

Leziunile CIN de grad înalt în sarcină și post-partum: o asociere rară. Noutăți în abordare

Călina Maier^{1,2},
Maria
Comănescu^{1,2},
Anca Potecă¹,
Radu
Vlădăreanu^{2,3},
Elvira Brătilă^{1,2}

1. Spitalul Clinic
de Obstetrică și Ginecologie
„Prof. Dr. Panait Sîrbu”,
București

2. Universitatea de Medicină
și Farmacie „Carol Davila”
București

3. Spitalul Universitar
de Urgență „Elias”, București

Autor de corespondență:
Dr. Călina Maier
E-mail: calinamailer@yahoo.com

Abstract

Objectives. The purpose of this paper is to reassess the outcome of women diagnosed during pregnancy with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN 2/3) who benefited from a cervical excisional procedure in order to avoid the progression of the lesions towards invasive cervical cancer. We will also review the latest data from literature regarding the well-known complications of this type of treatment. **Materials and methods.** We will discuss the results of recent studies which question the present recommendations regarding CIN 2/3 management in early gestation and also the prognostic variables of cervical cancer diagnosed shortly after birth. We will report two clinical cases from our recent experience on this topic: the case of a 33-year-old patient in which the cervical cytology result at pregnancy admission was HSIL and, respectively, the case of a 30-year-old patient in which the diagnosis of invasive cervical cancer was established at six months after birth. **Results.** The rate of spontaneous regression of CIN 2/3 appears to be lower than previously thought (especially in patients over 25 years old) and the rate of progression to cervical cancer varies between 2.7% and 9.7%. In addition, patients diagnosed with invasive cervical cancer in the postpartum period have worse survival rates than those diagnosed during pregnancy and are at higher risk of recurrent disease (particularly if they delivered vaginally). **Conclusions.** The delay in early diagnosis of a cervical lesion which is potentially curable can lead to invasive neoplasia, for which the therapeutic management is more complex.

Keywords: CIN 2/3, pregnancy, LEEP, cervical cancer

Rezumat

Obiective. Scopul acestei lucrări este de a reevalua oportunitatea terapiei leziunilor CIN 2/3 diagnosticate în cursul sarcinii, pentru a evita progresia acestora spre cancer cervical invaziv, reconsiderând cu ajutorul celor mai recente date din literatură clasicele complicații pe care le comportă procedurile cervicale excizionale practicate în această perioadă. **Materiale și metodă.** Vom prezenta rezultatele recent publicate ale studiilor care ridică întrebarea dacă recomandările actuale ale ghidurilor internaționale privind o atitudine expectativă asupra leziunilor CIN2/3 depistate în primul trimestru de sarcină ar putea fi modificate. De asemenea, sunt prezentați și factorii de prognostic ai cancerelor cervicale diagnosticate în post-partum. Vom aduce în discuție două cazuri din practica noastră clinică: cazul unei paciente de 33 de ani la care rezultatul citologiei cervicale la luarea în evidență a sarcinii a fost HSIL și, respectiv, cazul unei paciente în vârstă de 30 de ani la care s-a stabilit diagnosticul de cancer cervical invaziv la 6 luni după naștere. **Rezultate.** Provocarea terapeutică pe care se presupune astăzi că o reprezintă diagnosticul și managementul CIN 2/3 în sarcină merită supusă dezbaterii; rata de regresie spontană a acestor leziuni se pare că nu este în realitate atât de scăzută (mai ales la pacientele cu vârsta de peste 25 de ani), iar rata de progresie spre carcinom variază între 2,7% și 9,7%. În plus, pacientele diagnosticate cu cancer cervical invaziv post-partum au prognostic nefavorabil comparativ cu cele depistate în cursul sarcinii, cu o rată mai ridicată de recurență (în special corelată cu nașterea pe cale vaginală). **Concluzii.** Întârzierea în diagnosticul precoce în sarcină a unei leziuni cervicale care este potențial curabilă poate conduce către boală neoplazică invazivă, a cărei abordare terapeutică ulterioară este mult mai complexă.

Cuvinte-cheie: CIN 2/3, sarcină, electrozecție, cancer cervical

Submission date:
26.02.2018
Acceptance date:
10.03.2018

High-grade CIN in pregnancy and post-partum period: a rare clinical association. New approaches

Suggested citation for this article: Maier C, Comănescu M, Potecă A, Vlădăreanu R, Brătilă E.

High-grade CIN in pregnancy and post-partum period: a rare clinical association. New approaches. Ginecologia.ro. 2018;19(1):30-35.

Introducere

Frecvența diagnosticului de cancer stabilit în cursul sarcinii a înregistrat o creștere în ultimii 50 de ani, ajungând în prezent la o rată de 1 din 1000 de sarcini⁽¹⁾; unii autori motivează acest model de evoluție prin creșterea vârstei la momentul primei sarcini la a treia sau a patra

decadă de viață⁽²⁾. Cancerul de col uterin reprezintă una dintre cele mai prevalente forme de neoplazii genitale depistate în cursul sarcinii (aproximativ 3% din totalul cancerelor cervicale)⁽³⁾. Leziunile precursorare neoplazice (CIN) pot fi depistate cu ajutorul screeningului citologic cervical și/sau al testării statusului infecției genitale cu

HPV, urmate de examenul histologic al pieselor de biopsie, beneficiind de management corespunzător care să permită întreruperea secvenței neoplazice^(4,5). Într-un studiu bazat pe 8,8 milioane de nașteri, ratele de incidență raportate în sarcină ale CIN și cancerului cervical au fost de 130 și, respectiv, 3,3 la 100.000 de nașteri⁽⁶⁾.

Datele actuale din literatură

Este unanim acceptat faptul că leziunile CIN 2/3 beneficiază în afara sarcinii de tratament excizional (ERAD) prompt; perioada exactă de progresie a acestora spre carcinom invaziv este necunoscută, întrucât tratamentul trebuie instituit cât mai rapid, singurul studiu observațional asupra istoriei naturale a CIN 3 indicând un risc cumulativ de cancer de 31,3% la 30 de ani⁽⁷⁾.

În mod clasic, în timpul sarcinii, atitudinea asupra leziunilor cervicale este conservatoare, astfel că atât ghidurile din Europa, cât și cele din SUA recomandă doar un protocol de monitorizare, cu abținerea de la tratamente invazive, singura excepție fiind suspiciunea de neoplasm invaziv^(8,9). Aceste concluzii au provenit din observațiile conform cărora terapia excizională se asociază cu rate importante de morbiditate în cursul sarcinii (hemoragie severă, avort, naștere prematură, mortalitate perinatală, excizie incompletă), dar și din existența unui risc neglijabil de progresie lezională asociat unei probabilități ridicate de regresie spontană⁽¹⁰⁾. Astfel, un studiu de cohortă retrospectiv, efectuat pe 1.079 de paciente care au beneficiat de examinare colposcopică în timpul sarcinii pentru anomalii citologice, a evidențiat o rată ridicată de regresie în post-partum (61%), susținând utilitatea biopsiei cervicale doar în cazurile de suspiciune a cancerului invaziv⁽¹¹⁾.

O mare parte din studiile care raportau rate ridicate de complicații obstetricale se bazează pe utilizarea conizației chirurgicale efectuate în toate cele trei trimestre de sarcină⁽¹⁰⁾. În plus, studii mai recente au raportat prezența carcinomului microinvaziv în post-partum la 4 din 30 de paciente (13,3%) diagnosticate cu CIN 2/3 în primul trimestru de sarcină și o rată de persistență de 70%⁽¹²⁾; de asemenea, rate similare au mai fost raportate: de 10,4%⁽¹³⁾, respectiv 80% rată de persistență și 8% de leziuni progresive în post-partum⁽¹⁴⁾. Analizând mai departe, noțiunea larg răspândită că regresia leziunilor de grad înalt în sarcină este ridicată este discutabilă, întrucât aceasta variază între 27,4% și 34,2%, pe când rata de progresie este de 2,7-9,7%⁽¹⁾. Riscul de persistență/progresie lezională în perioada post-partum este semnificativ statistic, corelat cu vârsta de peste 25 de ani, rezultatul citologic HSIL și prezența infecției cu HPV⁽¹⁵⁾.

Prima consultație prenatală poate constitui un moment favorabil pentru screeningul citologic al cancerului de col uterin, pornind de la raționamentul că șansa de a depista precoce o leziune este mult mai ridicată; totuși, un număr semnificativ de paciente sunt diagnosticate cu cancer invaziv în post-partum (sugerând probabil existența unui carcinom ocult care nu a fost corect diagnosticat în timpul sarcinii). Acest aspect este deosebit de important deoarece ratele de supraviețuire sunt mai scăzute comparativ cu cele ale pacientelor diagnosticate

în timpul sarcinii; un studiu a observat un prognostic mai prost inclusiv la cazurile depistate în trimestrul al treilea față de primele două trimestre de sarcină⁽¹⁷⁾. De asemenea, calea de naștere devine o preocupare esențială la această categorie de paciente, luând în calcul faptul că nașterea pe cale vaginală se asociază cu un risc ridicat de infecție, hemoragie, diseminare a celulelor neoplazice din cauza dilatației cervicale, recurențe la nivelul plăgilor de epiziotomie^(16,17,18,19). Astfel, recomandarea de naștere prin operație cezariană electivă la pacientele diagnosticate cu cancer cervical în timpul sarcinii și care nu optează pentru terminarea sarcinii reprezintă o opțiune rezonabilă⁽²⁰⁾.

Caracteristicile clinice ale pacientelor diagnosticate cu cancer invaziv în perioada post-partum ne arată că 40,7% au avut un rezultat normal al examinării PAP, mai mult de jumătate dintre ele (55,5%) au prezentat simptome persistente în post-partum (sângerare vaginală), iar timpul mediu de la naștere și până la stabilirea diagnosticului a fost de peste 8 săptămâni la 51% dintre acestea. Cel mai important factor de recurență a bolii după tratament a fost nașterea pe cale vaginală (RR=6,91), urmat de stadiul avansat de boală (RR=4,66)⁽¹⁶⁾.

Pornind de la aceste considerente, s-a ridicat întrebarea dacă într-adevăr riscurile de a diagnostica și trata precoce în timpul sarcinii (în primul trimestru) o leziune cervicală de grad înalt printr-o procedură excizională depășesc considerabil beneficiile derivate din aceasta. În acest sens, un studiu recent a urmărit ratele de complicații apărute după practicarea ERAD în primele 15 săptămâni de sarcină în rândul pacientelor gravide diagnosticate cu CIN 2/3 în urma biopsiei cervicale. Rezultatele au raportat că pentru 4,6% din paciente diagnosticul histologic final a fost de cancer invaziv; nu a fost niciun caz de sângerare postoperatorie severă, 91,9% dintre femeile au născut la termen, 5,4% la 34-36 de săptămâni, iar rata de avort spontan a fost de 2,7%. Înălțimea medie a piesei de rezeecție a fost 0,92 cm⁽¹⁰⁾. Un alt studiu efectuat pe un lot mai redus de paciente a evidențiat o rată de 12,9% de cancer invaziv la pacientele care au beneficiat de ERAD în primul trimestru, fără a se asocia cu complicații notabile⁽²¹⁾.

Raportări de caz

Primul caz pe care îl prezentăm este al unei paciente în vârstă de 33 de ani care s-a prezentat în clinica noastră la prima vizită prenatală la vârsta gestațională de 19 săptămâni. Din investigațiile efectuate în sarcină menționăm un rezultat anormal al citologiei cervicale în mediu lichid (HSIL), pacienta nebeneficiind de screening eficient al cancerului de col uterin până în momentul respectiv. Din antecedentele personale patologice reținem prezența infecției cronice cu VHB, pentru care pacienta a efectuat investigații și monitorizare de specialitate sub supravegherea medicului specialist de boli infecțioase.

Conform recomandărilor actuale ASCCP⁽⁹⁾, după semnarea fișelor de consimțământ informat, pacienta a beneficiat de examinare colposcopică imediată, care a evidențiat prezența unei leziuni cu aspect de grad înalt (indice colposcopic Reid=6), motiv pentru care s-a decis practicarea biopsiei ghidate colposcopic. Rezultatul histopatologic al

pieselor de biopsie a relevat prezența de atipii citologice și mitoze dispuse în treimea din grosimea epiteliului și o arie cu un abundent infiltrat inflamator, diagnosticul fiind CIN 1 (figura 1). Pentru o precizie mai bună a aspectului histologic s-au efectuat colorațiile imunohistochimice caracteristice, care au evidențiat pozitivitatea Ki67 în straturile inferioare ale epiteliului scuamos și în infiltratul inflamator, CK5/6 pozitiv în epiteliul scuamos, AE1-AE3 pozitiv la nivelul epiteliului scuamos și glandular (fără a fi pozitiv în zona de exulcerație sau în stromă) și PAS pozitiv în epiteliul

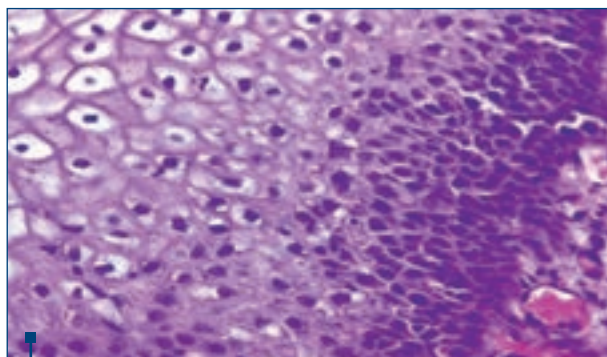


Figura 1. Fragment de exocol cu acantoză și atipii citologice și mitoze dispuse în treimea din grosimea epitelială. Aspect histologic CIN 1. Colorație H&E

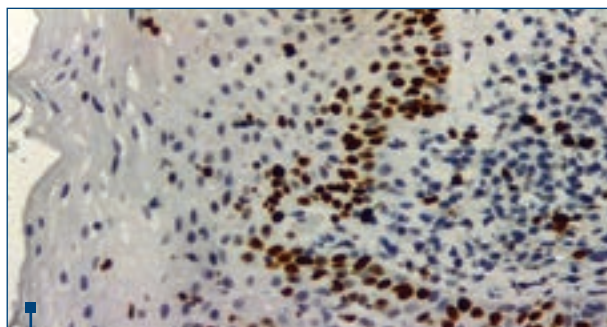


Figura 2. Imunomarcaj Ki 67 pozitiv în straturile inferioare, imunomarcaj Ki 67 pozitiv în straturile inferioare

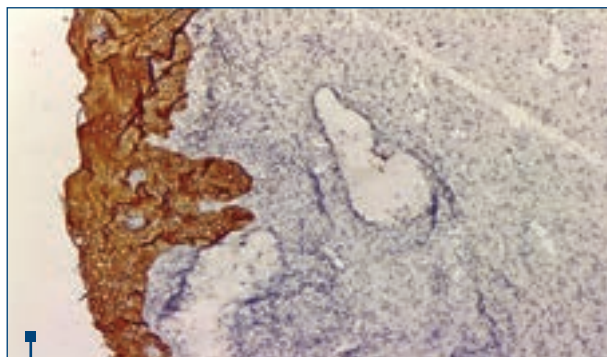


Figura 3. Aceeași piesă, colorație imunohistochimică CK 5/6, pozitiv în epiteliul scuamos

glandular (figurile 2 și 3). Astfel, rezultatul final al testelor IHC a indicat o leziune focală intraepitelială scuamoasă de grad scăzut, asociată cu un important proces inflamator granulomatos (țesut de granulație).

În acest context, după o consiliere adecvată, pacienta a beneficiat de monitorizare uzuală în cursul sarcinii. Conform indicației medicului de boli infecțioase (și raportat la datele disponibile în literatură)⁽²²⁾, calea de naștere a fost prin operație cezariană electivă, la 39 de săptămâni de gestație, cu membrane intacte, prognosticul obstetrical și evoluția postoperatorie ale pacientei fiind favorabile, fără complicații. Examinarea la 6 săptămâni post-partum a inclus reevaluare colposcopică, aceasta fiind satisfăcătoare și evidențiind din nou un aspect lezional (ICR=6). Pacienta a optat pentru efectuarea unei proceduri excizionale cervicale (ERAD) al cărei rezultat histologic a fost CIN 2 (prezența epiteliului scuamos acantozic cu atipii citonucleare în treimea superioară și focal în cele două treimi inferioare, margini de rezecție negative). În prezent, pacienta se află în continuare în programul de follow-up, urmând a se efectua un examen citologic cervical la 6 luni de la intervenție, cu management în funcție de rezultat; în cazul unui rezultat \geq ASCUS se va indica examinare colposcopică cu chiuretaj endocervical sau revenire la screeningul de rutină în cazul a două rezultate consecutiv negative.

Cel de-al doilea caz este al unei paciente în vârstă de 30 de ani, care s-a prezentat la consultul post-partum întârziat, la 6 luni (din motive personale, în ciuda recomandărilor primite din partea medicului curant), acuzând sângerare postcoitală semnificativă cantitativ. Pacienta a fost dispensarizată corespunzător în timpul sarcinii, nașterea fiind prin operație cezariană și evoluând fără complicații pe perioada spitalizării. De asemenea, menționăm că rezultatul citologic cervical efectuat anterior confirmării sarcinii a fost în limite normale. Pacienta prezintă antecedente heredo-colaterale ne semnificative.

Examinarea clinică ginecologică a evidențiat prezența colului uterin transformat tumoral, cu aspect macroscopic ulcerat-necrotic, friabil, sângerând la atingere, fără invazia parametrelor. Biopsia cervicală a relevat un aspect histopatologic sugestiv pentru carcinom scuamos keratinizant de col uterin. În urma algoritmului de investigații clinico-paraclinice specifice neoplasmului de col uterin, s-a stabilit stadiul clinic FIGO IB2 și s-a decis, după informarea și obținerea în prealabil a consimțământului pacientei, tratarea chirurgical radical. Astfel, s-a practicat histerectomie totală radicală cu limfadenectomie pelviană bilaterală pe cale clasică. Rezultatul histologic al pieselor de rezecție a fost pT1B2pN1MxG1; la nivelul unui singur limfoganglion au fost detectate microscopic, capsular și subcapsular, grupuri de celule epiteliale cu aspect suspect, motiv pentru care s-a indicat efectuarea testelor IHC. Acestea din urmă au evidențiat diagnosticul de metastază limfoganglionară.

În urma consultului oncologic de specialitate, pacienta a urmat radio-chimioterapie adjuvantă, care a fost bine tolerată, fără efecte secundare notabile. În prezent, pacienta se află în continuare în programul de monitorizare oncologică, rezultatele examinării clinice locale și generale și ale investigațiilor paraclinice (IRM

Medabon*

Mifepriston 200 mg comprimate
Misoprostol 4 x 0.2 mg comprimate vaginale

mifepriston

misoprostol

Combinăția sigură, inovatoare în întreruperea medicamentoasă a sarcinii.^{1,2}

- ✓ **Medabon conține dozele și formele de prezentare recomandate de ghidul OMS ce au demonstrat eficacitate superioară în studii clinice.**

Sursa: Safe abortion - technical and policy guidance for health systems – 2nd ed., ISBN 978 92 4 154843 4 Ghidul OMS 2006;

- ✓ **Medabon reprezintă metoda sigură, cu eficacitate de 95% în întreruperea de sarcină cu evitarea riscurilor chirurgicale.**

Sursa: Rezumatul caracteristicilor produsului.

Acest medicament se eliberează pe bază de prescripție medicală.
Acest material este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății.
Pentru informații suplimentare vă punem la dispoziție RCP-ul produsului.

1. Rezumatul caracteristicilor produsului; 2. Prețuri. ms.ro/c201501.

 **Terapia**
a SUN PHARMA company

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI Medabon Pachet combinat de Mifepriston 200 mg comprimate și Misoprostol 4 x 0,2 mg comprimate vaginale. **COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ** Un pachet de Medabon conține un comprimat de mifepriston și patru comprimate vaginale de misoprostol. Fiecare comprimat de mifepriston conține mifepriston 200 mg.

Fiecare comprimat vaginal de misoprostol conține misoprostol 0,2 mg. **FORMA FARMACEUTICĂ**

Comprimat de mifepriston: comprimat rotund, biconvex, de culoare galben deschis, marcat cu „S” pe o față și neted pe cealaltă față. Diametru: 11,0 mm. Comprimat vaginal de misoprostol: comprimat vaginal de formă rectangulară, de culoare albă sau aproape albă, marcat pe o față cu câte un pătrat de o parte și de alta liniei mediane și neted pe cealaltă față. **DATE**

CLINICE Medabon poate fi prescris și administrat doar în conformitate cu legile și regulamentele naționale din fiecare țară.

Indicații terapeutice Medabon este indicat pentru întreruperea medicamentoasă unei sarcini intrauterine în evoluție, până în a 63-a zi de amenoree. **Doze și mod de administrare** Se administrează 200 mg de mifepriston (un comprimat) într-o singură doză orală, urmată, 36 până la 48 de ore mai târziu, de administrarea a 800 micrograme de misoprostol (respectiv, 4 comprimate vaginale a 0,2 mg fiecare) pe cale vaginală într-o singură doză. Dacă pacienta prezintă vărsături la scurt timp după administrarea mifepristonului, aceasta trebuie să informeze medicul. Comprimatele vaginale de misoprostol pot fi administrate de către un cadru medical (se plasează câte două comprimate pe fiecare parte a colului uterin în fornixul vaginal) sau de către pacientă însăși. Pacienta trebuie instruită să se spele foarte bine pe mâini înainte de introducerea comprimatelor vaginale de misoprostol cât mai adânc în vagin și să rămână în decubit dorsal timp de cel puțin 30 de minute.

Contraindicații sarcină neconfirmată prin examen ginecologic, ecografie sau analize biologice; sarcină după a 63-a zi de amenoree ;sarcină extrauterină confirmată sau suspectată ;alergie cunoscută la prostaglandine în antecedente; astm bronșic sever necontrolat prin tratament; porfirie ereditară ; insuficiență suprarenală cronică; hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare** În absența unor studii specifice, se recomandă precauție atunci când se are în vedere utilizarea Medabon la paciente cu insuficiență renală, insuficiență hepatică, malnutriție. Pacientelor cu proteze valvulare cardiace sau care au avut în antecedente un episod de endocardită infecțioasă trebuie să li se administreze antibioterapie profilactică adecvată. Această metodă necesită participarea activă a pacientei, care trebuie informată asupra cerințelor metodei: necesitatea de a utiliza cele două medicamente pe rând, respectiv să utilizeze mai întâi mifepriston, urmat de misoprostol, administrat după 36-48 de ore, necesitatea unei vizite de urmărire în decurs de 14-21 de zile de la administrarea mifepristonului, pentru a verifica dacă s-a finalizat avortul, posibilitatea de eșec al metodei, ceea ce poate necesita întreruperea sarcinii printr-o metodă chirurgicală. Pacienta trebuie informată asupra apariției sângerărilor vaginale prelungite (în medie, de aproximativ 13 zile de la administrarea mifepristonului până la trei săptămâni la unele femei. Pacienta trebuie informată că nu trebuie să călătorească la mare distanță de centrul care prescrie tratamentul, atât timp cât nu a fost confirmată expulzia completă. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile având în vedere administrarea în doză unică. Având în vedere metabolizarea mifepristonului de către izoenzima CYP3A4, este posibil ca ketoconazolul, itraconazolul, eritromicina și sucul de grepfrut să inhibe metabolizarea acestuia (crescând concentrațiile plasmatice de mifepriston). De asemenea, rifampicina, dexametazona, sunătoarea și anumite anticonvulsivante (fenitoină, fenobarbital, carbamazepină) pot induce metabolizarea mifepristonului (scăzând concentrațiile plasmatice de mifepriston). **Fertilitatea, sarcina și alăptarea** La om, datele sunt prea limitate pentru a putea stabili dacă mifepristonul este un teratogen uman.. În prezent, nu există date clinice relevante care să sugereze posibila apariție a malformațiilor după utilizarea vaginală a misoprostolului în timpul sarcinii. Utilizarea Medabon trebuie evitată în timpul alăptării. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje** Mifepriston și misoprostol pot cauza amețeli, ceea ce poate avea un efect asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. **Reacții adverse**

Tulburări gastro-intestinale Frecvente: Crampe, ușoare sau moderate. Greăță, vărsături, diaree (aceste reacții gastro-intestinale sunt asociate cu utilizarea misoprostolului). **Tulburări ale aparatului genital și sânului** Foarte frecvente: Conracții sau crampe uterine (până la 70-80%) în orele următoare administrării de misoprostol. Frecvente: Hemoragiile abundente apar în până la 5% din cazuri și pot necesita chiuretaj hemostatic și transfuzie de sânge în până la 1,8% din cazuri. **Supradozaj** În cazul ingerării masive accidentale, pot apare semne de insuficiență suprarenală. Semnele de intoxicație acută pot necesita tratament specializat, incluzând administrarea de dexametazonă. **PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE Lista excipienților** Comprimat de mifepriston: dioxid de siliciu coloidal anhidru, amidon de porumb, celuloză microcristalină (E460), povidonă K30, stearat de magneziu (E470b). Comprimat vaginal de misoprostol: hipromeloză (E464), celuloză microcristalină (E460), amidon glicolat de sodiu de tip A, ulei de ricin hidrogenat. **Incompatibilități** Nu este cazul. **Perioada de valabilitate** 21 luni.. **DEȚINĂTORUL**

AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V. Polarisavenue 87 2132 JH Hoofddorp, Olanda **NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ** 5071/2012/01 **DATA PRIMEI AUTORIZĂRI** Octombrie 2012. **DATA REVIZUIRII TEXTULUI** Mai 2014.

cu substanță de contrast, scintigrafie osoasă, markeri tumorali, consult cardiologic) fiind în limite normale.

Discuții și concluzii

Riscul de a diagnostica un carcinom invaziv la pacientele cu rezultat citologic HSIL variază între 5,4% și 7,1%^(23,24), astfel că managementul actual recomandat de ghiduri este de examinare colposcopică sau protocolul „see and treat” (terapie excizională primară). Totuși, în cazul pacientelor gravide, colposcopia este recomandată *per primam* cu biopsia leziunilor suspecte și reevaluare citologică și colposcopică la 6 săptămâni post-partum dacă CIN 2/3 nu au fost depistate; dacă leziunile invazive au fost excluse, repetarea colposcopiei în timpul sarcinii nu este necesară⁽⁹⁾. Acesta este protocolul pe care l-am utilizat în primul caz clinic prezentat; cu toate că, dacă diagnosticul histologic al piesei de biopsie efectuate în timpul sarcinii ar fi fost CIN 2/3 și având în vedere vârsta pacientei (de peste 25 de ani), riscul de progresie spre cancer invaziv (raportat în literatură ca fiind între 2,5% și 22%)^(25,26) ar fi adus în discuție oportunitatea unei proceduri de electroexcizie cervicală. Totuși, rezultatele favorabile ale acesteia sunt prezentate în studiile clinice pentru sarcini în primul trimestru⁽²⁷⁾, iar în cazul nostru pacienta având 19 săptămâni de gestație, această opțiune devine cel puțin discutabilă.

De asemenea, se insistă astăzi în literatură asupra faptului că diagnosticul cât mai precoce al leziunilor cervicale de grad înalt și microinvazive în timpul sarcinii este crucial pentru a nu transforma o leziune potențial curabilă într-una care, progresând pe parcursul gestației, să fie depistată într-un stadiu avansat care să impună un tratament radical⁽¹⁰⁾. Pentru că până la 43-46,4% dintre pacientele cu un rezultat citologic cervical anormal sau CIN 2/3 în sarcină pot să nu

mai revină la control după naștere^(11,12), sunt autori care recomandă efectuarea ERAD în timpul primului trimestru la femeile cu vârste de peste 25 de ani⁽²¹⁾. Particularitatea celui de-al doilea caz prezentat constă în faptul că rezultatul citologiei cervicale a fost normal, motiv pentru care nu s-a considerat necesară repetarea acesteia la luarea în evidență a sarcinii (singurul aspect discutabil fiind faptul că examinarea a fost făcută prin tehnica citologiei convenționale, și nu în mediu lichid); aceasta este superpozabilă studiului lui Sood⁽¹⁶⁾ în care majoritatea pacientelor diagnosticate cu cancer cervical în post-partum au avut un rezultat PAP normal (11 din 27 de paciente). În plus, în acest studiu, între momentul nașterii și cel al stabilirii diagnosticului, la 14 din 27 de paciente (51,8%) au trecut mai mult de 8 săptămâni, iar factorul care a dus la diagnostic a fost persistența simptomatologiei în post-partum (55,5% din cazuri). Totuși, în cazul prezentat, un factor major de eroare în interpretarea stadiului de boală, a eventualului beneficiu al căii de naștere și stabilirii diagnosticului raportat la intervalul temporal față de naștere provine din întâziera prezentării pacientei la controlul de specialitate, din motive personale.

Concluzionând, pe baza datelor actuale din literatură, poate intra în discuție reevaluarea indicațiilor și contraindicațiilor terapiei leziunilor CIN2/3 în timpul primului trimestru de sarcină la pacientele cu vârste mai mari de 25 de ani, luând în calcul riscurile nu atât de ridicate pe cât se considera anterior, dar mai ales beneficiile semnificative asupra prevenției depistării ulterioare a leziunilor neoplazice invazive avansate, care obligă la adoptarea unei conduite terapeutice mult mai complexe. ■

Conflict of interests: The authors declare no conflict of interests.

Bibliografie

- Morice P, Uzan C, Gouy S, Verstraegen C, Haie-Meder C. Gynecological cancers in pregnancy. *Lancet*. 2012;379:558-69.
- Salani R, Billingsley CC, Crafton SM. Cancer and pregnancy: an overview for obstetricians and gynecologists. *Am J Obstet Gynecol*. 2014;211:7-14.
- Nguyen C, Montz FJ, Bristow RE. Management of stage I cervical cancer in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2000;55:633-43.
- Origoni M, Salvatore S, Perino A, et al. Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in pregnancy: the state of the art. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18:851-60.
- McIntyre-Seltman K, Lesnock JL. Cervical cancer screening in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008;35:645-58.
- Al-Halal H, Kezouh A, Abenheim HA. 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*. 2013;287:245-50.
- McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2008;9(5):425-34.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol*. 2008;112:1419-44.
- Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:51-27.
- Siegler E, Lavie O, Amnon A, et al. Should the risk of invasive cancer in pregnancy and safety of loop electrosurgical excision procedure during the first 15 weeks change our practice? *J Low Genit Tract Dis*. 2017;21:299-303.
- Fader A, Alward EK, Niederhauser A, et al. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203:113.e1-6.
- Coppolillo EF, DE Ruda Vega HM, Brizuela J, et al. High-grade cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and post-partum findings. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92(3):293-7.
- Kaplan KJ, Dainty LA, Dolinsky B, et al. Prognosis and recurrence risk for patients with cervical squamous intraepithelial lesions during pregnancy. *Cancer*. 2004;102:228-32.
- Coppola A, Soroksy J, Casper R, Anderson B, Buller RE. The clinical course of cervical carcinoma in situ diagnosed during pregnancy. *Gynecol Oncol*. 1997;67(2):162-5.
- Cubo-Abert M, Centeno-Mediavilla C, Franco-Zabala P, et al. Risk factors for progression or persistence of squamous intraepithelial lesions diagnosed during pregnancy. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16:34-8.
- Sood AK, Sorosky JL, Mayr N, et al. Cervical cancer diagnosed shortly after pregnancy: prognostic variables and delivery routes. *Obstet Gynecol*. 2000;95:832-8.
- Jones WB, Shingleton HM, Russell A, et al. Cervical carcinoma and pregnancy. A national patterns of care study of the American College of Surgeons. *Cancer*. 1996;77:1479-88.
- Goldman NA, Goldberg GL. Late recurrence of squamous cell cervical cancer in an episiotomy site after vaginal delivery. *Obstet Gynecol*. 2003;101:1127-9.
- Baloglu A, Uysal D, Aslan N, et al. Advanced stage of cervical carcinoma undiagnosed during antenatal period in term pregnancy and concomitant metastasis on episiotomy scar during delivery: a case report and review of the literature. *Int J Gynecol Cancer*. 2007;17:1155-9.
- Bigelow CA, Horowitz NS, Goodman A, et al. Management and outcome of cervical cancer diagnosed in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216:276.e1-6.
- Siegler E, Amit A, Lavie O, et al. Cervical intraepithelial neoplasia 2,3 in pregnancy: time to consider loop cone excision in the first trimester of pregnancy? *J Low Genit Tract Dis*. 2014;18:162-8.
- Mitran M, Velicu O, Ciobanu R, Diaconu I, Bratila E. Management of pregnancy in women with chronic hepatitis B- literature review and the experience of "Prof. Dr. Panait Sirbu" Clinical Hospital of Obstetrics and Gynecology, Bucharest. *Ginecologia.ro*. 2017;5(18):32-4.
- Katki HA, Schiffman M, Castle PE. Five-year risks of CIN3+ and cervical cancer among women with HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17:550-5.
- Karrberg C, Brannstrom M, Strander B, et al. Colposcopically directed cervical biopsy during pregnancy: minor surgical and obstetrical complications and high rates of persistence and regression. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2013;92:692-9.
- Robova H, Rob L, Pluta M, et al. Squamous intraepithelial lesion - microinvasive carcinoma of the cervix during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2005;26:611-4.
- Ackermann S, Gehrsitz C, Mehlhorn G, et al. Management and course of histologically verified cervical carcinoma in situ during pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2006;85:1134-7.
- Petca A, Oprescu C, Radu D, Petca R, Burnei-Russu A, Străjean D, Zvâncă M, Bot M. Management of cervical dysplasia in the context of pregnancy. *Ginecologia.ro*. 2017;5(17):14-8.