

Corelații colposcopice la pacientele cu rezultate citologice LSIL - experiența de trei ani a Maternității Bucur

*Colposcopic correlations in patients with LSIL results in cervical cytology -
the 3-year experience of Bucur Maternity*

Liana Pleș^{1,2},
Anca Ricu²,
Romina-
Marina Sima^{1,2},
Anca-Daniela
Stănescu^{1,2}

1. UMF „Carol Davila”,
București, Clinica Bucur
2. Spitalul Clinic „Sf. Ioan”
București,
Maternitatea Bucur

Autor de corespondență:
Dr. Romina-Marina Sima
e-mail: romina.sima@
yahoo.es

Abstract

Introduction. International guidelines (ASCCP) recommend colposcopic examination for low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL) and specific treatment in the presence of HPV infection (Human Papilloma Virus). **Materials and method.** We realized a retrospective study in the Bucur Maternity, that involved the evaluation of the colposcopy registers from 2014 to 2016. Among patients evaluated by colposcopy we selected the patients whose initial cytological diagnosis was LSIL. **Results.** In our study we included 48 patients who accomplished the inclusion criteria. The mean age was 38.7 (22 to 46 years) with a preponderance of 25-35 year of age. The majority of the patients had the first LSIL result at a routine cytology examination, but 18.75% of them had persistent LSIL. Genotyping for HPV infection was performed in 72% of patients. 47.91% of these had HPV high-risk results. The colposcopic examination was suggestive for low grade lesion in 93.75% of cases and for high grade lesion in 6.2% (3 cases) The histopathological examination confirmed pre-neoplastic cervical lesions CIN 2 (2 cases) or CIN 3 (1 case). **Conclusions.** The majority of the patients who presented in our clinic for LSIL citologic results had HPV low risk types infection. Colposcopic results were predominantly suggestive for low-grade colposcopic lesions.

Keywords: ASCCP, HPV, colposcopy

Rezumat

Introducere. Ghidurile internaționale (ASCCP) recomandă evaluarea colposcopică pentru rezultatele citologice LSIL (low-scuamos intraepithelial lesion) și conduită specifică, în funcție de vârsta pacientei și de prezența infecției HPV (Human Papilloma Virus). **Materiale și metodă.** Am realizat un studiu retrospectiv în Maternitatea Bucur, care a presupus evaluarea registrelor de colposcopii efectuate în perioada 2014-2016. Din totalul pacientelor care au efectuat această investigație, am selectat pacientele la care diagnosticul citologic inițial a fost LSIL. **Rezultate.** În studiul nostru au fost incluse 48 de paciente care au respectat criteriile de includere. Vârsta medie a fost de 38,7 ani (între 22 și 46 de ani), cu o preponderanță a pacientelor în intervalul 25-35 de ani. Majoritatea au prezentat primul rezultat LSIL la o evaluare citologică de rutină, dar 18,75% au prezentat LSIL persistent. Genotiparea pentru tulpinile HPV a fost efectuată la 72% dintre paciente. Dintre acestea, 47,91% au avut tulpini HPV cu risc crescut. Examenul colposcopic a evidențiat aspect colposcopic sugestiv pentru leziune de grad scăzut în 93,75% din cazuri și aspect colposcopic sugestiv pentru leziune de grad înalt în 6,2% (3 cazuri). Verificarea histopatologică a confirmat leziuni cervicale preneoplazice de tip CIN 2 (două cazuri) sau CIN 3 (un caz). **Concluzii.** Pacientele prezentate în clinica noastră cu rezultate citologice de tip LSIL au avut tipaj HPV cu risc scăzut în majoritatea cazurilor. Rezultatele colposcopice au fost preponderent sugestive pentru leziuni colposcopice de grad scăzut. **Cuvinte-cheie:** ASCCP, HPV, colposcopie

Introducere

Incidența cancerului de col uterin și mortalitatea cauzată de acesta sunt influențate de eficiența programelor de screening. Cele mai multe cazuri de cancer de col uterin sunt raportate în țările în curs de dezvoltare⁽¹⁾. Citologia cervicală a devenit testul standard de screening pentru cancerul de col uterin și leziunile cervicale pre-maligne, prin introducerea testului Papanicolau (Pap) în 1941⁽²⁾. Terminologia pentru raportarea citologiei cervicale a fost standardizată de sistemul Bethesda în 1988⁽³⁾. Acest sistem a fost revizuit de mai multe ori, în 1991⁽⁴⁾, în 2001⁽⁵⁾, iar sistemul actual a fost adoptat în

2014⁽⁶⁾. Ghidurile internaționale (ASCCP) recomandă evaluarea colposcopică pentru rezultatele citologice LSIL (low-scuamos intraepithelial lesion) și conduită specifică, în funcție de vârsta pacientei și de prezența infecției cu HPV (Human Papilloma Virus)⁽⁷⁾.

Material și metodă

Obiectivul studiului retrospectiv realizat în Maternitatea Bucur pe o perioadă de trei ani, între 2014 și 2016, a fost evaluarea corelației pozitive dintre leziunile citologice de grad scăzut și aspectul colposcopic concordant al acestora, ceea ce indică o calitate satis-

Primit:
21.08.2017
Acceptat:
5.09.2017

făcătoare a evaluării frotiurilor și constituie inclusiv o modalitate de auditare a citirii acestora. Au fost incluse în studiu pacientele referite clinicii noastre pentru efectuarea colposcopiei și au fost selectate doar cele care au prezentat rezultat citologic cervico-vaginal cu modificări de tip LSIL.

Examinarea pacientelor a fost efectuată de medici cu competență colposcopică și experiență de minimum cinci ani. Tehnica examinării colposcopice a fost cea standard, incluzând examinarea nativă a colului, aplicarea de acid acetic și testul la Lugol. Echipamentul utilizat a fost un colposcop marca Olympus, dotat cu echipament de stocare a imaginilor. Anterior examinării, pacientele au fost informate despre natura, scopul și modalitatea examinării și s-a obținut un consimțământ informat. Pentru fiecare pacientă a fost întocmită o fișă de examinare, care a cuprins date pasaportale, antecedente ginecologice și obstetricale, consemnarea rezultatului citologic, dacă a fost efectuat tipajul HPV, antecedentele citologice semnificative, precum și intervențiile asupra colului uterin.

Rezultatele colposcopiei au fost consemnate detaliat în rapoartele colposcopice însoțite de diagrama colposcopică și recomandările efectuate. Pentru simplificarea prelucrării statistice, am împărțit rezultatele colposcopiei în: aspecte sugestive pentru leziuni de

grad scăzut (minor) și aspect sugestiv pentru leziuni de grad înalt (major).

Rezultate

Din totalul pacientelor referite pentru efectuarea colposcopiei au fost selectate 48 de paciente care au respectat criteriile de includere, respectiv citologie LSIL. Acestea au reprezentat 6% din totalul pacientelor investigate colposcopic. Vârsta medie a fost de 38,7 ani (cu limite între 22 și 46 de ani). Pondere majoritară a pacientelor cu citologie LSIL a fost cuprinsă în intervalul 25-35 de ani. Majoritatea au prezentat primul rezultat LSIL la o evaluare citologică de rutină, dar 18,75% au prezentat LSIL persistent. Genotiparea pentru tulpinile HPV a fost efectuată la 72% dintre paciente. Dintre acestea, 47,91% au avut tulpini HPV cu risc crescut.

Conduita clinică pentru LSIL

Ca urmare a examinării colposcopice, în 93,75% dintre cazuri leziunile au fost apreciate ca fiind de grad scăzut, iar 6,2% (3 cazuri), ca leziuni de grad înalt. La acestea din urmă a fost indicată biopsia pentru verificare histopatologică, care a confirmat leziuni cervicale preneoplazice de tip CIN2 (două cazuri) sau CIN3 (un caz) - figura 1.

Mai jos sunt ilustrate două dintre cazurile examinate și conduita terapeutică este discutată pentru fiecare caz.

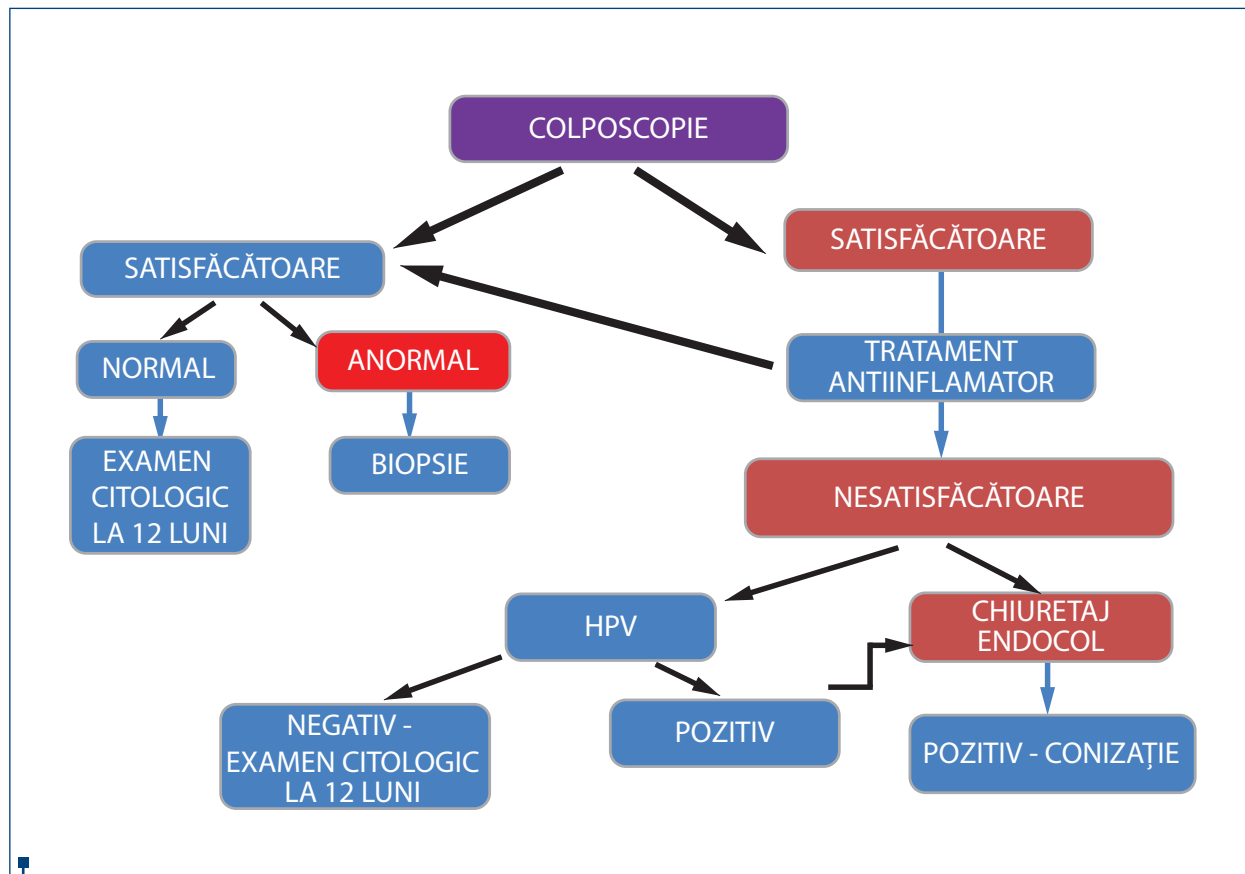


Figura 1. Conduita clinică pentru LSIL

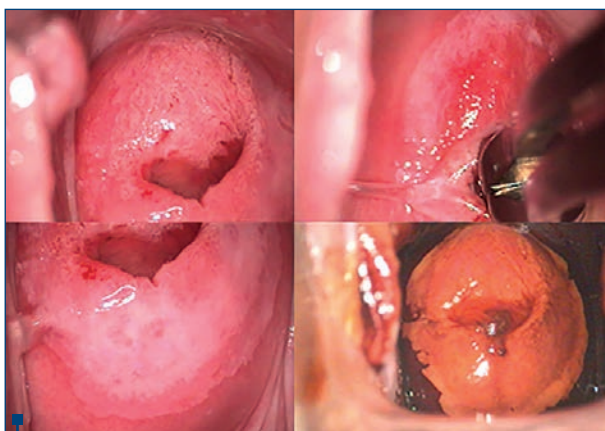


Figura 2. Aspecte colposcopice pentru cazul I (imagini 1,2,3,4)

Cazul I. Pacientă de 26 de ani, IGOP fără anomalii citologice preexistente, cu recomandare de colposcopie pentru LSIL, identificat în screening și la care HPV-HR este pozitiv.

Imaginea colposcopică redată mai jos evidențiază: joncțiunea scuamo-cilindrică vizibilă la nivelul exocervicului, zonă de transformare de tip I, epiteliu acetoalb fin circumferențial cu imagine de mozaic discret pe buza anterioară și zonă iod-negativă extinsă cu margini nete și aspect de mozaic inversat pe buza posterioară.

În acest caz am optat pentru biopsie multiplă, din cele mai semnificative zone colposcopice, deoarece neefectuarea acesteia și doar repetarea testării, ar duce la o rată a unei leziuni de tip CIN2 în 19% din cazuri. În același timp electroresecția, care ar avea și scop terapeutic, ar însemna un exces având în vedere potențialul de involuție al leziunilor care s-ar asocia cel mai frecvent cu aceste aspecte: CIN1 regresie la 5 ani în 80% și CIN2 regresie în 30-50% din cazuri). Justificarea biopsiei multiple este dată de sensibilitatea crescută prin interogarea multiplă a zonelor acetoalbe semnificative (90%). Rezultatul histopatologic al biopsiei a fost de conilom plan și zone de CIN2, ceea ce a validat atitudinea. Conform conduitei clinicii, pacienta

va fi urmărită în continuare prin coteștare la 6 luni, în caz că este negativă cito/HPV - retestare la 3 ani, iar în caz că este pozitivă - colposcopie.

Cazul II. O pacientă de 32 de ani, IG IP cu o primă anomalie citologică LSIL, HPV HR-/ + LR, se prezintă pentru colposcopie. Examinarea este redată în imaginile de mai jos. Joncțiunea scuamo-cilindrică este situată la limita orificiului cervical extern, zona de transformare de tip I, discret epiteliu acetoalb întins circumferențial, captare a iodului cu aspect de Lugol viral. Concluzia este: leziune de grad minor. În acest caz, opțiunile de conduită reprezentate de biopsie multiplă sau electroresecție sunt excluse. Pacientei i se recomandă reevaluare citologică colposcopică la 12 luni, deoarece riscul de progresie lezional este mic.

Discuții

Screeningul pentru cancerul de col uterin implică posibilitatea de a detecta leziunile precanceroase și boala în stadiu incipient, iar tratamentul acestora reduce incidența cancerului de col uterin și a mortalității determinate de această neoplazie⁽⁸⁾. Astfel, prin testul de screening citologic cervico-vaginal, testul Papanicolau (Pap), s-a raportat o scădere globală a diagnosticării cancerului de col uterin doar în stadii avansate, cu imposibilitate de tratament adecvat, și creșterea ratei de supraviețuire pe termen lung^(9,10,11). Importanța screeningului autohton este susținută de articole locale recente^(12,13).

Infecția cu tulpini de HPV cu risc înalt și persistența infecției sunt factorii determinanți ai progresiei spre cancerul de col uterin^(14,15). Majoritatea pacientelor cu factori de risc pentru cancer de col uterin prezintă și cofactori care amplifică riscul de a contracta HPV (de exemplu, debutul precoce al activității sexuale, parteneri sexuali multipli sau cu risc crescut) ori capacitatea scăzută de a autolimita infecția cu HPV (de exemplu, imunopresia)^(16,17,18).

Conform clasificării Bethesda (TBS) actualizată în 2014, leziune scuamoasă de grad scăzut (LSIL) include HPV, displazia ușoară și CIN1. Este situată pe locul al

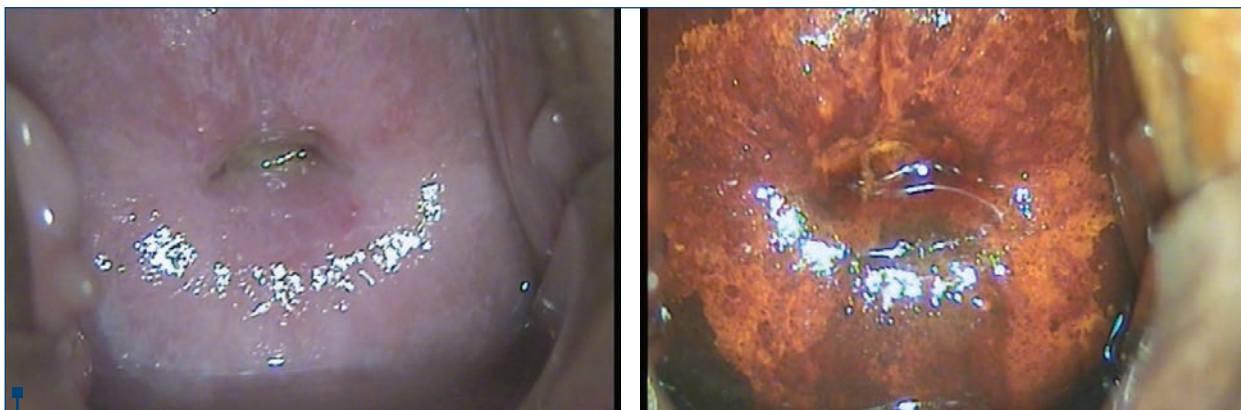


Figura 3. Aspecte colposcopice pentru cazul II (imagini 1,2)

CONDUITA ÎN CAZUL LSIL COTESTARE HPV conform ghidurilor ASCCP

- Paciente 30-64 de ani
 - LSIL cu HPV negativ → cotestare la 1 an
 - ✓ Rezultate negative → cotestare la 3 ani
 - ✓ Anomalie citologică sau HPV pozitiv → colposcopie
 - LSIL fără testare HPV sau HPV pozitiv → colposcopie și atitudine în funcție de anomaliile prezente
 - Pentru pacientele cu vârsta cuprinsă între 21 și 24 de ani → citologie la 1 an
 - ✓ două rezultate consecutive negative → screening de rutină
 - ✓ anomalii citologice → colposcopie
 - Nu se recomandă cotestarea HPV
 - ✓ riscul de cancer este neglijabil
 - ✓ incidența infecției HPV pasagere este foarte mare
 - Pentru pacientele gravide → colposcopie (poate fi amânată după 6 săptămâni post-partum)
 - ✓ leziune de grad scăzut → reevaluare post-partum
 - ✓ leziune de grad înalt → vezi ghiduri
 - Evoluția naturală a LSIL după sarcină
 - ✓ 62% normal
 - ✓ 32% LSIL persistent
 - ✓ 6% progresie spre HSIL
- Persistența și progresia au fost mai frecvente la cele care aveau anterior sarcinii o leziune scuamoasă⁽²⁰⁾.

Figura 4. Conduita în cazul LSIL

doilea ca frecvență în rezultatele citologice anormale. Pentru vârste între 30 și 64 de ani, LSIL reprezintă între 0,97% și 2,4% și are un risc redus de malignizare. CIN1 va regresa în majoritatea cazurilor⁽¹⁹⁾.

S-a constatat că, pentru categoria de vârstă 21-24 de ani cu LSIL, au fost identificate 3% leziuni de tip CIN3+, dar nu au existat cazuri de cancere, iar pentru vârste între 25 și 29 de ani au existat 5% CIN3+, de asemenea fără a fi identificate cazuri de cancere⁽²¹⁾.

În Statele Unite ale Americii, incidența în funcție de vârstă a cancerului de col uterin la femei cu vârsta cuprinsă între 15 și 19 ani este de 0,1 la 100000. Adolescente au o probabilitate mai mare de autolimitare spontană a infecției cu HPV. În timp ce prezența rezultatelor citologice de tip ASC-US și LSIL sunt în mod constant mai mari la adolescente comparativ cu femeile adulte, 90-95% dintre leziunile de grad scăzut, precum și multe dintre leziunile de grad înalt regresează spontan^(22,23,24).

În SUA, ghidurile din 2015 ale Societății de Oncologie Ginecologică (SGO) și ale Societății Americane de Colposcopie și Patologie Cervicală (ASCCP) au sugerat testarea HPV primară ca opțiune pentru femeile de

peste 25 de ani^(25,26) - figura 4. În cazul în care testarea HPV primară este utilizată ca metodă de screening, orientările ASCCP și SGO prevăd că retestarea nu ar trebui să aibă loc mai devreme de trei ani pentru un test negativ.

Orientările din 2016 ale Colegiului American de Obstetrică și Ginecologie (ACOG) sunt de acord cu ASCCP⁽²⁷⁾. ACOG susține, de asemenea, că femeile cu istoric negativ pentru modificări citologice în cazul screeningului nu ar mai trebui testate peste 65 de ani^(28,29).

Unele paciente cu citologie normală prezintă infecție persistentă cu HPV. Pot avea HPV 16/18 pozitiv sau genotipare HPV 16/18 negativă. Aceasta nu este încă o situație inclusă în Ghidul Societății Americane de Colposcopie și Patologie a Colului (ASCCP) și nu există date longitudinale privind modul de evaluare suplimentară a acestor paciente. Totuși, s-a dovedit că femeile cu infecție persistentă cu HPV prezintă un risc mai mare de neoplazie cervicală decât cele cu infecție tranzitorie⁽³⁰⁾.

Femeile care au rezultate anormale la testul Papanicolaou au nevoie de o urmărire adecvată și, eventual, de o evaluare suplimentară. Recomandările diferă în funcție

de vârsta femeii, rezultatele testului Papanicolau și dacă s-a efectuat sau nu coteștarea cu HPV⁽³¹⁾.

Concluzii

Corelația dintre aspectul citologic al LSIL și cel colposcopic este pozitivă, doar un procent redus de examinări au prezentat aspecte lezionale de grad mai înalt decât cel citologic.

Conduita în cazul citologiei LSIL diferă în funcție de vârstă. 47% dintre citologiile LSIL sunt asociate HPV+. Coteștarea la femeile tinere (21-30 de ani) nu aduce beneficii, din cauza prevalenței mari a infecțiilor HPV. Coteștarea la femeile de peste 30 de ani este utilă pentru a cunoaște statusul infecției cu HPV și a permite adaptarea conduitei. Colposcopia este placa turnantă pentru conduita adecvată. ■

Bibliografie

- Jemal A, Bray F, Center MM, et al. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
- Papanicolau GN, Traut HF. The diagnostic value of vaginal smears in carcinoma of the uterus. *Am J Obstet Gynecol* 1941; 42:193.
- The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989; 262:931.
- Broder S. From the National Institutes of Health. *JAMA* 1992; 267:1892.
- Solomon D, Davey D, Kurman R, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287:2114.
- Nayar R, Wilbur DC. The Pap test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathol* 2015; 123:271.
- Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015; 125:330.
- Taylor R, Morrell S, Mamoon H, et al. Decline in cervical cancer incidence and mortality in New South Wales in relation to control activities (Australia). *Cancer Causes Control* 2006; 17:299.
- Nobbenhuis MA, Walboomers JM, Helmerhorst TJ, et al. Relation of human papillomavirus status to cervical lesions and consequences for cervical-cancer screening: a prospective study. *Lancet* 1999; 354:20.
- Aklmunnessa K, Mori M, Khan MM, et al. Effectiveness of cervical cancer screening over cervical cancer mortality among Japanese women. *Jpn J Clin Oncol* 2006; 36:511.
- Vaccarella S, Franceschi S, Engholm G, et al. 50 years of screening in the Nordic countries: quantifying the effects on cervical cancer incidence. *Br J Cancer* 2014; 111:965.
- Munteanu O, Rădulescu L, Bodean OM, Secară DC, Cirstoiu MM. Primary screening of cervical cancer - cervicovaginal cytology vs. detection of HPV-HR strains. *Ginecologia.ro*, 2014;2(4):26-8.
- Berceanu C, Brătilă E, Cirstoiu MM, Berceanu S, Mehedintu C, Ciorța R, Gheonea LA, Bohiltea RE, Mitran M, Vlădăreanu S. Colposcopic assessment and management of the HPV infection in pregnancy. *Ginecologia.ro*, 2016;4(14):6-12.
- Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999; 189:12.
- Committee on Practice Bulletins - Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e111.
- Klumb EM, Araújo ML Jr, Jesus GR, et al. Is higher prevalence of cervical intraepithelial neoplasia in women with lupus due to immunosuppression? *J Clin Rheumatol* 2010; 16:153.
- Kjaer SK, van den Brule AJ, Paull G, et al. Type specific persistence of high risk human papillomavirus (HPV) as indicator of high grade cervical squamous intraepithelial lesions in young women: population based prospective follow up study. *BMJ* 2002; 325:572.
- Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, et al. Type-specific persistence of human papillomavirus DNA before the development of invasive cervical cancer. *N Engl J Med* 1999; 341:1633.
- Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014: "The reports of my demise have been greatly exaggerated (after a quotation from Mark Twain)". *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19:175.
- Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *Cancer* 2004; 102:228.
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap coteștating into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S28.
- http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012/ (Acces April 04, 2016).
- Mount SL, Papillo JL. A study of 10,296 pediatric and adolescent Papanicolaou smear diagnoses in northern New England. *Pediatrics* 1999; 103:539.
- Szarewski A, Sasieni P. Cervical screening in adolescents - at least do no harm. *Lancet* 2004; 364:1642.
- Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *Obstet Gynecol* 2015; 125:330.
- Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance. *J Low Genit Tract Dis* 2015; 19:91.
- Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 168: Cervical Cancer Screening and Prevention. *Obstet Gynecol* 2016; 128:e111.
- Feldman S. Human papillomavirus testing for primary cervical cancer screening: is it time to abandon Papanicolaou testing? *JAMA Intern Med* 2014; 174:1539.
- Perkins RB, Stier EA. Should U.S. women be screened for cervical cancer with pap tests, HPV tests, or both? *Ann Intern Med* 2014; 161:295.
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE, et al. Five-year risks of CIN 3+ and cervical cancer among women who test Pap-negative but are HPV-positive. *J Low Genit Tract Dis* 2013; 17:S56.
- Feldman S, Goodman A, Peipert JF. Screening for cervical cancer. *Uptodate*, Jan 2017. This topic last updated: Aug 30, 2016.