6 în ARNm al HPV-ului. P16 intens pozitiv este asociat cu CIN2/3 sau carcinomul invaziv⁽¹⁰⁾. Benevolo et al. identifică expresia p16 în 30% dintre leziunile CIN1, 90% în CIN2 și 100% în CIN3 și în carcinomul invaziv, iar la nivelul țesutului sănătos - 0%. P16 este considerat un marker de predicție pentru regresia leziunilor; astfel, absența expresiei markerului p16 poate exclude posibilitatea progresiei leziunii în post-partum⁽¹⁰⁾. Proteina K-67 este strict asociată cu proliferarea celulară. Este prezentă în toate fazele celulare G1, S, G2 și mitoze și absentă în G0, și poate fi folosită în evaluarea fracției de creștere într-o populație de celule. Ki-67 este asociată cu gradul de severitate al leziunilor în funcție de rata de creștere, fiind necesară în diferențierea gradelor leziunilor cervicale. Sarcina influențează expresia celulară a proteinelor implicate în reglarea ciclului celular și în procesul de carcinogeneză, mecanismul cel mai probabil fiind schimbarea statusului hormonal în timpul sarcinii. Astfel, modularea expresiei p-16 și Ki-67 poate fi atribuită creșterii nivelurilor de progesteron. Progesteronul influențează nivelul de expresie al proteazelor, factorilor de transcripție, moleculelor de adeziune, modulatorilor ale activității vasculare și reglatoarelor inflamației. Ca o concluzie: expresia p-16 și a Ki-67 sugerează un comportament biologic mai puțin agresiv al displaziei cervicale la pacientele gravide⁽⁴⁾.

Riscul progresiei leziunilor CIN2/3 în sarcină către cancer invaziv este minim, iar rata de regresie spontană post-partum este crescută, aceasta fiind între 25% și 47%. Pe baza acestor date, managementul pacientelor gravide cu orice nivel de CIN trebuie să fie conservator, dacă a fost exclus ca diagnostic cancerul cervical invaziv. La 3 din 6 paciente s-a obținut vindecare post-electroresecție cu ansă diatermică și cerclaj profilactic al colului uterin, cu sarcinile ajunse cu succes la termen, cu fertilitatea păstrată, examenul Papanicolau la 6 săptămâni post-partum rezultând negativ pentru leziune intraepitelială sau malignă, iar la cea de-a patra pacientă, pentru care s-a temporizat intervenția chirurgicală până la ieșirea din lăuzie, s-a constatat lipsa progresiei carcinomului *in situ*

diagnosticat pe piesă de biopsie țintită la 16 săptămâni de sarcină. Această constatare vine în sprijinul celor afirmate mai sus, conform cărora riscul de progresie a leziunilor displazice către cancer invaziv este minim.

Concluzii

Modificările citologice anormale ale examenului Papanicolaou la începutul sarcinii pentru cele 6 cazuri au fost H-SIL și ASC-H cu rezultatele histopatologice: CIN de grad mediu sau înalt. Identificarea precoce a acestor leziuni și abordarea unor tratamente individualizate pot duce la re-

ducerea numărului de proceduri chirurgicale radicale și la menținerea sarcinilor până la termen, cu feți fără restricție de creștere intrauterină. Studiul nostru, deși desfășurat pe o serie foarte restrânsă de paciente, vine în completarea celor afirmate mai sus, conform cărora riscul de progresie a leziunilor displazice către cancer invaziv este minim în contextul sarcinii, în condițiile unui diagnostic histopatologic cert, care să excludă prezența unor leziuni invazive. ■

Conflicte de interes: Autorii nu au raportat niciun conflict de interes.

Bibliografie

1. Wu Y M, Wang T, He Y Song F, Wang Y, Zhu L, Kong WM, Duan W and Zhang WY: Clinical management of cervical intraepithelial neoplasia in pregnant and post-partum women., Arch Gynecol Obstet, Beijing 2014.
2. Michael J. Halaska, Lukas Rob: Managing Cervical Cancer During Pregnancy, springerlink.com, Czech Republic, 2016.
3. Thomas Hecking, Alina Abranian, Christian Domrose, Tabea Engeln, Thore Thiesler, Claudia Leutner, Ulrich Gembruch, Mignon-Denise Keyver-Paik, Walther Kuhn, Kristen Kubler: Individual management of cervical cancer in pregnancy, Arch Gynecolo Obstet, springerlink.com, Germany, Jan 2016.
4. Andrea Ciavattini, Francesco Sopracordevole, Jocoopo di Giuseppe, Lorenzo Moriconi, Guendalina Lucarini, Francesca Maciole, Antonio Zizzi, Gaia Goteri: Cervical intraepithelial neoplasia in pregnancy: Interference of pregnancy status with p16 and Ki-67 protein expression, Oncology Letters. Italy April 2016.
5. Kuzuhiro Sukuri, Modoko Furuhashi, Takuya Kawamura: Comparing Papanicolaou test results obtained during pregnancy and post-partum, The Journal of Obstetrics and Gynecology Research, Japan 2017.
6. Hani Al-Halal, Abbas Kezouh, Haim A. Abenhaim: Incidence and obstetrical outcomes of cervical intraepithelial neoplasia and cervical cancer in pregnancy, A population based study on 8,8 million births, Arch Gynecol Obstet, Canada, September 2012.
7. Khanuja Esha, Ghosh U.K., Garg Parul, Tomar Geetika, Mandan Molly, Bansal Rani: A study of Cervical Intraepithelial Neoplasia in Pregancy, The Journal of Obstetrics and Gynecology of India, June 2014.
8. Xiang Zhang, Yong Gao, Yue Yang: Treatment and prognosis of cervical cancer associated with pregnancy: analysis of 20 cases from a Chinese tumor institution, Journal of Zhejiang University, China, April 2015.
9. Dominik Pruski, Blanka Malkowska, Aleksandra Paluszkiewicz, Witold Kedzia: The incidence of cervical intraepithelial neoplasia in a population of pregnant woman with an abnormal cytology, Ginecologia Polka, Jan 2017.
10. Benevolo M., Terrenatol, Mottolesse M, Marandino F, Muti P, Carosi M, Rollo F, Ronchetti L, Mariani L, Vocaturo G and Vocaturo A: Comparative evaluation of nm23 and p16 expresion as biomarkers of high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia 2(+) lesions of the uterine cervix. Histopathology 57, 2010.