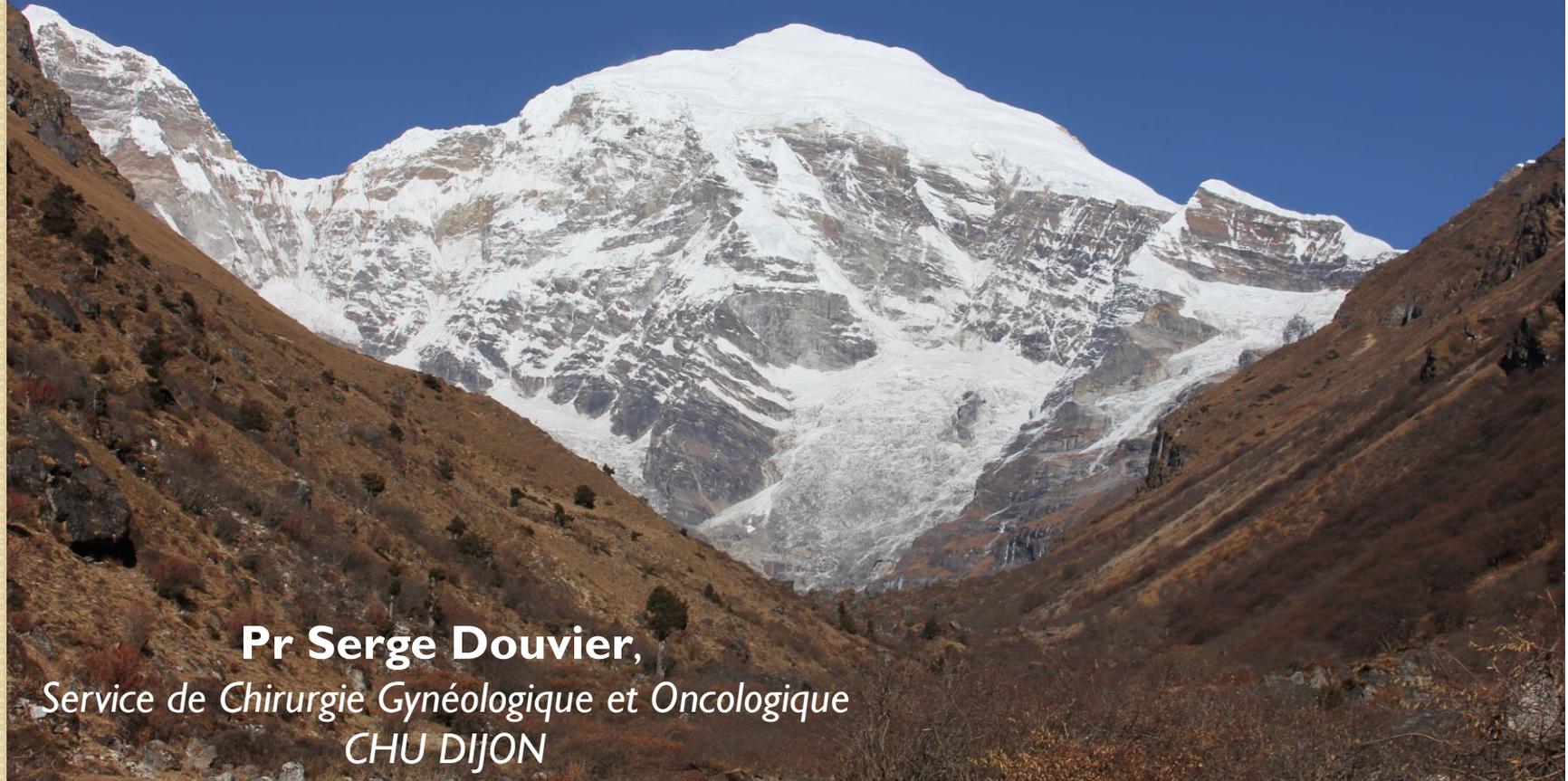


Prise en charge d'un frottis ASC-US

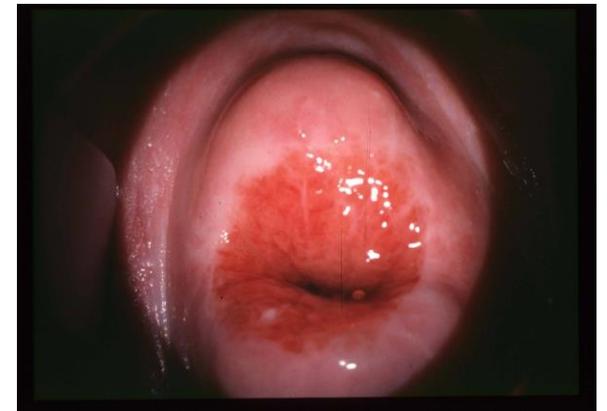
Journées Jean Cohen,
Paris 6-7 novembre 2015



Pr Serge Douvier,
Service de Chirurgie Gynécologique et Oncologique
CHU DIJON



FROTTIS = DEPISTAGE



Le dépistage?

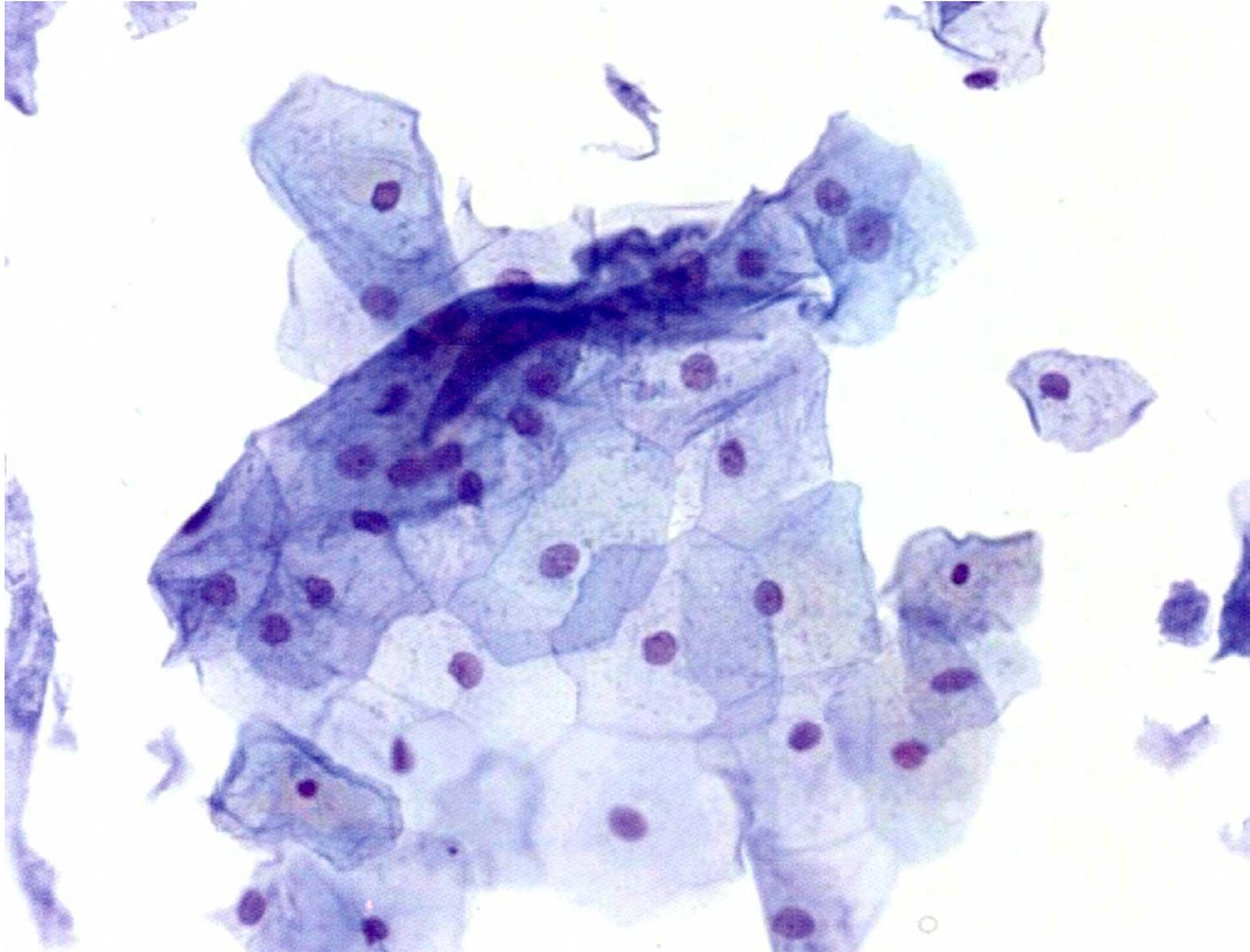
Prélèvement cytologique

- **Objectif:**

Dépister les lésions cancéreuses
précocement (*stade infra clinique*)

Dépister les lésions pré cancéreuses
susceptibles de donner un cancer
(CIN2+)

Classification des anomalies au frottis cervical



Bethesda 2001

- **Type d' échantillon**
- **Qualité du prélèvement**
- **Modification cellulaires bénignes (NIL/M)**
 - Infections
 - Réactionnelles
- **Anomalies cellules épithéliales**
 - **ASC (US ou H)**
 - LBG (*LSIL*)
 - LHG (*HSIL*)
 - Suspicion d' invasion
 - Carcinomes épidermoïdes

- Cellules glandulaires atypiques, NOS
- AGC en faveur d' une néoplasie
- Adénocarcinome in situ
- Adénocarcinomes invasifs

Alarme, *mais ne dit pas ce que c'est*



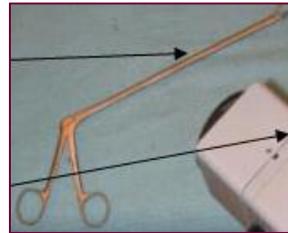
DIAGNOSTIC

Je regarde,

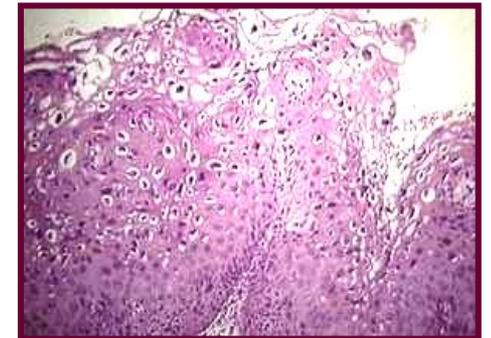
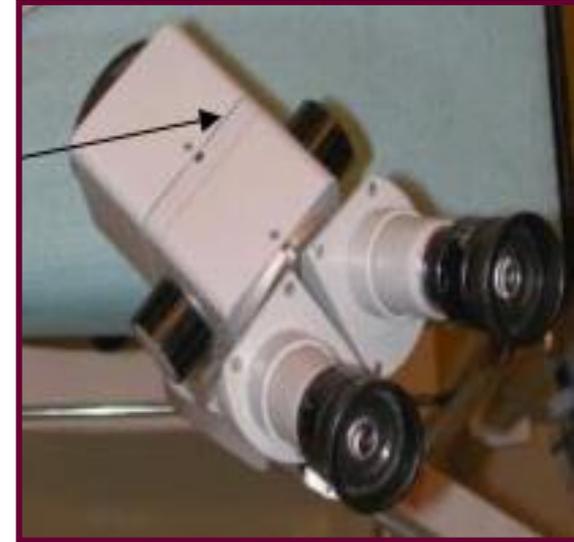
je colore



Je prélève: biopsie

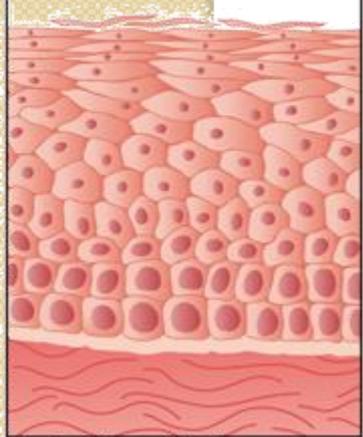


Analyse histologique

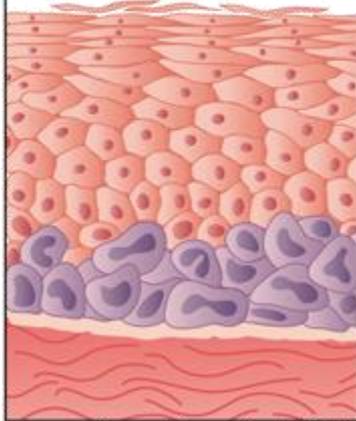


Dysplasie du col utérin

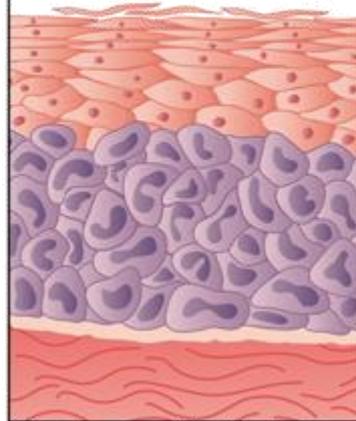
Epithelium Normal



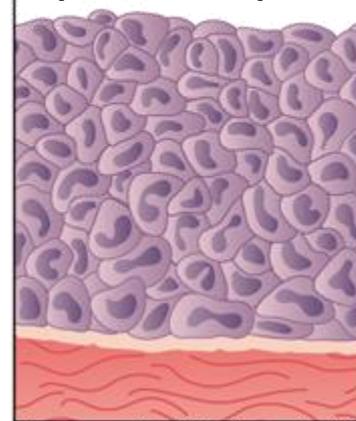
Dysplasie légère (CIN 1)



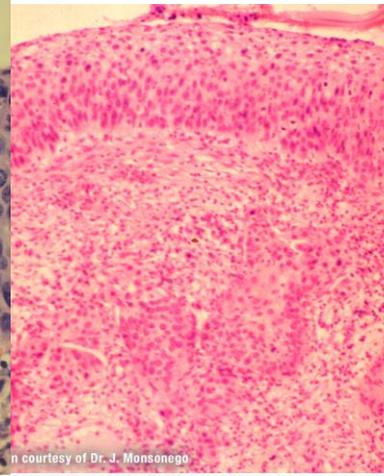
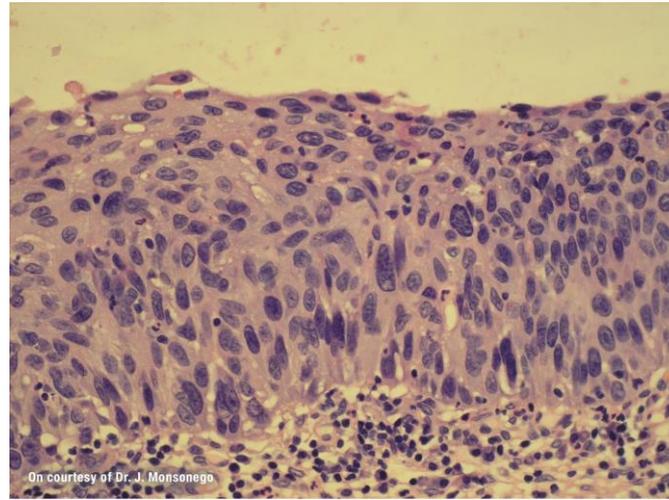
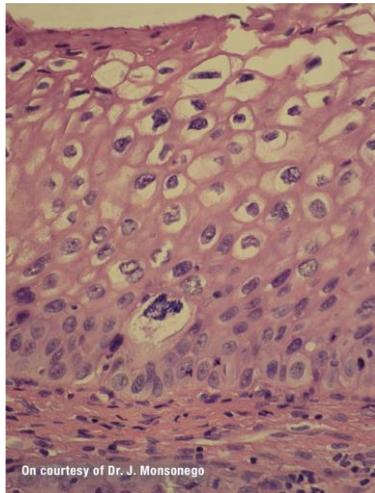
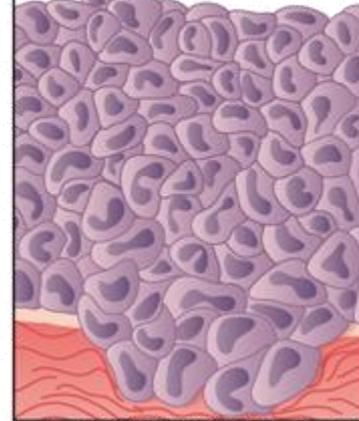
Dysplasie modérée (CIN 2)



Dysplasie sévère (CIN 3/AIS)



Cancer invasif



Bethesda 2001

- **Type d' échantillon**
- **Qualité du prélèvement**
- **Modification cellulaires bénignes (NIL/M)**
 - Infections
 - Réactionnelles
- **Anomalies cellules épithéliales**
 - **ASC (US ou H)**
 - LBG (*LSIL*)
 - LHG (*HSIL*)
 - Suspicion d' invasion
 - Carcinomes épidermoïdes

- Cellules glandulaires atypiques, NOS
- AGC en faveur d' une néoplasie
- Adénocarcinome in situ
- Adénocarcinomes invasifs

Signification d'un frottis ASC-US

Atypical squamous cells of undetermined significance

- Fréquence de ce type de frottis
- Reproductibilité de l'interprétation du frottis
- Réalité d'une lésion histologique sous jacente?
- Éviter les sur traitements délétères

Signification des anomalies cytologiques

Bethesda 2001	Fréquence	% de lésion histo de haut grade
ASC-US	2% (5 à 10%)	8 à 10%
ASC-H	0,5%	40%
L-SIL	2%	20 à 30%
H-SIL	0,5%	90%
AGC	0,1%	9 à 54%

Les anomalies cytologiques mineures

CORRELATION CYTO-HISTOLOGIQUE

- **Méta-analyse**

- 18 études portant sur **17672 patientes**
- Histologie **au plus tard 6 mois** après le frottis

	normal	CIN BG	CIN HG	Cancer
ASCUS	43 % (10-80%)	44 % (14-60%)	11 % (3-30%)	0,5 % (0-1,2%)
LIE de bas grade	19 % (4-65%)	60 % (35-65%)	21 % (10-68)	0,2 % (0-0,6%)

Signification d'un frottis ASC-US

Atypical squamous cells of undetermined significance

- Mauvaise reproductibilité inter observateur
- Kappa: $< 0,5$ (*ALTS, Jama 2001*)



Mais....

Historique frottis des cancers du col
si frottis antérieur: 30 % ASC-US

Étude de Taiwan

Registre du dépistage TAIWAN

Evolution de 95309 femmes recrutées entre 1/1995 et 12/2004

Âge moyen = 46,3 ans

- 29 % jamais dépisté avant : **RRa cancer = 3,3**
(incidence 254/100 000 – an)
- Pour ASC-US primo-dépisté, l' âge > 35 ans augmente le risque (**RRa > 1,6**)
- Si régulièrement dépisté, l'âge 60-64 ans augmente le risque (**RRa > 1,8**)
- (Cheng WF et al *Obstet Gynecol* 2009; 113 : 888)

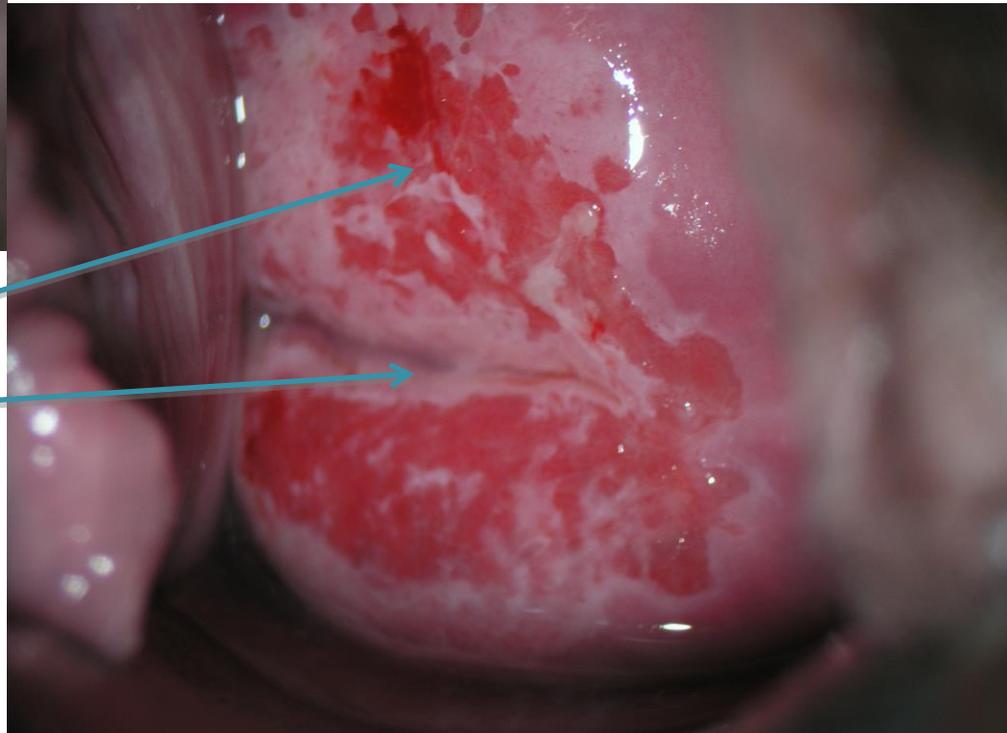
Case report

- Mme S, 69 years old
- Conization 30 years ago for CIS
- Regular follow-up with normal smears during 20 years
- Last smear 4 years ago, normal
- In the beginning 2015, ASC-US
- HPV test was negative
- Patient anxious asked a new control

Colposcopic examination



After acetic acid

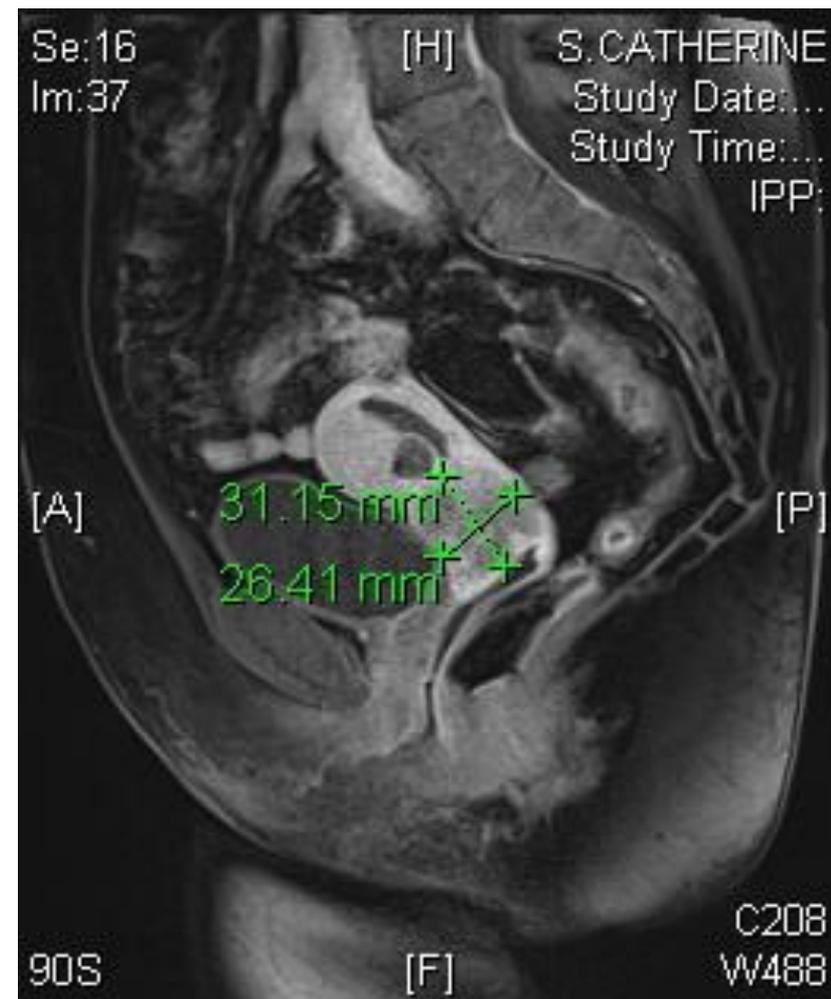


2 biopsies:

invasive adenocarcinoma



FIGO: stade 2 B



Prise en charge diagnostique des ASCUS

les options possibles

- surveillance cytologique
- colposcopie immédiate
- test HPV

Surveillance cytologique

POUR

- méthode simple, répandue, bien acceptée
- méthode peu couteuse
- régression spontanée fréquente

CONTRE

- sensibilité imparfaite du frottis
- retard du diagnostic
- risque d'abandon de la surveillance

Modalité de la surveillance cytologique

contrôle cytologique
à 6 mois

```
graph TD; A[contrôle cytologique à 6 mois] --> B[frottis normal (2 frottis successifs)]; A --> C[frottis anormal (atypique ou LIE)]; B --> D[rythme de surveillance habituel après 2 ans*]; C --> E[colposcopie];
```

frottis normal
(2 frottis successifs)

rythme de surveillance
habituel après 2 ans*

frottis anormal
(atypique ou LIE)

colposcopie

* *Colposcopie immédiate en cas d'anomalie quel que soit le délai ou la sévérité*

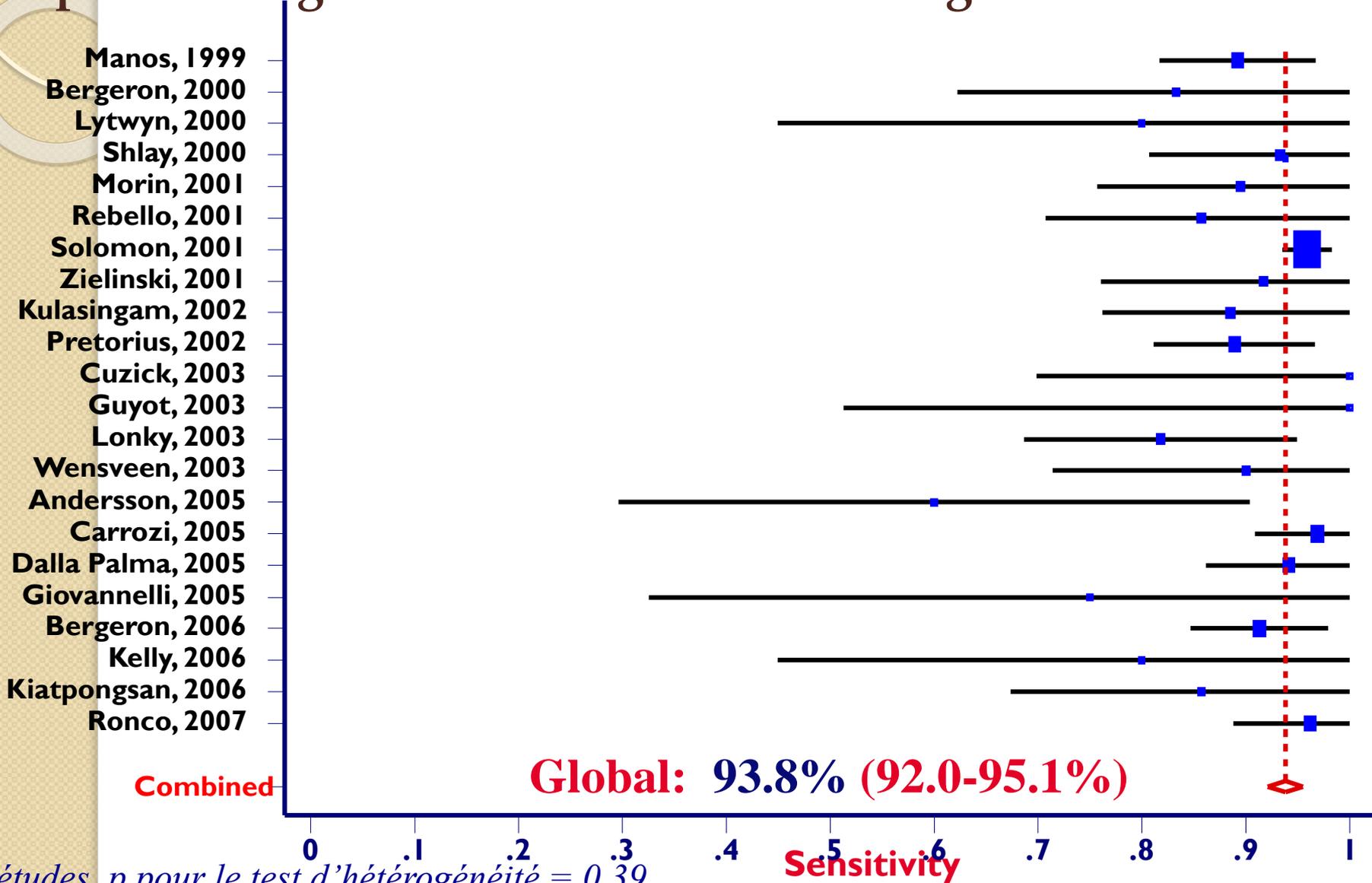
Corrélations cyto-virologiques

Conditionnent la fréquence des colposcopies

	fréquence	prévalence HPV
ASCUS <i>(31-60%)</i>	1- 5 %	40 %
ASC-H <i>(55-86%)</i>	0,1- 0,5 %	78 %
AGC <i>(0-68%)</i>	0,02 - 0,2 %	17 %

Sensibilité de HC2

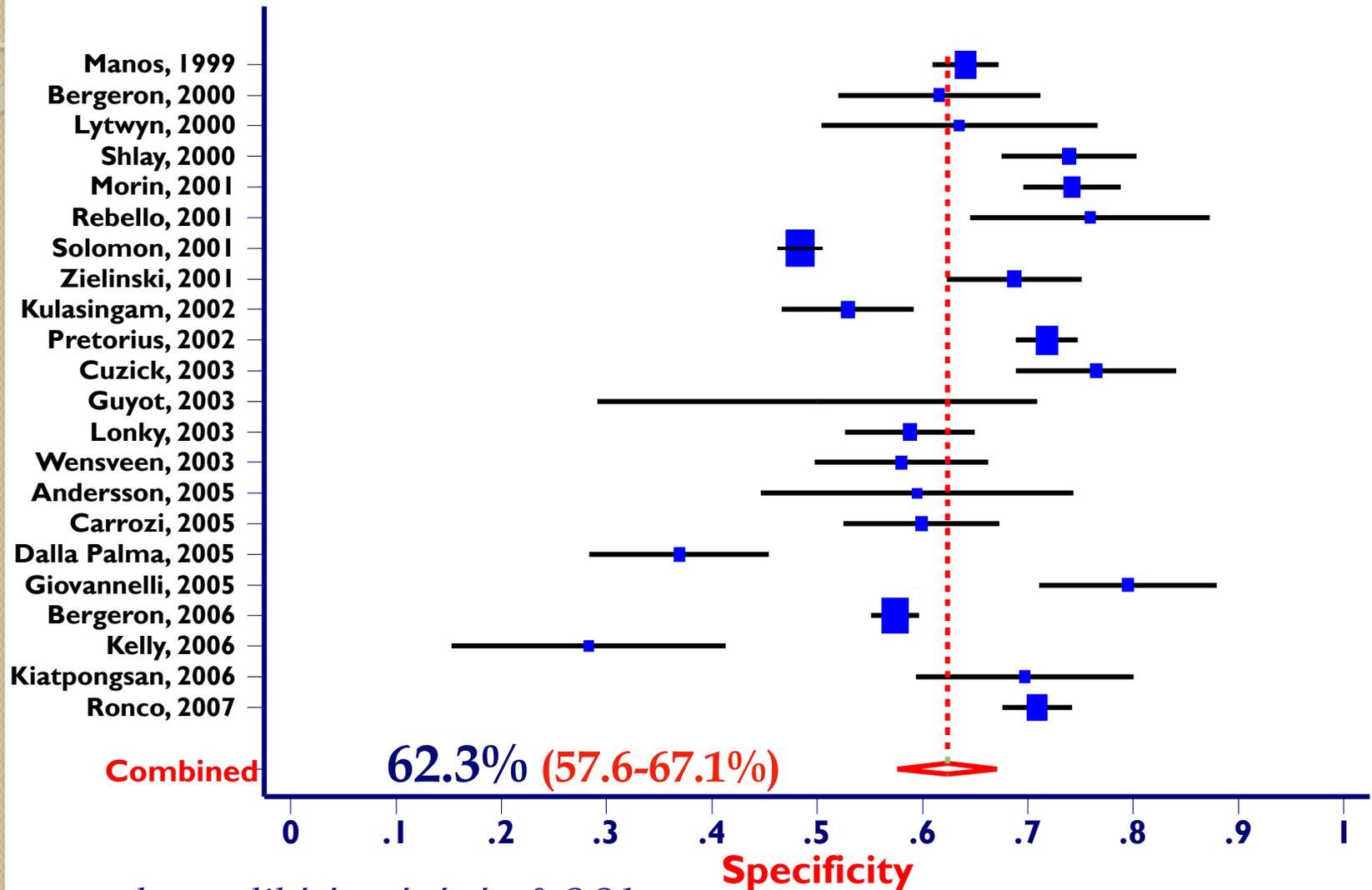
pour le diagnostic de CIN2+ dans le triage des ASC-US



22 études. p pour le test d'hétérogénéité = 0.39

Spécificité de HC2

pour le diagnostic de CIN2+ dans le triage des ASC-US



Taux de positivité de HC2 (à un seuil de 1pg/ml) Dans les frottis ASC-US en fonction de l'âge

Study	Age range	ASCUS
Shlay, 2000	<30 year	48.7%
	>=30 year	20.2%
Sherman, 2002	18-22 year	71.0%
	23-28 year	65.2%
	>=29 years	31.2%
Moss, 2006	20-34 year	64.4%
	35-49 year	29.0%
	50-64 year	16.2%
Ronco, 2007	25-34 year	35.6%
	35-60 year	24.8%

Intérêt du génotypage

rationnel

- Risque de CIN3+ dans les deux ans de la découverte du frottis ASC-US
- Inclusion 5060 patientes

HPV16 (14,9%)	risque CIN3+ = 32,5 % (28-37)
HPV HR non 16	risque CIN3+ = 8,4 % (7-10)
HPV non connu	risque CIN3+ = 8,8 % (8-10)

Fiabilité des test pour la détection des lésions CIN2+

	SE (%)	SP (%)	PPV (%)
HC2	99.6	28.4	36.1
Amplicor	98.9	21.7	33.5
Clinical arrays	80.9	37.1	33.0
APTIMA	95.2	42.2	39.9
Linear Array	98.2	32.8	37.7
p16^{INK4a}	83.0	68.7	52.3

D'après Szarewski A et al. 2008

PI6^{Ink4A}

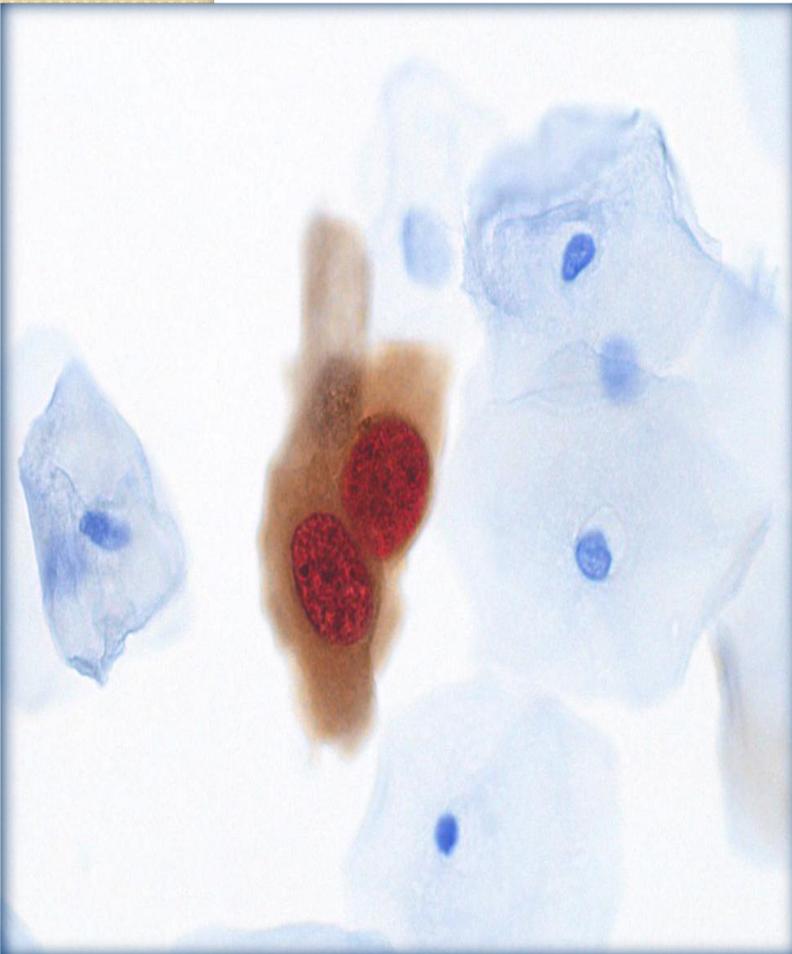
- Protéine inhibitrice kinase cellulaire
- Avec E7 d' HPVhr, augmentation transcription p16
- Surexpression p16 = reflet infection « transformante »

- Méta analyse p16 vs HC2 pour détection CIN2+ après frottis ASC-US ou LSIL:
(Roelens Cancer Cytopathology 2012;on line)
 - PI6 < Sensibilité (x 0,87 ; 0,81-0,94)
 - PI6 > Spécificité (x 2,74; 1,99-3,76)

Ki67

- Dans une étude comparant différents marqueurs: Waldstrom trouve une Sensibilité de 88,5%, spécificité de 51,3%, VPP de 29,3% et VPN de 95,2% (CINtec, détection CIN2+)
 - Meilleure spécificité si population > 30 ans
 - Amélioration variabilité inter et intra observateur avec répétition

Double coloration du frottis ASC-US Ki67 et p16



Etudes EEMAPS & PALMS	CINtec® PLUS	HR-HPV
All Ages	34.9%	69.5%
<30	43.4%	81.6%
≥30	29.8%	62.2%

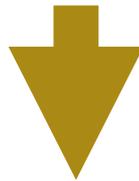
Fiabilité de la double coloration du frottis Ki67 et p16 dans les ASC-US

	Sensibilité	Spécificité	Triage positif
CINtec® PLUS	92,2% - 94,0%	78% - 81,6%	25,6% - 34,9%
HR-HPV	90,9% - 100%	36,3 % - 61%	41,9 % - 69,5%

Prise en charge des ASC-US

le triage par p16 + KI67 des ASC-US montre

- Sensibilité de 92-94%
- Spécificité de 78-81%



Réduction de 75 % des colposcopie

mRNA

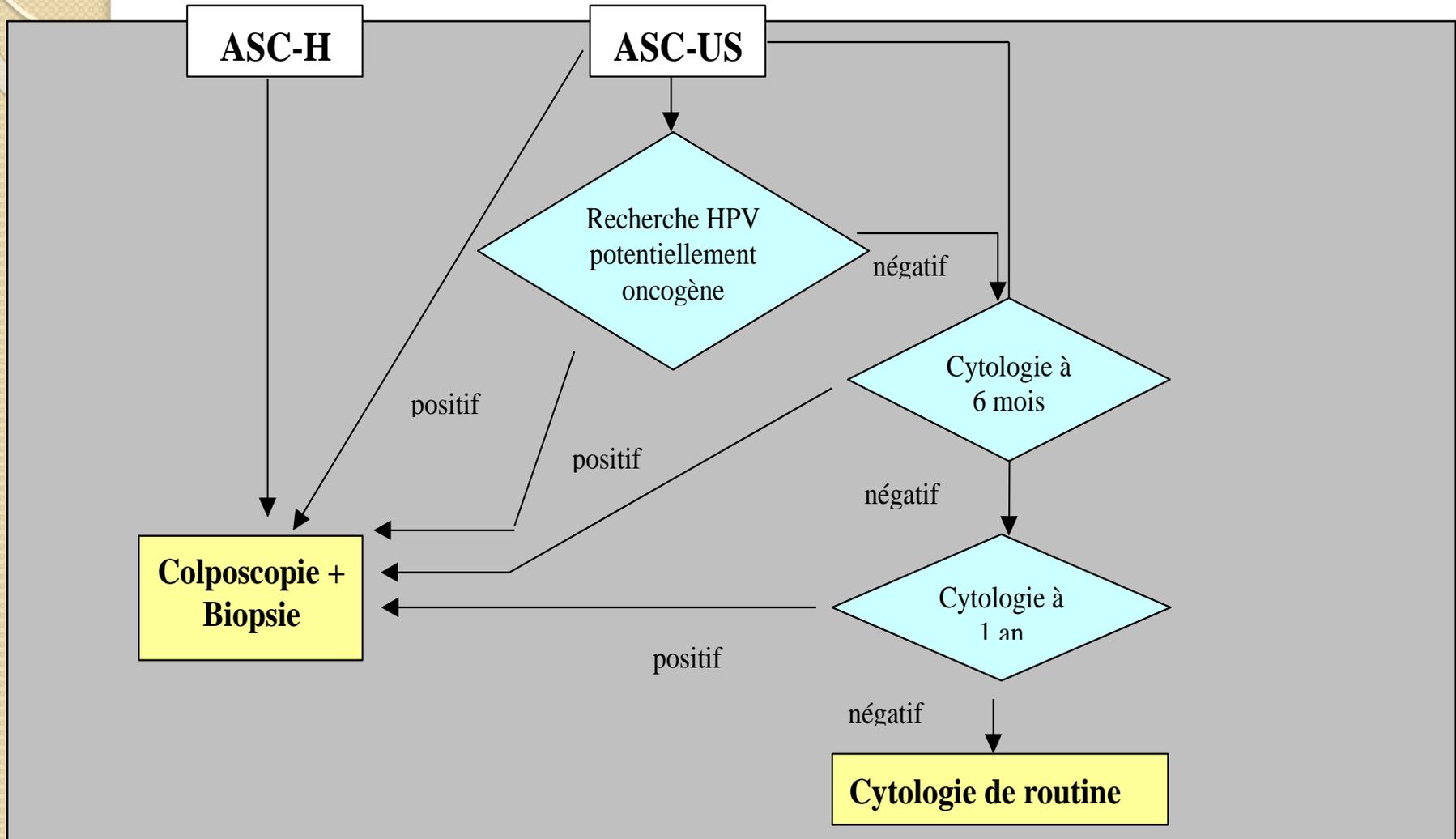
- Étude de l' expression de l' ARNm de E6 et E7 de certains HPVhr
- Waldstrom avec test Aptima trouve une sensibilité de 92% et une spécificité de 36% à détecter une CIN2+
 - Meilleure sensibilité pour < 30 ans mais spécificité de 24,4%

Synthèse des marqueurs

- Relativement bonne sensibilité mais moindre spécificité que le frottis
- Le frottis répété améliore sa sensibilité et le rend très compétitif:
 - Dans la détection des CIN2+
 - À un moindre coût
 - Mais attention à l'observance
- Intérêt dans certaines situations

ACTUALISATION 2003

Algorithme de prise en charge des frottis atypiques



- 
- **Gestion d'une colposcopie normale en cas de frottis anormal ?**

Fiabilité de la colposcopie

- **Méta-analyse** : (*Mitchell et al. Obstet Gynecol 98 ; 91 : 626-31*)
 - Sensibilité **96% (87-99 %)**; Spécificité **53% (37-69 %)**
 - résultats faux-négatifs probablement sous-estimés
- **Variabilité inter-observateur importante** :
 - ALTS (*Stoler. JAMA 2001 ; 285 : 1500-5*)
 - 63/685 (9.2%) faux-négatifs au contrôle par des experts
 - Plus fréquents pour les anomalies discrètes
 - Plus rares pour les lésions sévères

ASC-US, HPV+, Colpo normale

- Refaire un frottis à 6 mois
- Utiliser le génotypage pour évaluer le sur risque?
- Autres tests? Et si positif que faire?

- Surtout si persistance ASC-US
 - Vagin
 - Curetage endocol
 - Conisation en dernier recours surtout si âge > 50 ans

Questions?

