



# Comment surveiller après le traitement

## Journées Jean COHEN

Vendredi 29 novembre 2013

Dr Hélène BORNE



# Liens d'intérêt

Aucun dans le cadre de cette présentation



**DIU de colposcopie**  
CHU Bichat - Tenon-Salpêtrière PARIS



# Ne pas traiter systématiquement

## ▪ **Morbidité de la conisation**

*Kyrgiou (2006) : 27 essais rétrospectifs de 1979 à 2004*

- Sténoses de l'orifice cervical (10 à 20 %) liées à la hauteur du cône > 17mm
- Morbidité obstétricale
  - Prématurité
  - poids de naissance < 2500g
  - césariennes

- **Pas de conséquences néfastes pour la Vaporisation laser  
..... sauf erreur d'évaluation .....!!!!!!!**

## **Le traitement = Faux ami ....**

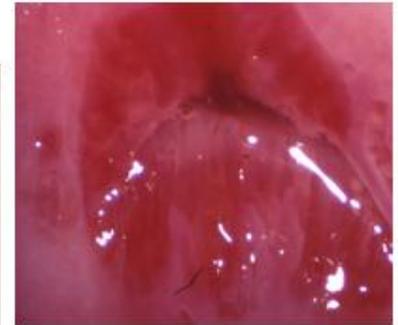
- **Complications infectieuses ou obstétricales**
- **Complications de surveillance**
- **Ne met pas à l'abri de récurrences ou lésions de HG ultérieures**

# Surveillance parfois difficile ...

- **Qualité de la cicatrisation**

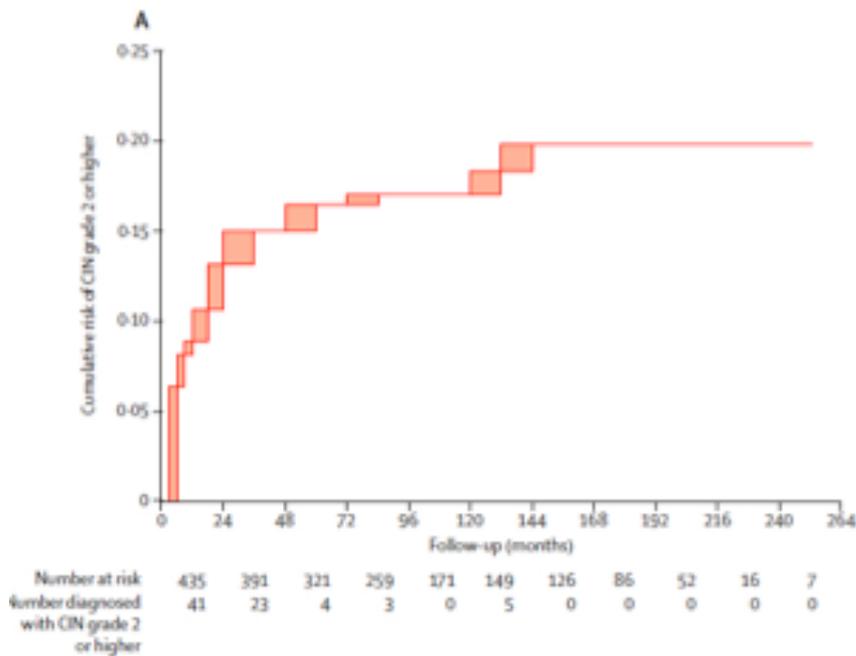
**/ âge + hauteur et profondeur de la destruction**

- Sténose
- Sclérose cicatricielle
- Inflammation
- Fibrose ou congestion sous épithéliale résiduelle
- Métaplasie souvent immature peu acidophile, iodo négative ...
- Prolapsus congestif du glandulaire
- Hyperkératose
- Endométriiose 2<sup>ème</sup>

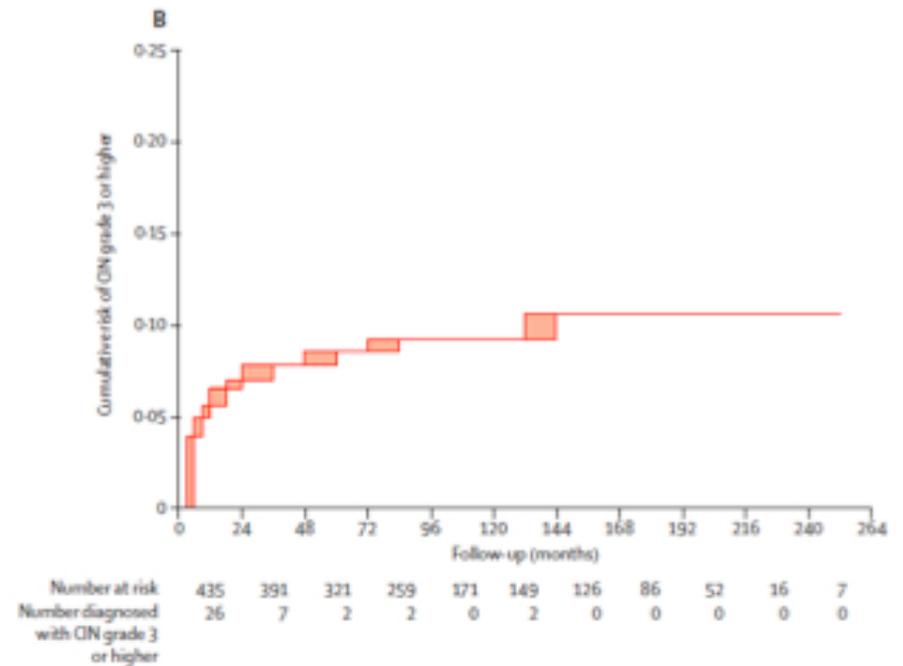


# Après traitement : 5 à 15 % de récurrence CIN

Kocken et al. Lancet Oncol 2011



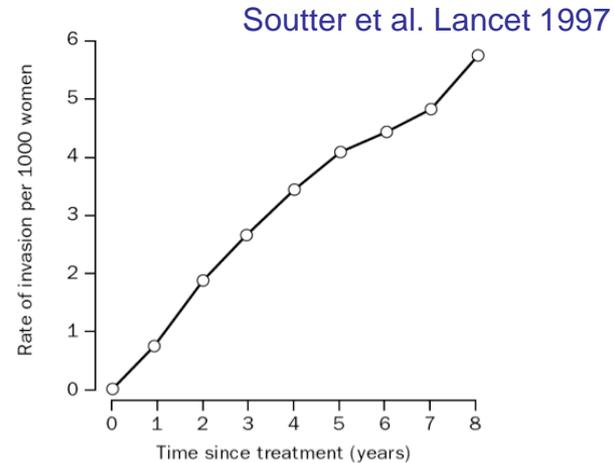
Risk of CIN2+ at 5 and 10 years: **16.5%** and **18.3%**



Risk of CIN3+ at 5 and 10 years: **8.6%** and **9.2%**

# Après traitement : **Risque de cancer invasif**

**Risque de cancer du col x 5 à 8 ans**



Number of patients  
at risk each year: 10637 7924 6398 4998 4142 3139 2678 2116 945

**Cumulative rate of invasion calculated from pooled data on individual patients for first 8 years after treatment**

## **Surveillance post op INDISPENSABLE**

ANAES 2002 : Surveillance **Cyto + colpo à 3 mois**  
**Cyto + colpo à 9 mois**  
**Frottis annuels**

**Cytologie Colposcopie ..... Recherche HPV-HR**

# Surveillance indispensable .... et **prolongée**

## • Risque de récurrence

- **majeur pendant 2 ans** (Soutter WP lancet 1997, ChewGK 1999, Soutter w 2006)
- **qq soit la méthode , même hystérectomie** (Kaliata I 2007)
- Risque majoré après trt destructeur (Gondry 2010, MelniKoW J 2009)
- Persiste 20 ans (Méta-analyse de Soutter 1997)

## • Mécanisme

- Résection non in sano
- Persistance de virus HPV-HR
- Ré-infestation virale ultérieure

## • Éléments prédictifs de récurrence

- **Grade** de la lésion initiale
  - Rebolj et al. BMJ 2012
  - Martin-Hirsch et al. Cochrane Database 2010
- **Étendue** de la lésion initiale
- **Exérèse endocervicale non in sano**
- **Adénocarcinome in situ** sur la pièce de conisation
- **Persistance d'HPV-HR** à 6 ou 12 mois
- **Tabac**

Grade of CIN	Woman years at risk	No of cases	Hazard ratio* (95% CI)
1	14 482	6	1.3 (0.4 to 3.7)
2	13 752	6	1.4 (0.5 to 4.2)
3	28 722	8	1 (reference)
Total	56 956	20	—

\*Corrected for year in follow-up.

Rebolj et al. BMJ 2012

## Après traitement d'un CIN ...

**Risque le + important : l'absence de surveillance**

3 à 30 % de perdues de vue dès la 1ère année

10 % des patientes traitées sont suivies selon les recommandations

(Maan BJOB 1999 )

# 1) Importance de l'analyse des marges

L'âge de la 1<sup>ère</sup> grossesse s'élevant, les conisations sont plus « économes » **non in sano**  
*clairance virale par mécanismes inflammatoires renforçant l'immunité locale*  
**lésions résiduelles** moins fréquentes

- **Paraskevaïdis** Obstet Gynecol 2000 ; 95 : 828-31
  - **782 ERAD suivi 5 ans**
  - 88 % marges saines, 9 % atteintes, 3 % incertaines
  - **Si marges + : 30 % récidive**
  - **Si marges - : 5 % récidive**
  - Récidive surtout la première année ++
- **Lubrano** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012, 161, 71-74
  - **682 F ERAD pour CIN 2-3 Suivi 3 ans ½**
  - 14 % persistance récurrence
    - ¾ BG, ¼ HG
  - 20 % de marges + 9 % incertaines
    - **Si marges + : 25 % récidive**
    - **Si marges - : 11 %**
- **Reich** Obstet Gynecol 2002 ; 99 : 193-6
  - **390 CIN 3 conisation à froid MARGES + suivi 19 ans**
  - **Si marges + 22 % récidive** (surtout si marges exo ET endo-cervicales sont +)
  - 60 % en 1 an
  - 30 % en 3 ans
  - 10 % au delà
- **Gahem-Maghani** et al. Lancet Oncol 2007
  - Marges saines : 3%
  - **Non in sano : 18% récidive**
  - **RR: 5.47; 95%CI: 4.37-6.83**

# Importance de l'analyse des marges

- **Exérèse in sano** = récurrence ou Lésion résiduelle (LR) = **2 à 10 %**
  - **Haut grade** : sécurité de **3mm**
  - **Micro-invasif** : sécurité de **7mm**
  - **Adéno-carcinome in situ**: sécurité de **10mm**
- **Exérèse non in sano** = récurrence ou LR : **15 à 30 %**
  - Surtout si non in sano endocol
  - Surtout si adénocarcinome in situ



**Bien situer la jonction** afin de réséquer en zone saine tout en économisant au mieux le massif cervical grâce à une **vision colposcopique per opératoire**

# Importance de l'analyse des marges

## **En dehors du cas des Adéno-carcinomes in situ**

**Surveillance cyto, colposcopique** plutôt que reprise chirurgicale systématique

(Narducci F 2000, Felix JC 1994)

**Excepté après 50 ans** (European guidelines)

## 2 ) Surveillance cytologique

- Exploration la plus accessible

**Balayer la néo-jonction et obtenir des cellules endocervicales**

Si jonction présumée accessible  
*Cervex brush, spatule standard*

Col aspect sténosé  
*Cytobrosse en complément*



- **Pas avant 3 mois** post-op  
Risque de faux positifs liés à cicatrisation
- Recommandations
  - **Frottis à 3 ou 6 mois puis annuel**

# Surveillance cytologique

Alonso et al. Gynecol Oncol 2006

	Sen	Spe
<u>Nobbenhuis et al. (n=342)</u>	62%	91%
Paraskevaidis et al. (n=123)	49%	87%
Zielinski et al. (n=108)	83%	87%
Kreimer et al. (n=610)	78%	69%
Riethmuller et al. (n=386)	72%	95%

**spécificité > sensibilité : Risque de faux négatifs**

### 3 ) Surveillance colposcopique

- **Après frottis post opératoire anormal**
- D'emblée **2 à 3 mois après le traitement** pour limiter les erreurs d'interprétation cytologique liées à la cicatrisation
- Interprétation parfois difficile sclérose, sténose post-op, ...
- **FLANNELY Br** J Obstet gynecol 1997, 104, 718-22
  - 1000 ERAD (HG 75%) suivi sur 3 ans
    - 75 récidives (**7,5 %**)
    - 59/75 (**79 % des récidives**) : **colposcopie anormale**
    - 28/59 (**47%**) : **frottis sans dyscaryose**

**Meilleure sensibilité** / cytologie mais **spécificité médiocre**  
**= Diagnostic plus précoce récidive**

**Intérêt d'au moins une colposcopie dans le suivi**

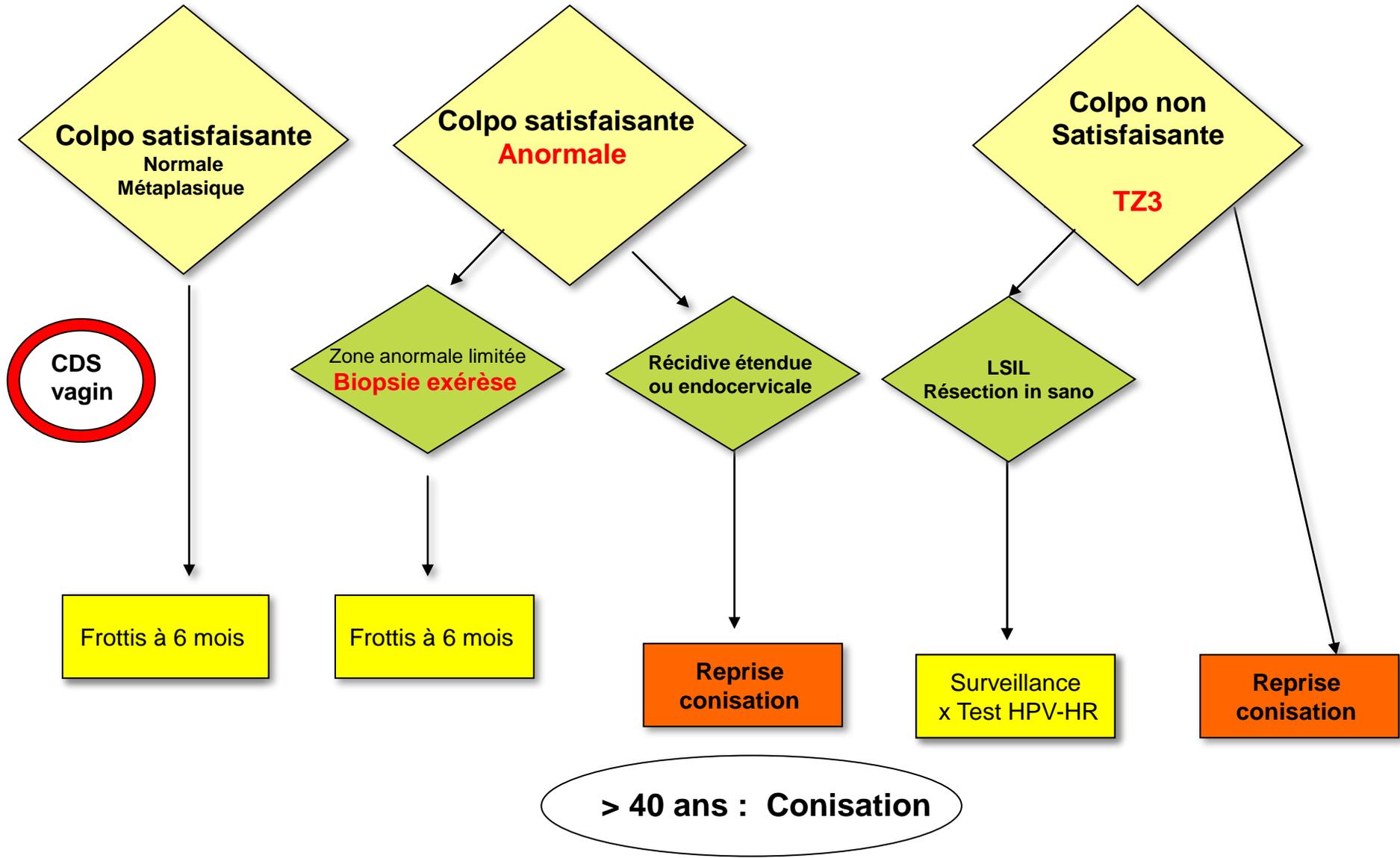
# Performances de la colposcopie dans le suivi post op

Moss et al. J low Genit Tract Dis 2009

	No history of therapy of CIN (n=469)	History of therapy of CIN (n=58)
<b>CIN1 threshold</b>		
Sensitivity	93.9%	77.6%
Specificity	51.9%	66.7%
PPV	96.7%	86.4%
NPV	34.1%	35.3%
<b>CIN2 threshold</b>		
Sensitivity	82.4%	61.5%
Specificity	55.9%	84.2%
PPV	82.6%	60%
NPV	49.6%	51.6%

**Un antécédent de traitement de CIN ne semble pas altérer les performances de la colposcopie**

# Surveillance colposcopique



## 4) Surveillance Virologique : Persistance d'HPV-HR ?

- **Kucera** Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2001 ; 100 : 72-76
  - 142 ERAD pour CIN HG suivi 12 mois
  - Portage initial HPV HR ( Hybrid Capture II) 84 %
  - HPV éliminé dans 94 % des cas (**6 % persistance**)
- **Elfgren** Obstet Gynecol 2002 , 100, 965-71
  - 97 HG 22 BG ERAD ou cryothérapie
  - Portage initial 81 %
  - **9 % persistance après 1 an** (le + souvent en 3 mois)
- **Cruickshank** Br J Obstet Gynecol 2002, 109, 579-81
  - 208 CIN 3 traités avec cyto et colpo normaux 6 mois
    - » 108 récidives ultérieures
    - » 100 sans récidive sur 5 ans
  - **17 % des récidives étaient HPV +** à l'inclusion et à 6 mois
  - 3 % des contrôles
  - Propose retour screening standard si cyto et HPV nég à 6 et 12 mois
- **Legood** BMJ 2012, 345, e7086
  - Modélisation cout/efficacité test HPV post ttt CIN
  - 1 : Suivi cytologique classique annuel pendant 10 ans
  - **2 : Cyto et HPV à 6 mois** : si – suivi cytologique triennal
    - » **Plus efficace pour diagnostic récidives**
    - » **Moins couteuse**

# Surveillance Virologique

- **Paraskevaïdis** Obstet Gynecol 2001 ; 98 : 833-6

Réexamen 1<sup>er</sup> frottis post ERAD et PCR (HPV 16, 18, 31, 33)

Groupe 41 ERAD avec récurrence

Groupe 82 ERAD sans récurrence sur 5 ans

Récurrente	HPV +	1° FC +	Marges +
+	93 %	49 %	39 %
-	16 %	13 %	22 %

- **Nobbenhuis** Br J Cancer 2001 ; 84 : 796-801

- 184 ERAD ou conisations pour CIN 3 suivi 2 ans

- Récurrence : 16 % (70 % la première année)

- Portage HPV (PCR 14 types HR) : 98 % préop à 26 % postop

- Sensibilité à 6 mois prévoir récurrence CIN : HPV + : 90 / cyto : 62 %

- **A 6 mois VPN : HPV - et cyto - : 99 %**

- À 24 mois HPV et cyto ont sensibilité identique de 93 %

- **Ryu** J Gynecol Oncol 2012, 23, 4, 217-25

183 F traités par ERAD pour CIN 2-3

7 % CIN 2+ persistants :

Test HPV à 3 mois :

- Pré op : 95% +

- Post op 25 % +

» ¼ récidivent CIN 2+

» **Toutes récurrences : HPV + à 3 et 6 mois : intérêt VPN +++**

# Surveillance Virologique

Kocken et al. Gynecol Oncol 2012

Meta analysis: 8 studies – 1513 CIN2-3 traités

	Sen % (95%CI)	Spe % (95%CI)
<u>Cytologie</u>	0.79 (0.72-0.85)	0.81 (0.74-0.86)
HPV	0.92 (0.87-0.96)	0.76 (0.67-0.84)
<u>Cyto + HPV</u>	0.95 (0.91-0.98)	0.67 (0.60-0.74)

**Test HPV + Cytologie au 6ème mois post op**

**Augmente la sensibilité** : Re Sen=1.15 (1.06-1.25)

**Sans altérer la spécificité** : Re Spe=0.95 (0.88-1.02)

# Surveillance Virologique dès le 1<sup>er</sup> contrôle

- **Logique** : Clairance de 70 à 90 %
- **Très bonne VPN** d'une cytologie + Test HPV négatifs ... **99 %**
  - » Permet d'alléger la surveillance ultérieure

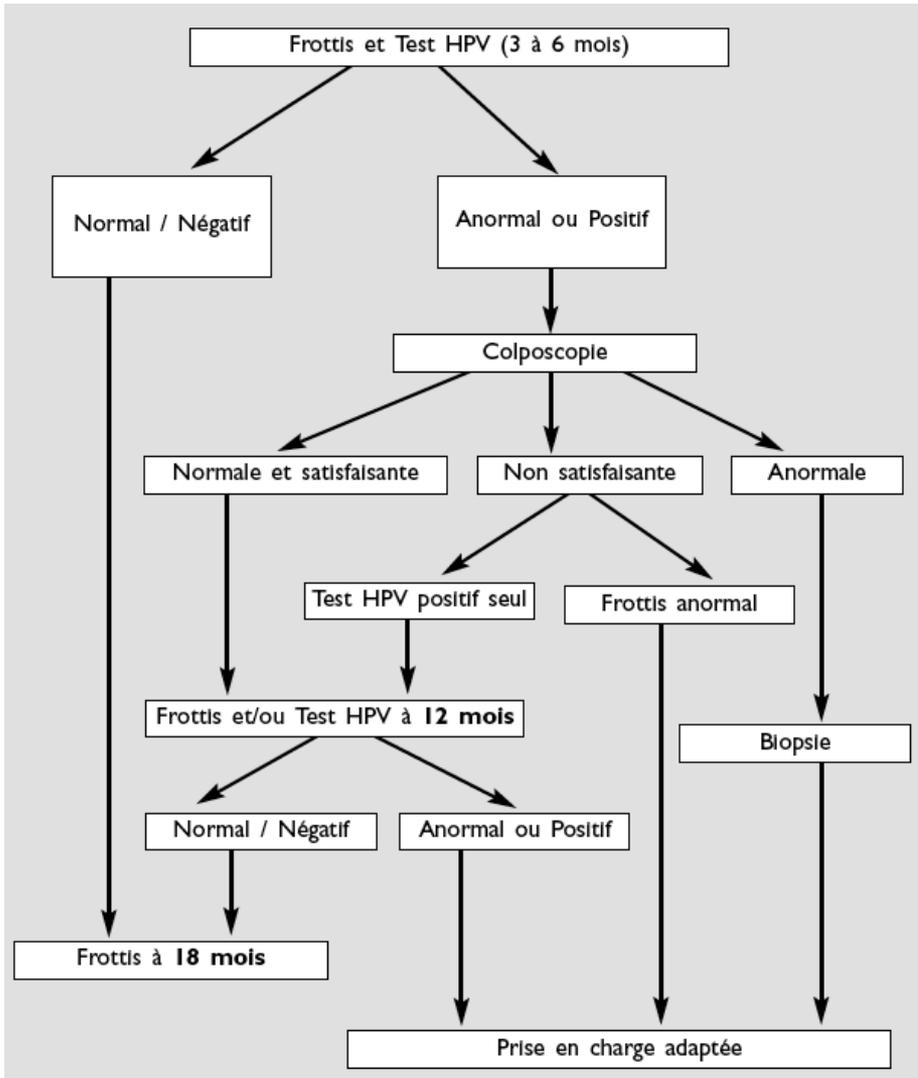
## **Frottis + Test HPV à 6 mois**

**Négatifs : Contrôle à 1-2 ans**  
**Positif : Coloscopie**

Recommandation  
**CNGOF**  
Février 2008

**Intérêt ++**      **cols très remaniés** difficiles à surveiller  
**Jonction non suivie : TZ3**

# Surveillance Virologique dès le 1<sup>er</sup> contrôle : **Fiabilité**

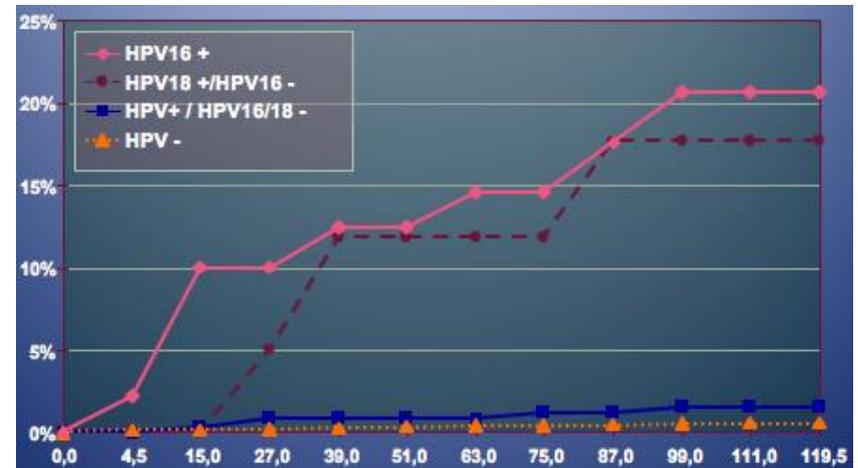


- **Bekkers** Int J Cancer 2002, 102, 148-51
  - 90 HG
  - HPV + 93 % pré op-48 % post op
  - **11 % récidive (HPV + : 7/10)**
  - **Problème des lésions initialement HPV négatives**
- **VPN discutable au delà de 5 ans**
  - **Kreimer** (Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;5:908-914)
  - **Björn Strander** (EJC 2007 1849-1855)

# Nouveaux critères d'évolutivité : **Génotypage (NR)**

- **Infections HPV 16 et 18** : Les plus agressives ( HPV 16 plus fréquents chez la femme jeune )
- **Infections HPV 16 et 18 plus persistantes**

- Etude de **Khan MJ (2005)** :  
Incidence des CIN 3 liée à HPV-HR  
13229 ♀ suivies 10 ANS



- **Venturoli et al. J Med Virol 2008** : En cas de récurrence ou persistance CIN:

**HPV16 and/or 18 : 82.4%**

HPV31, 33, 35, 45, 52 et 58 : 66.7%

Autres : 14.3%

# Recherche HPV oncogène dès le 1<sup>er</sup> contrôle : **Oui mais .....**

- **Liquide validé**

**Thinprep** (Hologic)

**Surepath** (BD)

**Easyfix** (Labonord)

- **Technique validée**

## **TEST CONSENSUS**

*sensibilité 100 à 5000 copies*

**HC2** (ADN viral )

**PCR GP5+/6+** (ADN viral)

**APTIMA** (ARNm)

## **GENOTYPAGE PARTIEL**

*Sensibilité 300 à 500 copies*

**RT HR HPV** (ABBOTT)

**COBAS 4800** (ROCHE)

Le génotypage complet *sensibilité 20 à 50 copies n'a pas de validation clinique*

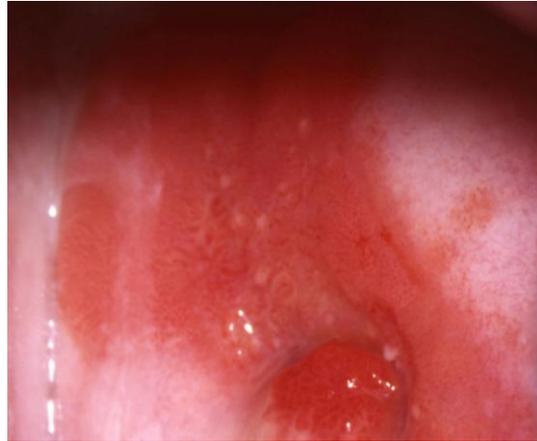
## 5 ) Doit on vacciner après traitement ?

- **Kang et al.** Gynecol Oncol 2013;130/264-8  
Suivi 3,5 ans
  - N= 360 **Vaccination quadrivalente** dans la semaine suivant exérèse CIN2-3
    - **2,7% récurrence** CIN2-3
  - N = 377 **Pas de vaccination** post exérèse CIN2-3
    - **7,2% récurrence** CIN2-3
- **Une étude prospective randomisée permettrait de répondre clairement**

**Affaire à suivre**

# Récidives sur le col

- Après vaporisation CIN1



- Après exérèse CIN3



# Récidives .... ailleurs

- **Vulve ou vagin**



- **Anus**

- **Amygdale**

# Conclusion

La surveillance après traitement repose sur :

- **Association Cyto-Colpo-Histo-Virologique**
- **Garder l'esprit clinique et se référer à l'image colposcopique**
  - Jonction vue en totalité ?
  - Anomalies mineures ou majeures

- **Perdus de vues ... 40 % !!!!**

Observance diminue / temps : 7 à 11 % d'abandon à 6 mois, 20 % à 2 ans ...

(Nasiell K 1986 + Quinlivan JA 2005 )

**Sélection des patientes**

**Organisation du suivi** : *Alarmes sur dossier patient informatisé*



**Surveillance**

**Information simple + complète**

*renouvelée à chaque consultation*



**Merci de votre attention**

**Colposcopie et pathologie cervico-vaginale**

Responsable : D. Luton, Professeur, H. Borne, Docteur

**Diplôme Inter-universitaire**

**CHU Bichat Claude Bernard PARIS**

