

# Supravegherea optimă a pacientelor tratate pentru leziuni preneoplazice severe ale colului uterin

*Long time follow-up in patients treated for high grade cervical intraepithelial lesion*

**Corina Grigoriu**

Departamentul de Obstetrică și Ginecologie, Spitalul Universitar de Urgență București UMF „Carol Davila” București

Correspondență: Dr. Corina Grigoriu e-mail: corigri@gmail.com

## Abstract

The mainstays of treatment of high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN) are excision or ablation of the transformation zone of the cervix, conization, or hysterectomy. Non-excisional procedures are not recommended. The most important issues are the severity of the lesion and the patient's obstetrical future. After excision of a high grade intraepithelial cervical lesion (HSIL, according to WHO 2014 classification) follow-up comprises co-testing at 6 and 12 months after the procedure. If both co-tests are negative, co-testing should be repeated in three years. If co-testing is again negative, the patient may resume routine screening. If there is abnormal cytology or a positive HPV test during follow-up, colposcopy with endocervical sampling should be performed. If HSIL is identified at the margins of an excisional procedure or post-procedure endocervical curettage (ECC), cytology and ECC at four to six months is preferred, but either repeat excision or hysterectomy may be performed. Immuno-histologic testing is recommended (p16INK4a si Ki67). HPV testing at 6 and 12 months post procedure is highly sensitive (90%), leading to identifying of persistent or recurrent disease. Women who have a history of HSIL or adenocarcinoma in situ and who have been appropriately treated or had spontaneous regression of cervical neoplasia should be routinely screened for at least 20-25 years following diagnosis.

**Keywords:** high grade cervical intraepithelial lesion, post-therapeutical follow-up

## Rezumat

Principiile tratamentului leziunilor preneoplazice severe ale colului uterin sunt excizia sau ablația zonei de transformare, conizația sau histerectomia. Tratamentele nechirurgicale nu sunt recomandate. Firul conducător în aplicarea algoritmului diagnostic-terapeutic și de supraveghere a pacientelor îl reprezintă severitatea afecțiunii și viitorul obstetrical al pacientei. Pacientele cu modificări preneoplazice severe (actualul HSIL histopatologic conform OMS 2014) vor fi urmărite astfel după excizie sau ablație: co-testare HPV și citologică la 6 și 12 luni postterapeutic. Dacă ambele teste sunt negative, se poate relua screening-ul de rutină, de lungă durată. Dacă oricare dintre cele două teste este pozitiv (citologie anormală sau HPV HR pozitiv), se recomandă efectuarea colposcopiei și a explorării endocolului. Pe măsură ce testele imunohistochimice citologice vor fi mai ușor disponibile, identificarea p16INK4a și Ki67 vor reprezenta o modalitate eficientă în supraveghere. Pacientele cu margini pozitive pe specimenul excizat sau în endocol trebuie să fie consiliate individual privind opțiunea de a fi supravegheate sau tratate (riscuri vs beneficii). Se ține cont de preferința pacientei, precum și de perspectivele reproductivă ale pacientei. Un capitol aparte îl constituie leziunile preneoplazice sau neoplazice glandulare oculte. Testarea HPV la 6 și 12 luni postterapeutic are o sensibilitate crescută (90%) în a identifica leziuni displazice persistente sau recurente, fiind mult mai sensibilă decât citologia (70%). Riscul unui cancer invaziv este mai mare la pacientele tratate pentru leziuni preneoplazice severe comparativ cu populația generală de femei. Nu trebuie să uităm că acest risc persistă pentru 20-25 de ani, motiv pentru care supravegherea îndelungată trebuie corect înțeleasă și aplicată.

**Cuvinte-cheie:** leziuni intraepiteliale cervicale de grad înalt, supraveghere postterapeutică

Neoplaziile intraepiteliale cervicale reprezintă leziuni preneoplazice ale epiteliului scuamos exocervical, întâlnite cu o frecvență crescută la femeile de vârstă reproductivă. Aceste leziuni pot avea caracter autolimitat, vindecându-se spontan, sau pot avea caracter evolutiv, spre cancer de col uterin.

Factorul esențial în apariția și dezvoltarea leziunilor cervicale este reprezentat de virusul papiloma uman (Human Papilloma Virus HPV). Infecția HPV este extrem de frecventă la populația tânără activă sexual. Cele mai multe infecții sunt tranzitorii, fără consecințe

semnificative. Elementul-cheie al progresiunii leziunilor cervicale spre cancer de col uterin este infecția persistentă cu o tulpină HPV cu risc crescut. Odată produsă infecția, există mecanisme imunologice prin care organismul gazdei o poate nega pe parcursul a câteva luni. Acele organisme care nu o nega vor fi la risc pentru dezvoltarea leziunilor preneoplazice și a cancerului de col uterin. Mecanismul prin care virusul poate persista pare a fi inducerea unei „toleranțe” imunologice (infectarea celulelor din stratul bazal al epiteliului cervical, exprimarea foarte limitată

a proteinelor virale, suprimarea sintezei proteinelor proinflamatorii care activează limfocitele T citotoxice).

Sunt descriși factori favorizanți ai infecției persistente cu virus HPV: debutul precoce al vieții sexuale (prin expunerea epitelului cervical insuficient maturat), folosirea îndelungată a contraceptivelor orale (o zonă de transformare mai largă), marea multiparitate, condițiile socio-economice precare (scăderea factorilor de apărare), fumatul (afectarea imunității la nivelul mucoaselor, inclusiv a epitelului cervical) etc.

După confirmarea diagnosticului de neoplazie cervicală intraepitelială (prin examen citologic, testare și genotipare a virusului HPV, teste imunohistochimice și bineînțeles examen colposcopic), trebuie adoptată o conduită terapeutică. Scopul clinicianului este de a preveni progresiunea leziunii spre cancer invaziv, evitând pe cât posibil excesele terapeutice. Se vor prefera metodele excizionale celor ablativă (vaporizare LASER, crioterapie), deoarece oferă posibilitatea unui diagnostic histopatologic de acuratețe.

Principiile generale de conduită pot fi sintetizate astfel: la pacientele la care se conturează o leziune de grad scăzut, în prezența unui HPV cu risc crescut, mai ales dacă infecția și/sau leziunea este persistentă, se preferă o excizie a zonei de transformare (ERAD). La pacientele cu o leziune de grad crescut, în funcție de extensia leziunii spre canalul endocervical, se practică o metodă excizională de tip ERAD sau conizație, cu explorarea canalului endocervical atunci când este cazul. Posibilitățile tehnice actuale, prin care se pot aplica testele imunohistochimice în diagnosticul citologic, sunt de real ajutor în luarea deciziei corecte. Histerectomia nu prezintă prima alegere în tratamentul CIN, cu excepția pacientelor cu leziune de grad crescut ce nu își mai doresc copii sau la care, din cauza unor intervenții anterioare, colul vicios cicatrizat ar face dificilă conizația, precum și la pacientele care nu ar putea fi urmărite corect pe termen lung. Reamintim că în cazurile în care există suspiciunea unei leziuni cu potențial invaziv, se va practica o conizație diagnostică. După obținerea diagnosticului histopatologic pe piesa excizată, există posibilitatea de a crește acuratețea diagnosticului prin metodele imunohistochimice (determinarea markerilor p16 și Ki 67 în special în marginile fragmentului excizat pentru leziunile de tip scuamos). O problemă importantă de apreciere a corectitudinii metodei excizionale folosite, dar și în supravegherea ulterioară a pacientelor o constituie carcinomul scuamos ocult, precum și leziunile glandulare oculte. Aceste leziuni pot „scăpa” diagnosticului citologic și colposcopiei, fiind situate în profunzimea canalului endocervical, sau pot fi multifocale.

Conform noii nomenclaturi recomandate de Organizația Mondială a Sănătății (OMS) în 2014, leziunile intraepiteliale, numite în trecut neoplazii intraepiteliale, sunt clasificate astfel:

■ Leziuni intraepiteliale de grad scăzut - LSIL (co-respunzător fostului CIN1)

■ Leziuni intraepiteliale de grad crescut - HSIL (co-respunzător fostelor CIN 2 și CIN 3).

## Algoritmul de supraveghere a pacientelor tratate pentru leziuni intraepiteliale cervicale

Recomandările forurilor internaționale de specialitate (ASCCP, IFCCP, ACS, ECS, ACOG etc.) sunt actualizate la nivelul anului 2013 și țin cont de rezultatul histopatologic obținut, dar și de subtipul infecției HPV.

### I. LSIL după excizie, la paciente HPV 16, 18 pozitive sau HPV cu risc crescut persistent

La aceste paciente, se recomandă co-testarea (citologie și HPV) la 12 luni:

1. Dacă testul HPV se negativează, supravegherea se continuă prin retestare la trei ani, astfel:

- Citologia și HPV negativ, se reintră în screening-ul de rutină.
- Dacă citologia este ASC (sau mai mult) sau HPV se pozitivează, se recomandă colposcopie.

2. Dacă citologic rezultatul este reprezentat de ASC (sau mai mult) sau HPV este pozitiv, se recomandă colposcopie.

Dacă la colposcopia recomandată nu se observă leziune sau se observă o leziune de grad major, conduita se va adapta conform ghidurilor existente. Dacă se observă o leziune de grad minor, dar aceasta persistă pentru mai mult de 24 de luni, ea va fi supravegheată în continuare sau - preferabil - va fi tratată printr-o procedură excizională.

### II. LSIL după excizie, precedată de un rezultat citologic de tip ASC-H sau HSIL

Se recomandă următoarele variante de conduită:

- Cotestare (citologie și HPV) la 12 și la 24 de luni:
  - HPV negativ și citologie negativă la ambele vizite - se reintră în screening de rutină.
  - HPV pozitiv (16, 18 mai ales) sau citologie anormală, cu excepția HSIL - se recomandă colposcopie.
  - Citologie HSIL - se recomandă procedura excizională adecvată.
- Recitirea rezultatelor citologice și histopatologice (second opinion).

### III. Femei tinere (21-24 de ani), cu LSIL pe piesă de excizie

1. Dacă a fost precedat de o citologie ASCUS sau LSIL, se repetă citologia la 12 luni:

- Mai puțin decât ASC - se repetă citologia la 12 luni; dacă devine negativă, se reintră în supravegherea de rutină, dacă este pozitivă (ASC sau mai mult), se recomandă colposcopie.
- Citologie ASC sau mai mult - se recomandă colposcopie.

2. Dacă a fost precedat de o citologie ASC-H sau HSIL, se recomandă supraveghere combinată cito-colposcopică.

### IV. HSIL pe piesă excizată

1. Excizie în țesut sănătos - cotestare la 12 și 24 de luni (dacă ambele rezultate se mențin negative, se poate reintra în screening-ul de rutină; dacă vreuna dintre testări este pozitivă, se recomandă colposcopie și explorarea endocolului). Studii recente observaționale su-

gerează că testarea HPV la 6 și 12 luni post-intervenție este metoda cea mai sensibilă pentru diagnosticarea leziunilor persistente sau recurente.

2. Dacă se constată HSIL în periferia piesei (limita de excizie în leziune), sunt posibile trei atitudini:

- a. Reevaluare citologică și explorare endocol la 4-6 luni sau
- b. Procedură excizională (ERAD mai larg sau conizație) cu curetaj endocol sau
- c. Histerectomie dacă nu este posibilă tehnic completarea exciziei.

## **V. Paciente cu adenocarcinom *in situ* după ERAD sau conizație**

Atitudinea recomandată este efectuarea histerectomiei, dar se poate opta și pentru o conduită conservatoare (din rațiuni obstetricale). Dacă leziunea a fost ridicată în totalitate, supravegherea prin cotestare va fi pe termen lung. Dacă s-a identificat leziune în periferia țesutului excizat sau pe curetajul de canal endocervical:

- a. Se recomandă o re-excizie (ERAD lărgit sau conizație)
- b. Reevaluare prin co-testare, colposcopie și curetaj de endocol la 4-6 luni.

O categorie specială o constituie pacientele la care în urma unui ERAD nu se obține diagnosticul de leziune intraepitelială, cu toate că preoperator suspiciunea pentru leziune era ridicată. Este posibil ca leziunea să nu fi fost îndepărtată și, din acest motiv, pacientele vor fi urmărite la intervale scurte de timp, complex, ca și cum marginea exciziei ar fi fost în plină leziune (co-testare și colposcopie).

Se consideră că tratamentele excizionale pentru leziunile preneoplazice de grad înalt reduc riscul de cancer invaziv cu 95% în primii opt ani post-intervenție. Cele mai multe eșecuri terapeutice se înregistrează în primii doi ani, dar recurențele pot să apară și la distanță (20-25 de ani). Riscul de dezvoltare a unui cancer invaziv cervical la aceste paciente este mai mare decât cel al

populației generale (56 la 100.000 de femei, comparativ cu 5,6 la 100.000 de femei). Rata de recurență sau de persistență a unei leziuni intraepiteliale preneoplazice tratate este de 5-17%. Această rată pare a fi influențată de următorii factori: dimensiunea extinsă a leziunii inițiale, interesarea glandelor endocervicale, excizia în leziune, curetaj endocervical pozitiv, persistența infecției HPV cu risc crecut (și în special 16 și 18).

Supravegherea pentru pacientele cu leziuni de grad înalt trebuie extinsă pe perioade lungi, de 20-25 de ani, ținând cont de dinamica infecției virale, fără limite de vârstă a pacientei. Chiar dacă pacienta nu a fost în îngrijirea noastră atunci când a fost diagnosticată și tratată pentru leziune cervicală, vom face efortul ca din anamneză și din documente medicale să obținem o informație cât mai corectă. De asemenea, nu trebuie să uităm posibilitatea leziunilor multifocale, inclusiv la nivelul vaginului, pe care trebuie să le diagnosticăm cât mai corect și cât mai precoce.

Dezvoltarea actuală în domeniul vaccinării anti-HPV are, la rândul ei, un loc important în managementul pacientelor tratate pentru leziuni cervicale intraepiteliale, iar recomandările actualizate în acest sens sunt așteptate cu mult interes. ■

## **Bibliografie**

1. ACOG Practice Bulletin Nr 131: Screening for cervical cancer, 2012.
2. Kang Wd, Choi HS, Kim, SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after LEEP procedure effective in preventing recurrence in patients with high grade CIN? Gynecol Oncol, 2013.
3. 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.
4. Martin-Hirsch PP, Paraskevaidis E, Bryant A et al. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2013.
5. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema, D et al Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of CIN population based cohort study, BMJ, 2012.
6. Saslow D, Solomon D, et al - ACS, ASCCP - Screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Cancer J Clin, 2012.