



Suivi post-thérapeutique des lésions cervicales

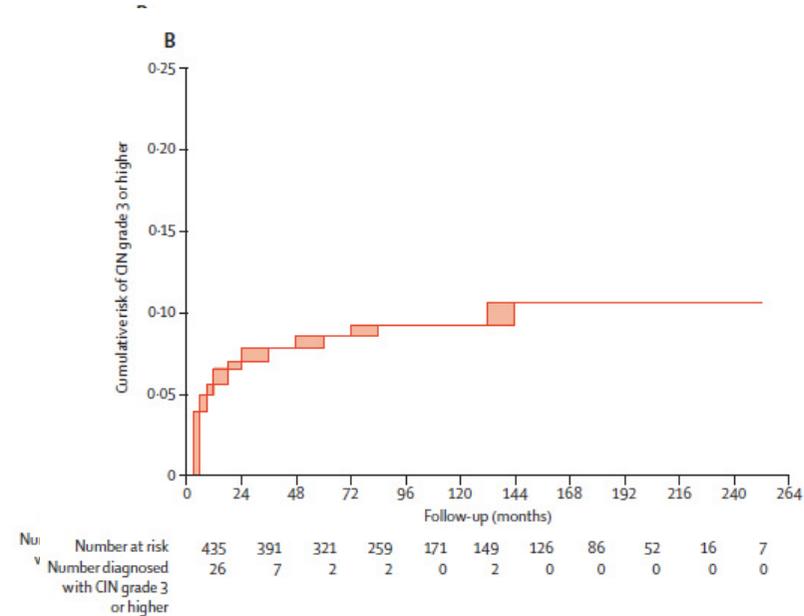
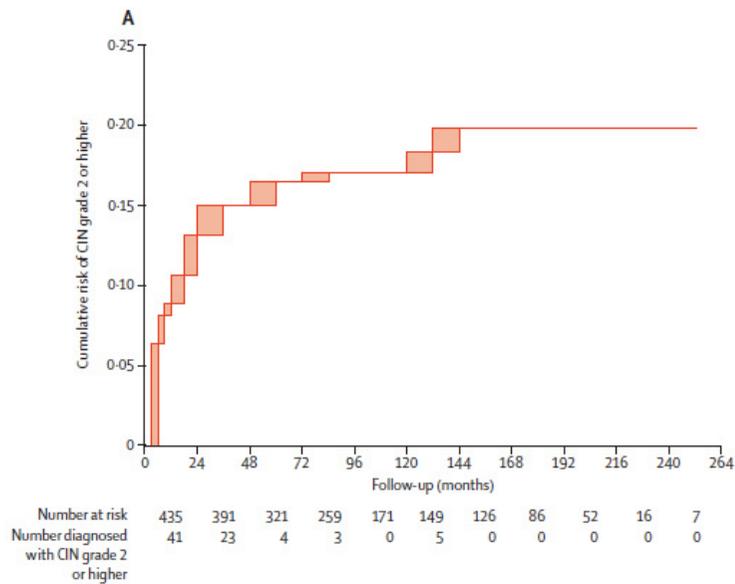
Hélène Piclet & Xavier Carcopino

Service de Gynécologie Obstétrique, Hôpital Nord

Marseille, France

Risque de récurrence des CIN2 et 3 après traitement

Kocken et al. Lancet Oncol 2011

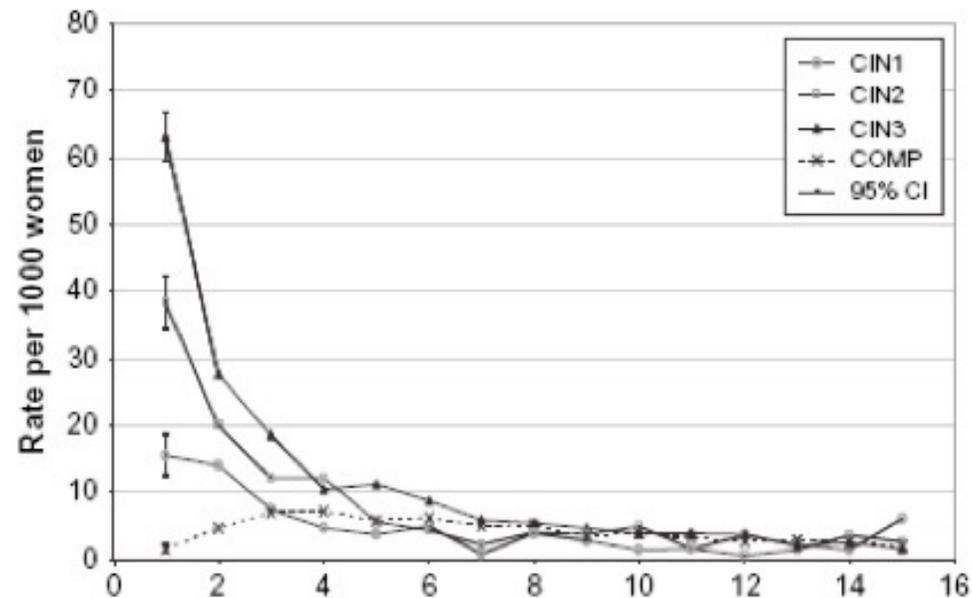


Risque de récurrence des CIN2+ de 5 à 10 ans: 16,5% et 18,3%

Risque de récurrence des CIN 3+ de 5 à 10 ans: 8,6% et 9,3%

Risque de récurrence des CIN2 et 3 après traitement : après une longue période de suivi

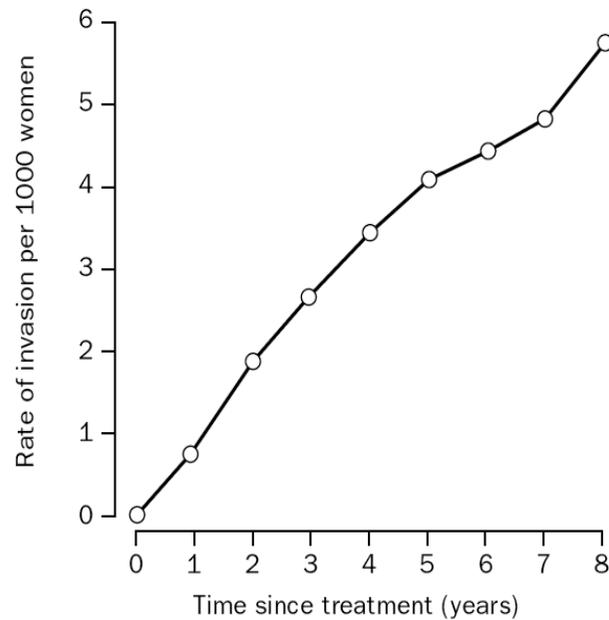
Melnikow et al. JNCI 2009
Ang et al. BJOG 2011
Lili et al. Medicine 2018



La majorité des récurrences seront diagnostiquées dans les 10-15 mois

Suivi après traitement des CIN : un véritable challenge clinique

Soutter et al. Lancet 1997



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

Risque de développer un cancer du col chez les femmes suivies en post-conisation:
4-5 x > à la population générale

Le traitement conservateur des patientes atteintes de Cin réduit le risque de cancer du col de 95% pendant les 8 années qui suivent la conisation. Malgré une surveillance stricte, le risque de cancer du col invasif chez ces patientes est 5 fois plus important que dans la population générale. La surveillance est essentielle dans les 10 ans qui suivent une chirurgie conservatrice.

Risque de cancer du col après suivi post-conisation d'une CIN

Rebolj et al. BMJ 2012

| Interval (years) after primary smear test | CIN with completed negative follow-up test results | | | Normal primary smear test results | | |
|---|--|-------------|---|-----------------------------------|-------------|---|
| | Woman years | No of cases | Incidence per 100 000 woman years (95% CI) | Woman years | No of cases | Incidence per 100 000 woman years (95% CI) |
| 0 to 1 | 76 | 0 | 0 (0 to 4853.8) | 5 442 539 | 252 | 4.6 (4.1 to 5.2) |
| 1 to 2 | 3376 | 0 | 0 (0 to 109.3) | 4 829 887 | 194 | 4.0 (3.5 to 4.6) |
| 2 to 3 | 9541 | 2 | 21.0 (2.5 to 75.7) | 4 158 762 | 194 | 4.7 (4.0 to 5.4) |
| 3 to 4 | 11 358 | 3 | 26.4 (5.4 to 77.2) | 3 277 698 | 213 | 6.5 (5.7 to 7.4) |
| 4 to 5 | 10 115 | 3 | 29.7 (6.1 to 86.7) | 2 451 794 | 226 | 9.2 (8.1 to 10.5) |
| 5 to 6 | 7135 | 5 | 70.1 (22.8 to 163.5) | 1 433 680 | 221 | 15.4 (13.4 to 17.6) |
| 6 to 7 | 5399 | 4 | 74.1 (20.2 to 189.7) | 1 081 698 | 111 | 10.3 (8.4 to 12.4) |
| 7 to 8 | 4372 | 1 | 22.9 (0.6 to 127.4) | 916 117 | 85 | 9.3 (7.4 to 11.5) |
| 8 to 9 | 3272 | 2 | 61.1 (7.4 to 220.8) | 776 855 | 57 | 7.3 (5.6 to 9.5) |
| 9 to 10 | 2311 | 0 | 0 (0 to 159.6) | 651 666 | 60 | 9.2 (7.0 to 11.9) |
| Total* | 56 956 | 20 | 35.1 (21.4 to 54.2) | 25 020 697 | 1613 | 6.4 (6.1 to 6.8) |

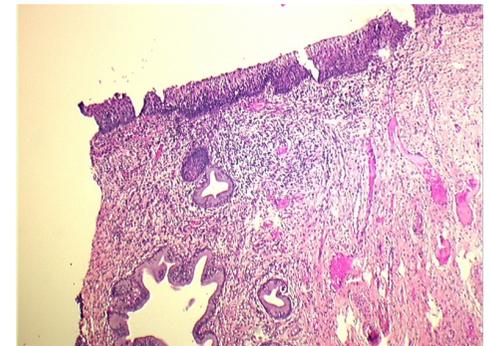
Risque de cancer invasif dans le suivi post thérapeutique des CIN: Hazardratio=4,2(95%CI 2.7-6.5)

Facteurs de risque de récurrence : Le statut des marges

Arbyn et al. Lancet Oncol 2017

- Risk of recurrence:
 - Positive margins: 17.1%
 - Negative margins: 3.7%
 - **RR: 4,8 [IC95% = 3,2-7,2]**

- Risk of recurrence:
 - Positive endocervical margins: 16.3%
 - Positive exocervical margins: 7.2%



Risque d'échec du traitement/Récidive des CIN

Demarquet et al. JLGTD 2018

| | HR (95% CI) | <i>p</i> | aHR (95% CI) | <i>p</i> |
|--|--------------------|-----------------|---------------------|-----------------|
| Age > 38 y | 6.0 (1.2–29.5) | .029 | 11.9 (1.6–86.0) | .014 |
| History of excisional therapy | 7.8 (2.0–31.3) | .004 | 21.6 (3.5–135.3) | .001 |
| No use of colposcopy for the guidance of LLETZ | 4.1 (0.8–20.3) | .084 | 6.4 (1.1–37.7) | .039 |
| Endocervical positive margins | 4.3 (1.0–19.3) | .056 | 14.4 (2.0–101.1) | .007 |

aHR indicates adjusted hazard ratio; HR, hazard ratio; LLETZ, large loop excision of the transformation zone.

LE TYPE DE TRAITEMENT NE SEMBLE PAS AVOIR D'IMPACT SUR LE RISQUE DE RÉCIDIVE

Martin-Hirsch et al. Cochrane 2013

Les données probantes suggèrent qu'il n'existe pas de technique chirurgicale supérieure évidente pour traiter la néoplasie cervicale intraépithéliale en termes d'échecs thérapeutiques.

PAS D'IMPACT SIGNIFICATIF DE LA SÉVÉRITÉ DU CIN TRAITÉ INITIALEMENT

Rebolj et al. BMJ 2012

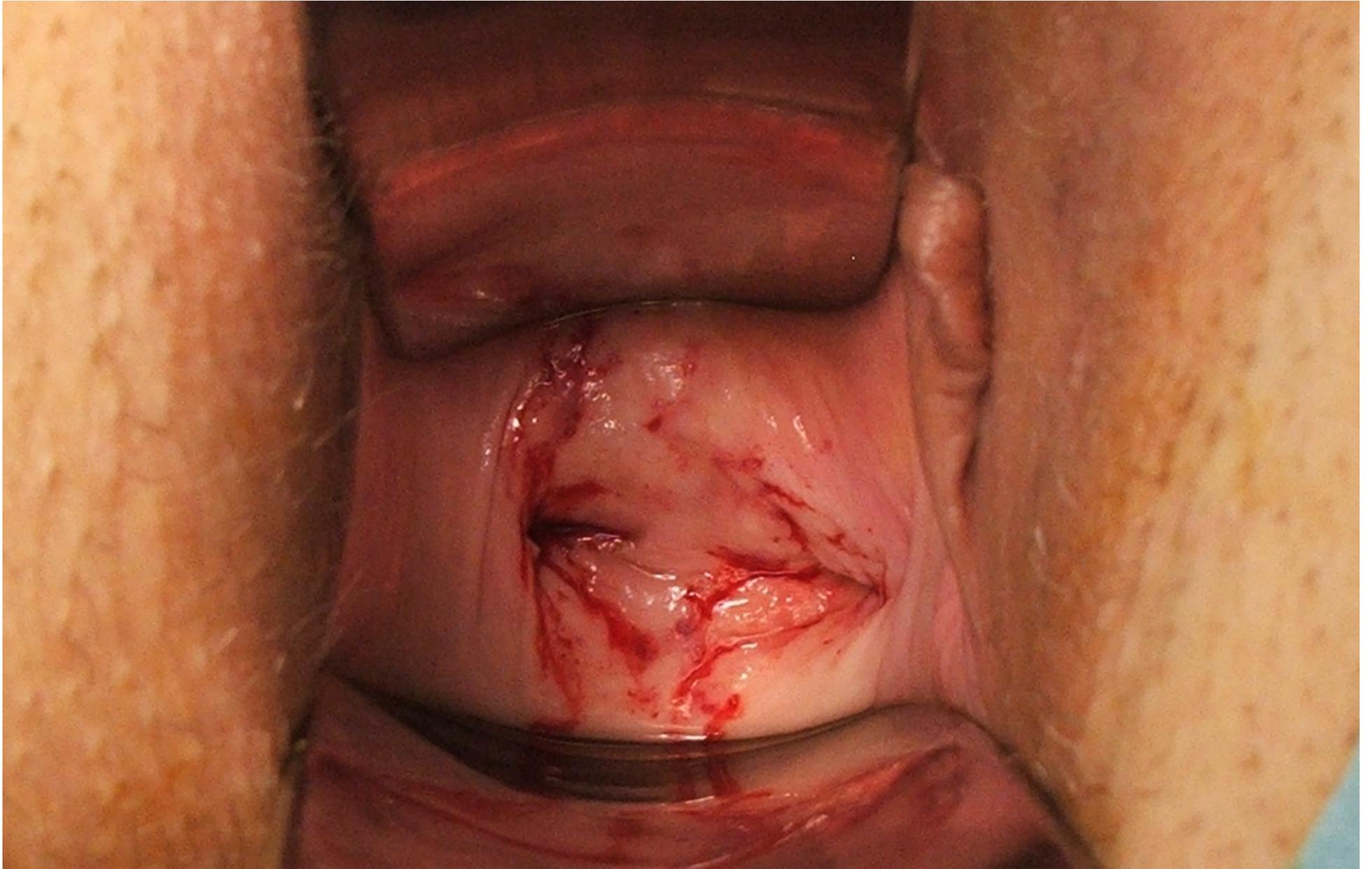
| Grade of CIN | Woman years at risk | No of cases | Hazard ratio* (95% CI) |
|--------------|---------------------|-------------|------------------------|
| 1 | 14 482 | 6 | 1.3 (0.4 to 3.7) |
| 2 | 13 752 | 6 | 1.4 (0.5 to 4.2) |
| 3 | 28 722 | 8 | 1 (reference) |
| Total | 56 956 | 20 | — |

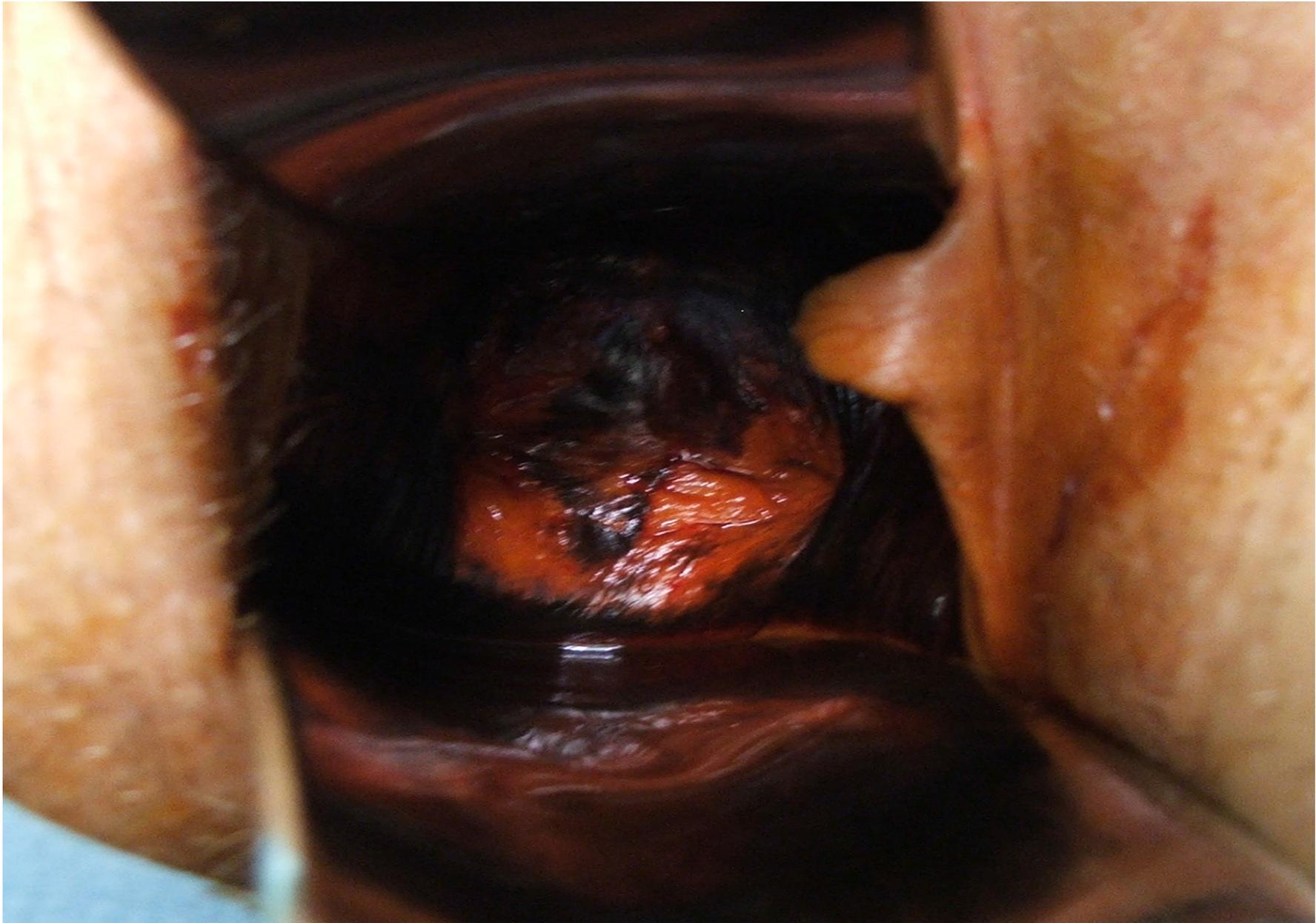
*Corrected for year in follow-up.

Incidence des VaIN dans le suivi post hystérectomie du traitement des CIN

| Auteurs | Gemmel 1990 | Wiener 1992 | Kalogirou 1997 | Barabinsa 2006 | Schockaert 2008 |
|------------------------|-------------|-----------------|----------------|----------------|-----------------|
| Duration | 1967-77 | 1955-77 | 1981-91 | 1998-2003 | 1989-2003 |
| N patients FU / Nb HTT | 219/341 | 43/195 | 793/933 | NP | 94/125 |
| FU (months) | 120 | 240 | 120 | 37 | 64 (36-156) |
| Mean age (years) | 35 (22-66) | NP | 57 (35-75) | 49 (36-64) | 48 (35-75) |
| Treated CIN | CIN3 | CIN1-CIS | CIN3-CIS | CIN1-3 | CIN2-3 |
| Grade of VaIN | VaIN 1-3 | VaIN1-cancer | VaIN 1-3 | VaIN1-cancer | VaIN2-cancer |
| Cum incidence of VaIN | 8/219 (4%) | 5/43 (0,1-4,7%) | 41 (5,1%) | 5/9 | 7/94 (7,4%) |
| interval (months) | <12 | <24 | 24 | NP | 45 |

Le suivi reste justifié même après une hystérectomie / CIN



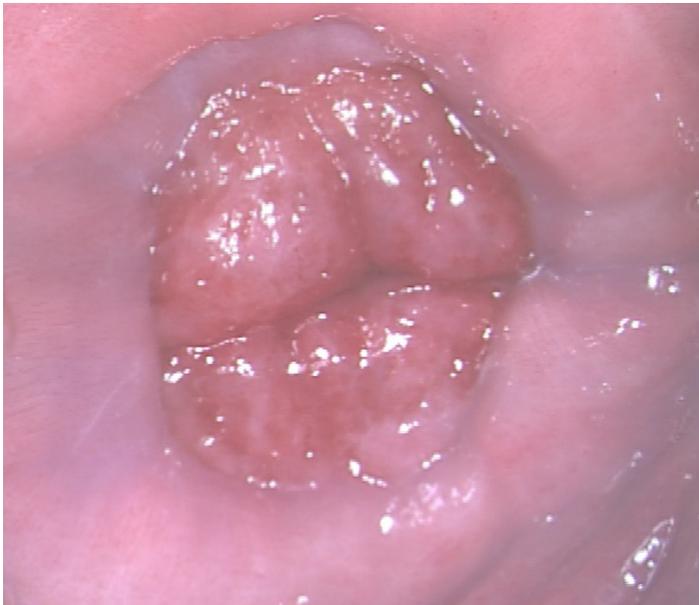


RECHERCHE DU MEILLEUR TEST POUR LE SUIVI POST-LLETZ

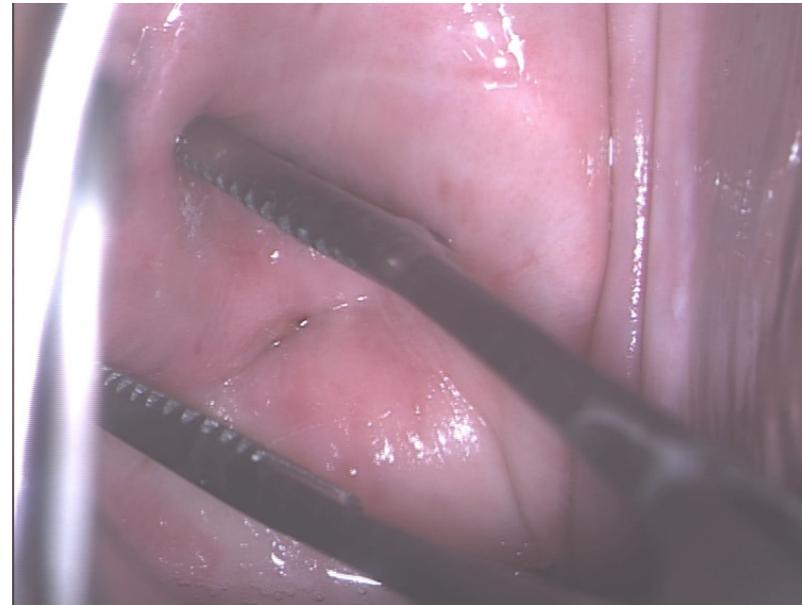
Arbyn 2017, Onuki 2016, Kocken 2012, Cubie 2014, Polman 2017

| | Sen | Spe | VPP | VPN |
|--------------------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------|--------------------|
| Margins status | 55.8 [45.8-65.5] | 84.4 [79.5-88.4] | - | - |
| Dual immunostaining (p16/Ki67) | 69.2 | 90.4 | 51.9 | 95.1 |
| Cytology (ASCUS+) | 74 [68-79] | 85 [83-86] | 25 [22-28] | 98 [97-98] |
| HPV test (DNA) | 91 [88-94] | 83 [82-84] | 28 [26-31] | 99 [99-100] |
| HPV Genotyping | 89 [82-94] | 76 [75-78] | 28 [24-33] | 99 [98-99] |
| HPV test (RNA) | 91 | 84 | 28% | 99% |

RISQUE PLUS ÉLEVÉ DE COLPOSCOPIE INSATISFAISANTE À LA SUITE D'UN TRAITEMENT DE CIN

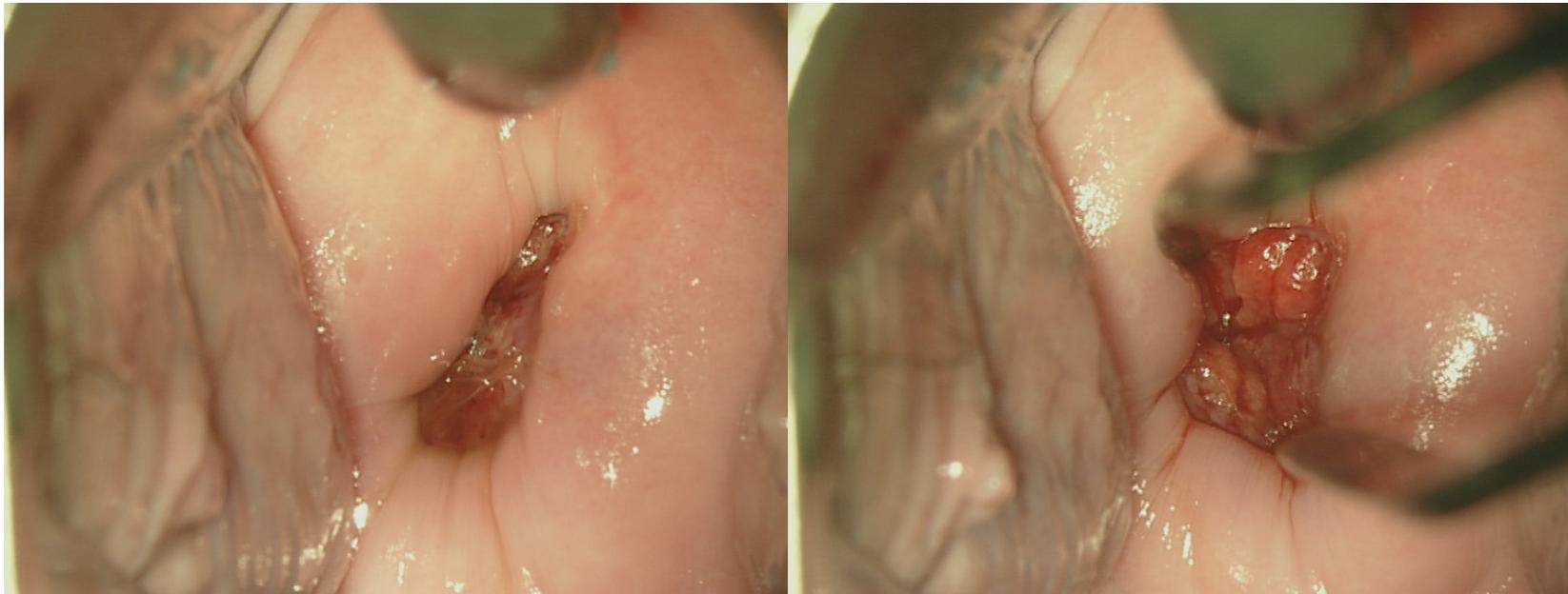


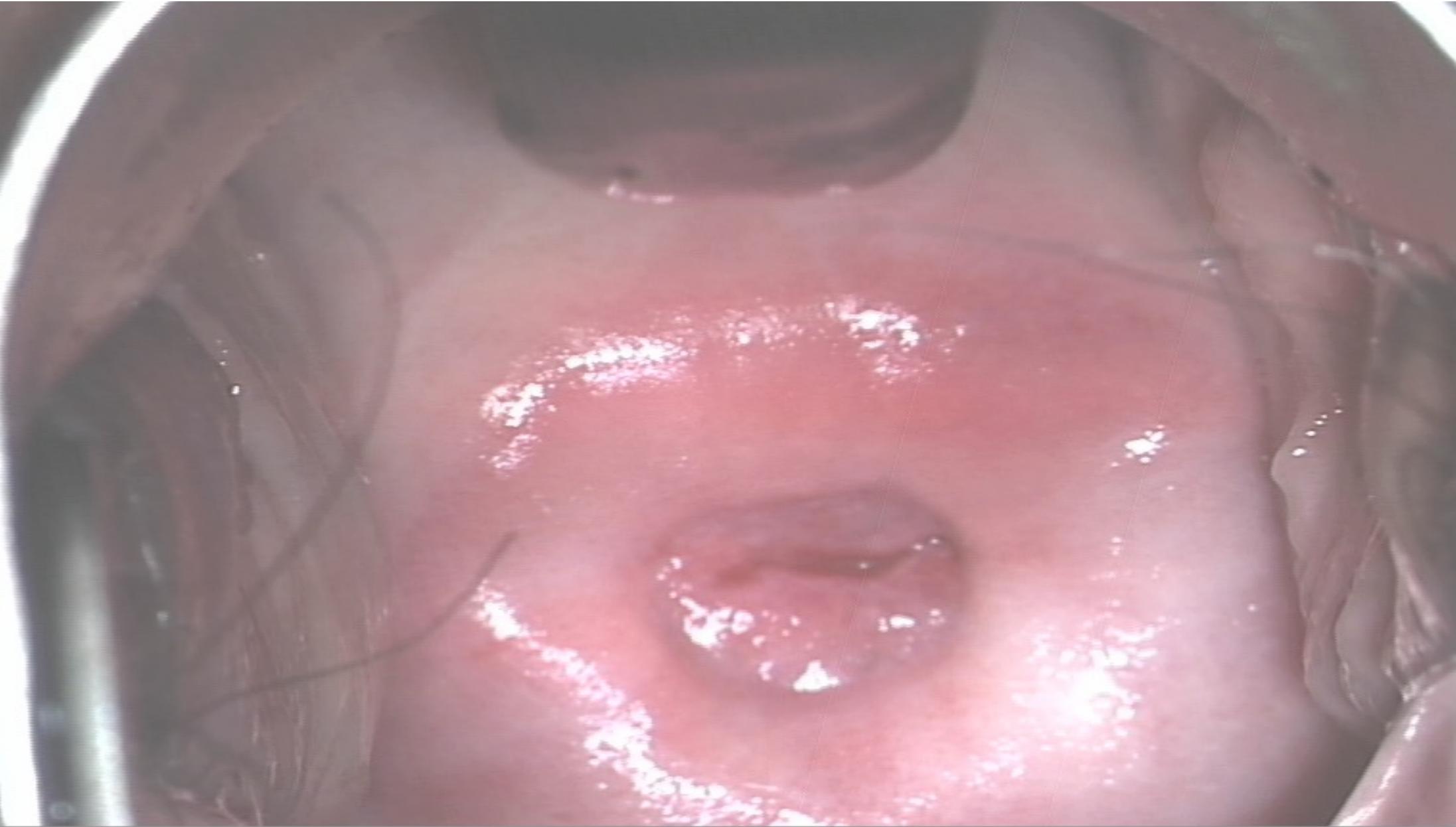
Nouvelle ZT post-conisation
Examen colposcopique satisfaisant

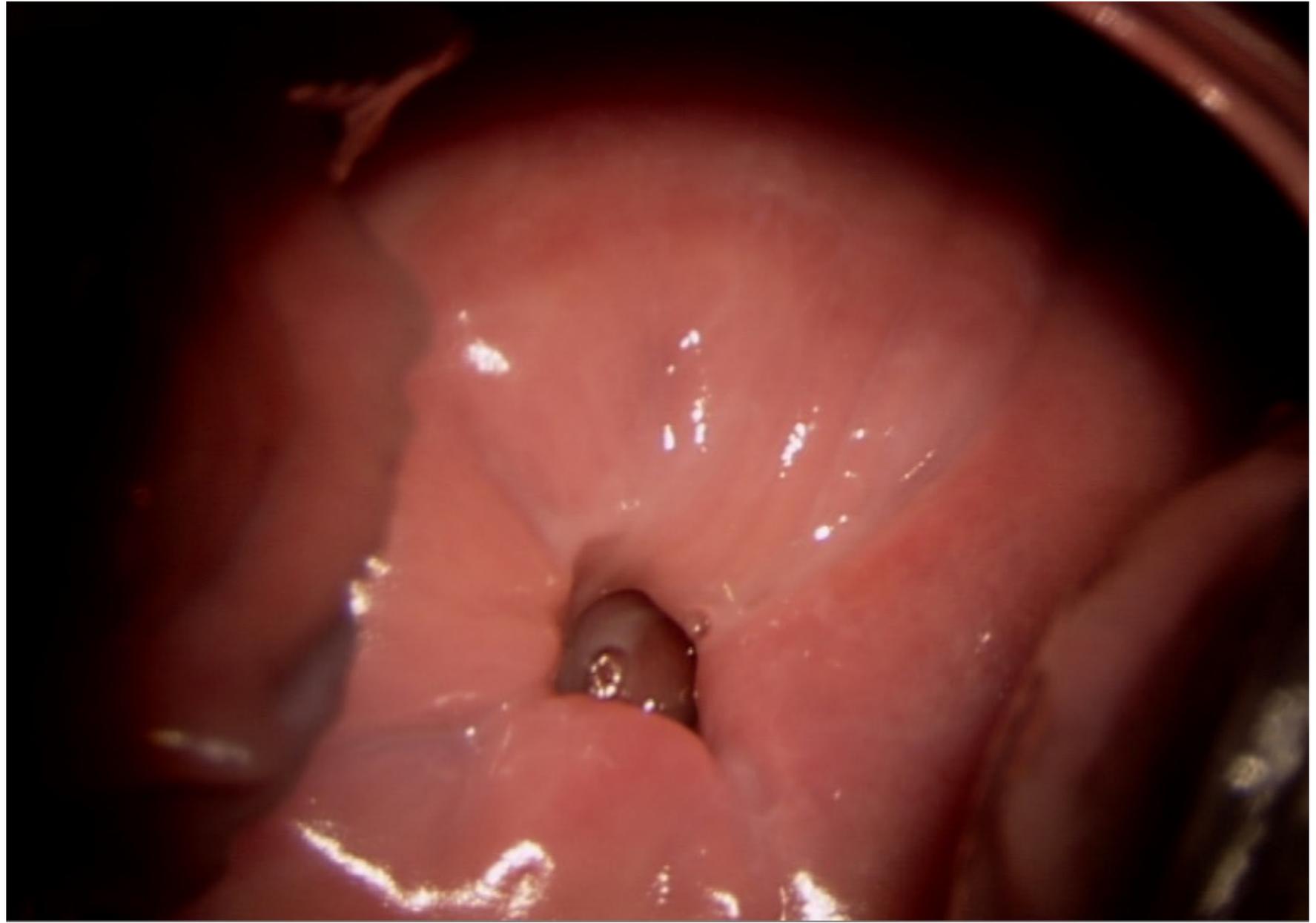


ZT3 post-conisation
Examen colposcopique non satisfaisant

Même satisfaisant, l'examen colposcopique est souvent plus difficile.



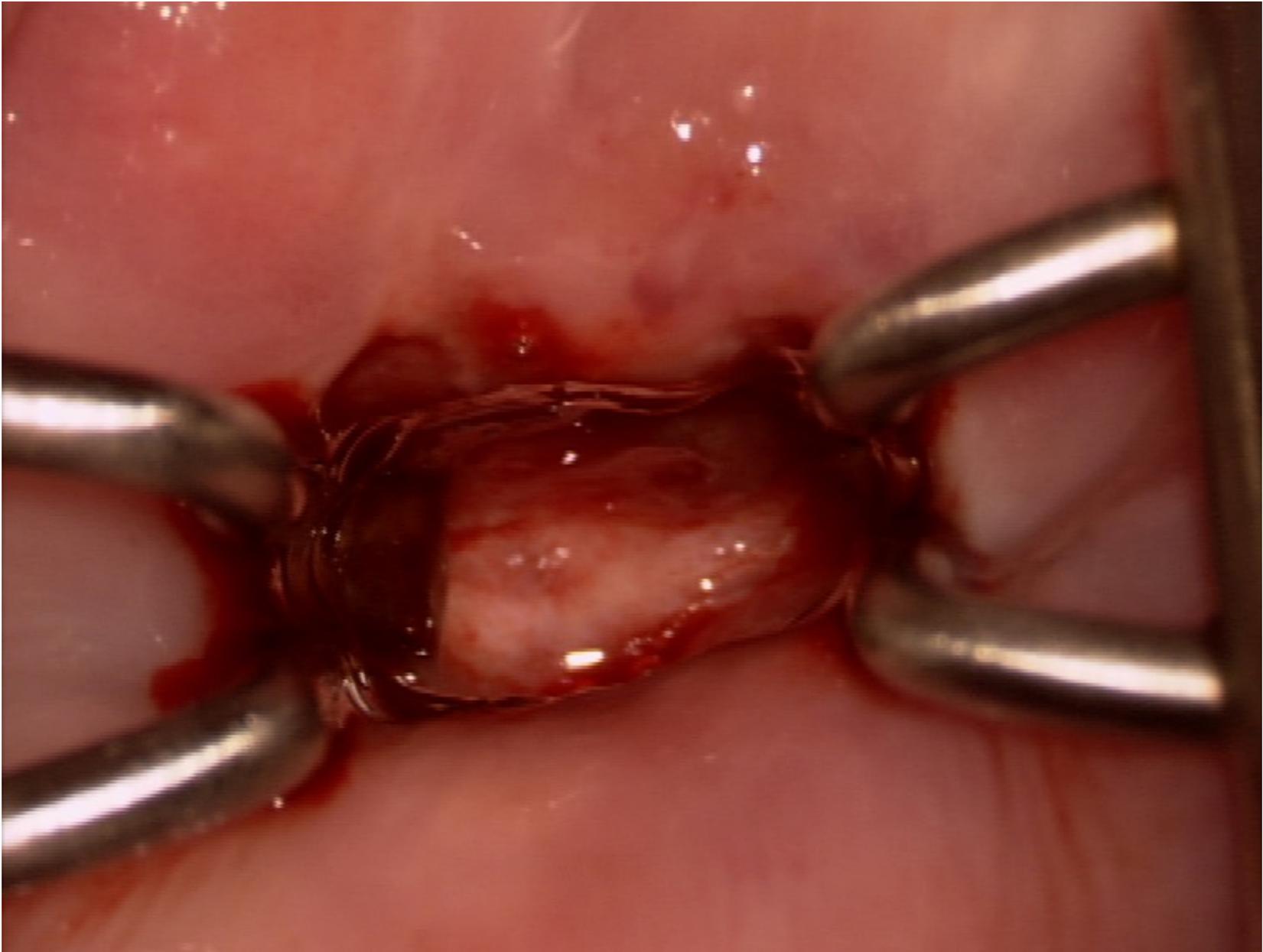












Performance de l'examen colposcopique dans le suivi post-thérapeutique des CIN

Moss et al. J low Genit Tract Dis 2009

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

Suivi post-thérapeutique des CIN

Cytologie vs Cytologie-Colposcopie

Soutter et al. BJOG 2006

- Diagnostic des lésions résiduelles ou récurrentes de CIN 2-3

| | Cytology | Cytology + Colposcopy |
|-------------|----------|-----------------------|
| sensitivity | 64% | 91% |
| Specificity | 95% | 88% |

- Cytologie + colposcopie :
 - Détection de 8 cas supplémentaires / 1000
 - 88 " fausses alertes " supplémentaires / 1000

Facteurs de risque de récurrence: signification de la persistance d'une infection à HPV

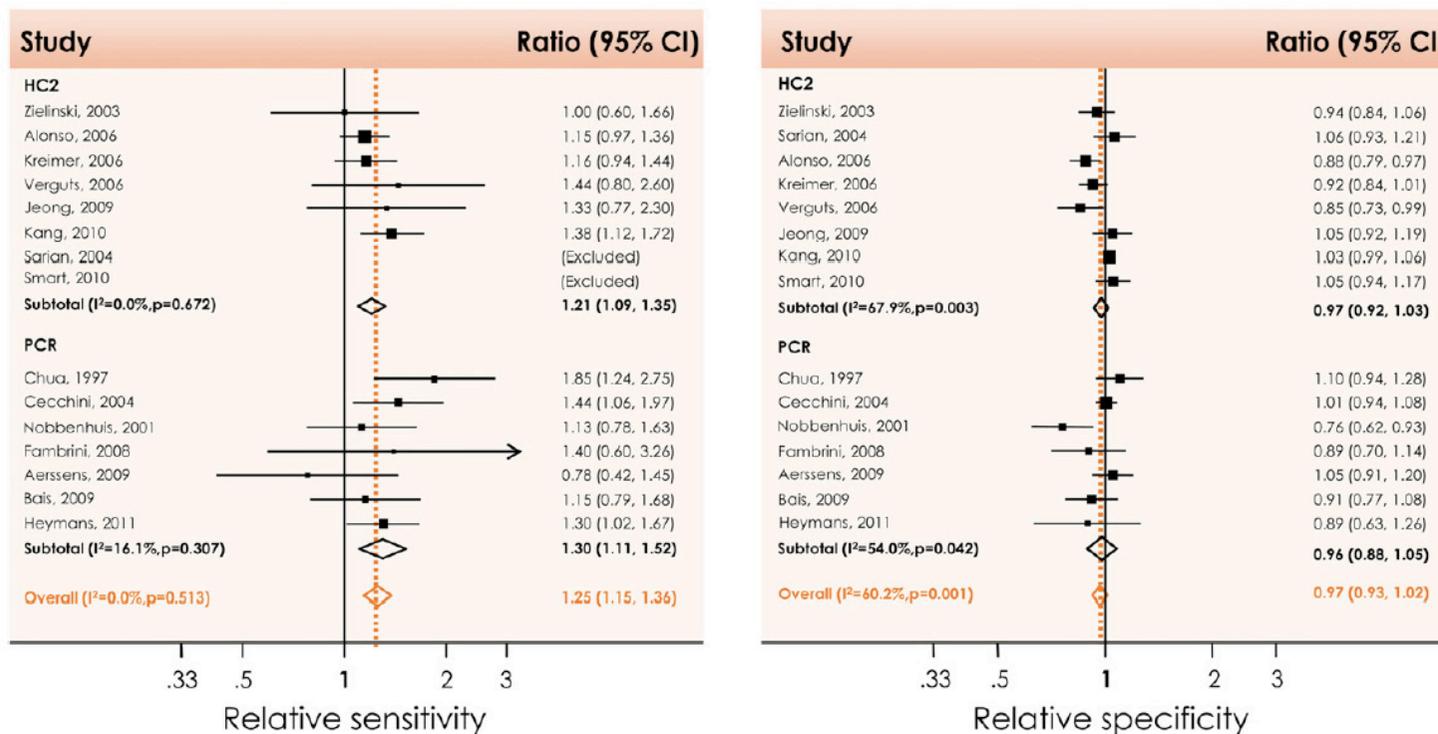
Lubrano et al. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2012

| | OR | 95%CI | p value |
|-------------------|-----|---------|---------|
| Age | 0.9 | 0.2-3.3 | 0.9 |
| Positive margins | 2.7 | 1.5-4.7 | 0.001 |
| Post therapy HPV+ | 4.1 | 2.4-7.3 | <0.001 |

Suivi post-thérapeutique des CIN

Cytologie vs Test HPV

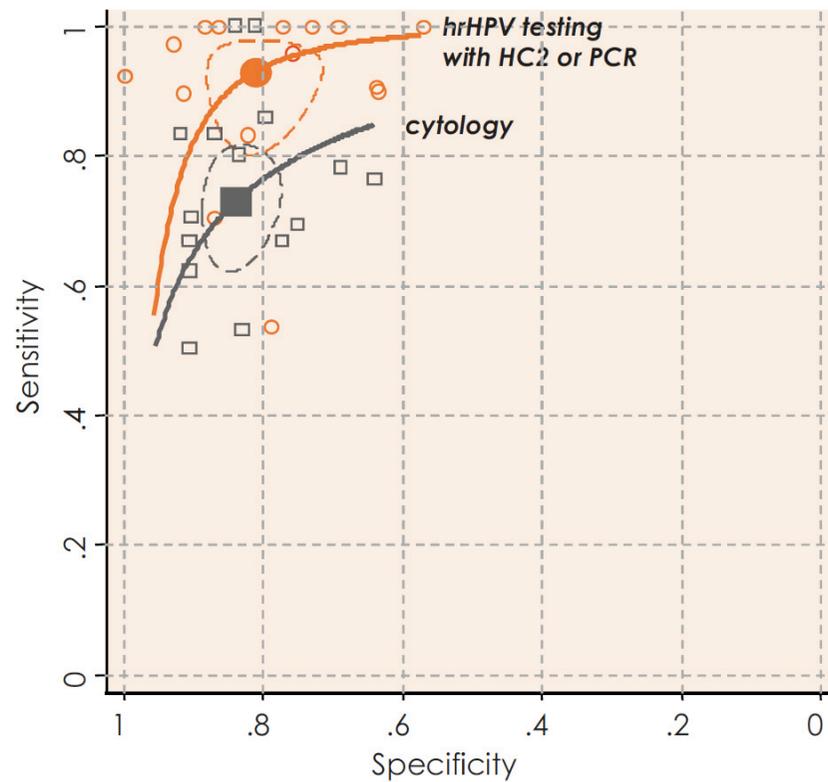
Arbyn et al. Vaccine 2012



Le test combiné n'était pas significativement plus sensible mais significativement moins spécifique que le VPH seul (Re Sen=1,07 ; 95%CI:0,97-1,16 & Re Spe=0,91 ; 95%CI:0,88-0,94)

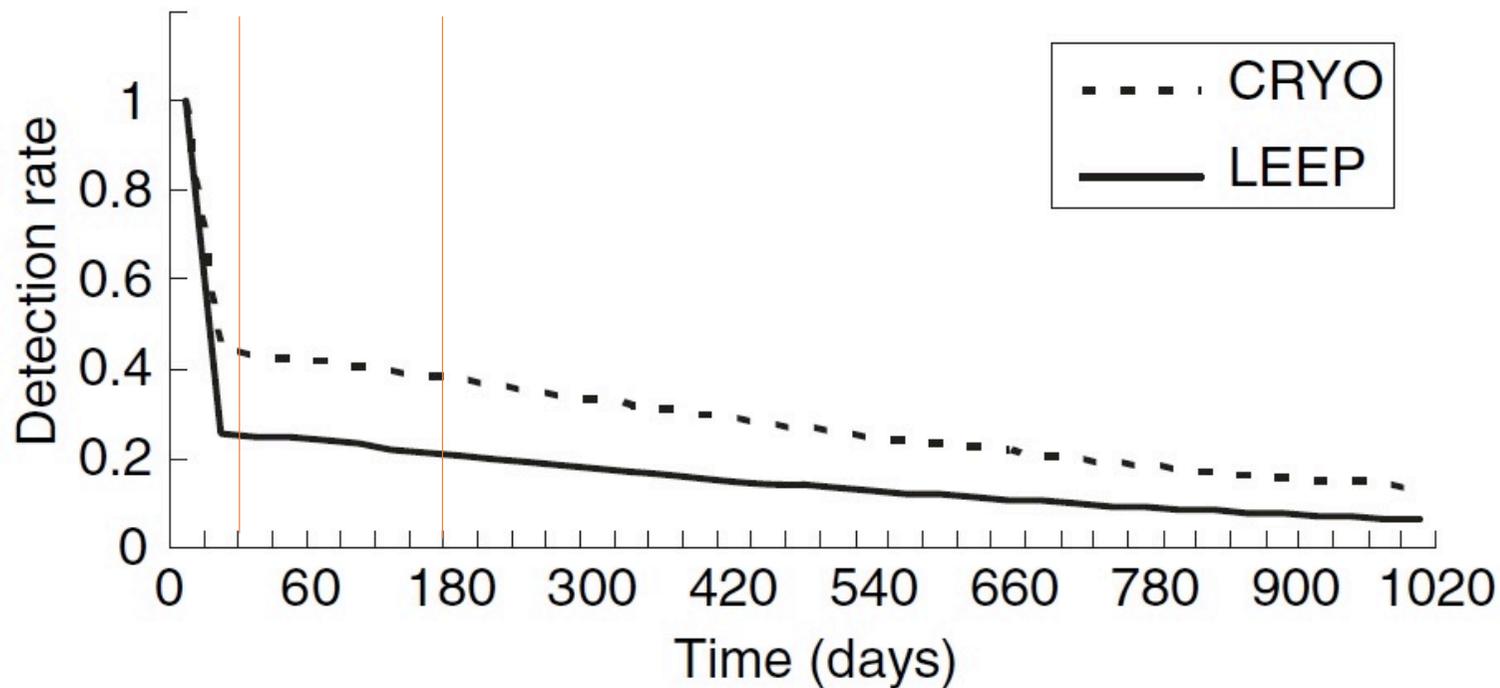
Suivi post-thérapeutique des CIN Cytologie vs Test HPV

Arbyn et al. Vaccine 2012



LE TEST DE DÉPISTAGE DU HPV APRÈS UN TRAITEMENT CONSERVATEUR : QUAND DOIT-IL ÊTRE EFFECTUÉ ?

Aerssens et al. Histopathology 2008



PROTECTION À LONG TERME D'UN TEST NÉGATIF APRÈS LLETZ

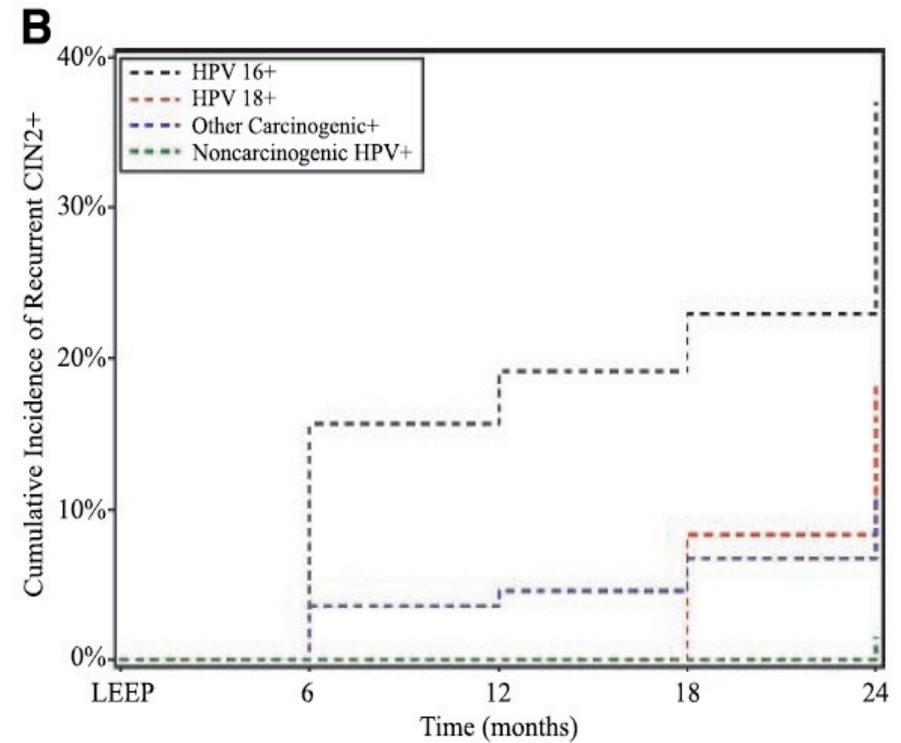
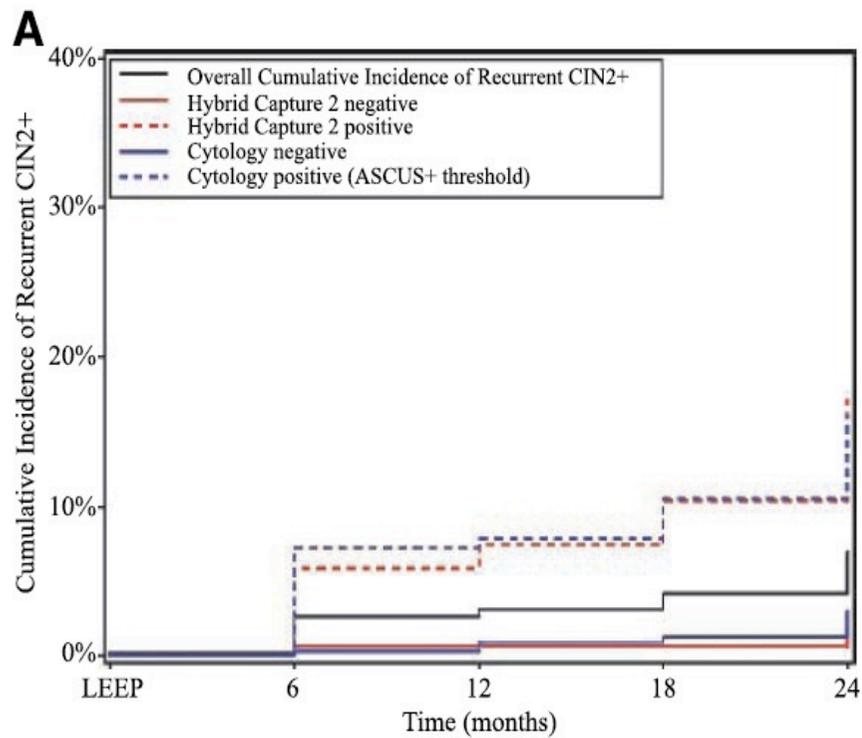
Strander et al. Eur J Cancer 2007

| Time between treatment and recurrence (for cases) | Cases HPV ^{POS} | Controls HPV ^{POS} | OR of HPV ^{POS} |
|---|--------------------------|-----------------------------|--------------------------|
| 2–16.3 Years (whole population) | 45/189 (24%) | 44/378 (12%) | 2.5 (1.6–3.8) |
| 2–3.6 Years | 21/63 (33%) | 14/126 (11%) | 4.9 (2.2–11.0) |
| 3.6–6.7 Years | 14/63 (22%) | 12/126 (10%) | 2.4 (1.1–5.3) |
| >6.7 Years | 10/63 (16%) | 18/126 (14%) | 1.1 (0.5–2.5) |
| Test for trend | | | $p < 0.05$ |

Protection après un test HPV négatif **jusqu'à 6 ans** après le traitement

ESSAI SUR LE TEST VPH DANS LE SUIVI POST THÉRAPIE CONSERVATRICE : La valeur de l'identification du type de VPH ?

Kreimer et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006



ESSAI SUR LE TEST VPH DANS LE SUIVI POST THÉRAPIE CONSERVATRICE : La valeur de l'identification du type de VPH ?

Kreimer et al. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006

| | Referral, % | Sensitivity, % (95% CI) | Specificity, % (95% CI) | PPV, % (95% CI) | NPV, % (95% CI) |
|--------------------------------|-------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|------------------------|
| Cytology* | | | | | |
| ASCUS+ † | 34.0 | 78.1 (60.0-90.7) | 69.1 (64.6-73.3) | 15.2 (10.1-21.5) | 97.8 (95.5-99.1) |
| LSIL+ | 15.7 | 59.4 (40.6-76.3) | 87.4 (84.0-90.3) | 25.0 (15.8-36.3) | 96.3 (94.6-98.3) |
| HSIL+ | 3.7 | 34.4 (18.6-53.2) | 98.5 (96.8-99.4) | 61.1 (35.7-82.7) | 95.5 (93.2-97.2) |
| HC2 | 39.8 | 90.6 (75.0-98.0) | 63.8 (59.2-68.2) | 15.0 (10.3-20.9) | 99.0 (97.0-99.8) |
| HPV PCR | | | | | |
| Carcinogenic HPV | 37.1 | 96.9 (83.8-99.9) | 67.1 (62.6-71.4) | 17.2 (12.0-23.5) | 99.7 (98.2-100) |
| Carcinogenic HPV persistence ‡ | 23.8 | 77.4 (58.9-90.4) | 80.0 (75.9-83.7) | 21.6 (14.4-30.4) | 98.0 (96.0-99.2) |
| HPV16 | 12.8 | 59.4 (40.6-76.3) | 90.5 (87.4-93.0) | 30.6 (19.6-43.7) | 96.9 (94.8-98.4) |
| Any HPV | 57.5 | 100 (89.1-100) | 45.4 (40.8-50.2) | 11.5 (8.0-15.8) | 100 (98.2-100) |
| Any HPV persistence ‡ | 33.7 | 77.4 (58.9-90.4) | 69.4 (64.9-73.7) | 15.3 (10.0-21.9) | 97.7 (95.4-99.1) |
| Combination testing§ | 41.0 | 96.9 (83.8-99.9) | 62.9 (58.3-67.4) | 15.6 (10.8-21.4) | 99.7 (98.1-100) |
| Cervigram | | | | | |
| Low-grade impression (P1+) | 12.2 | 36.7 (19.9-56.1) | 89.5 (86.2-92.2) | 19.3 (10.0-31.9) | 95.4 (92.9-97.2) |

L'OBSERVANCE DU TRAITEMENT ET LE COMPORTEMENT DES PATIENTES APRÈS LA PRISE EN CHARGE DES CIN

Une mauvaise observance du protocole de suivi de référence par les patientes semble courante.

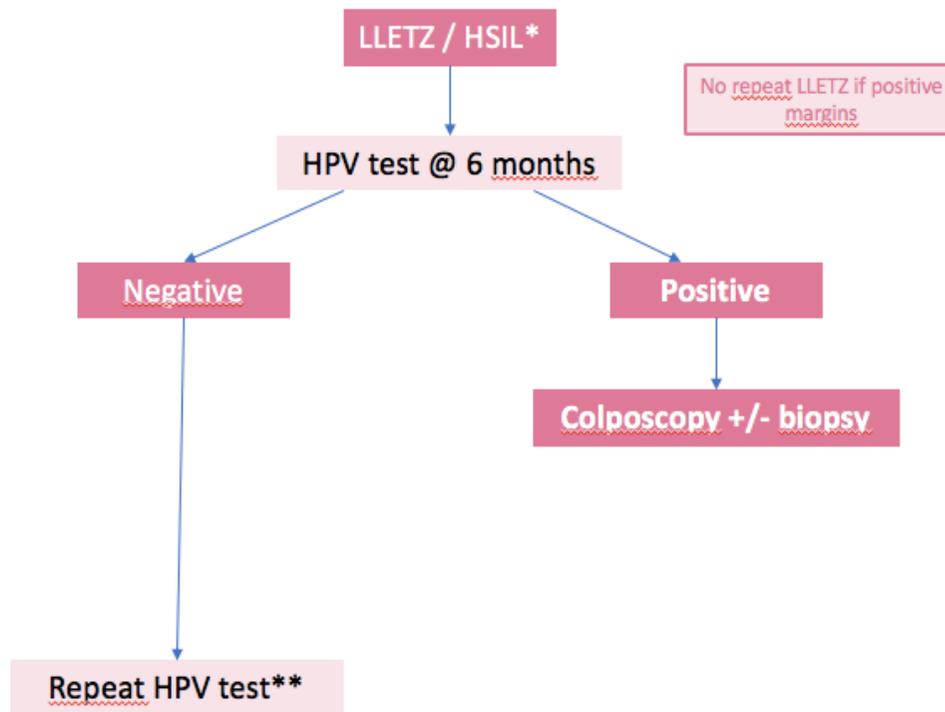
Cristiani et al Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2007

- 21 % ont été perdus de vue à la suite d'un suivi
- 43 % n'ont pas fait l'objet d'un suivi complet

le taux de conformité au suivi recommandé :

- **Greenspan et al Obstet & Gynecol 2007** : 55.6%
- **Khalid et al IMJ 2010** : 60%.

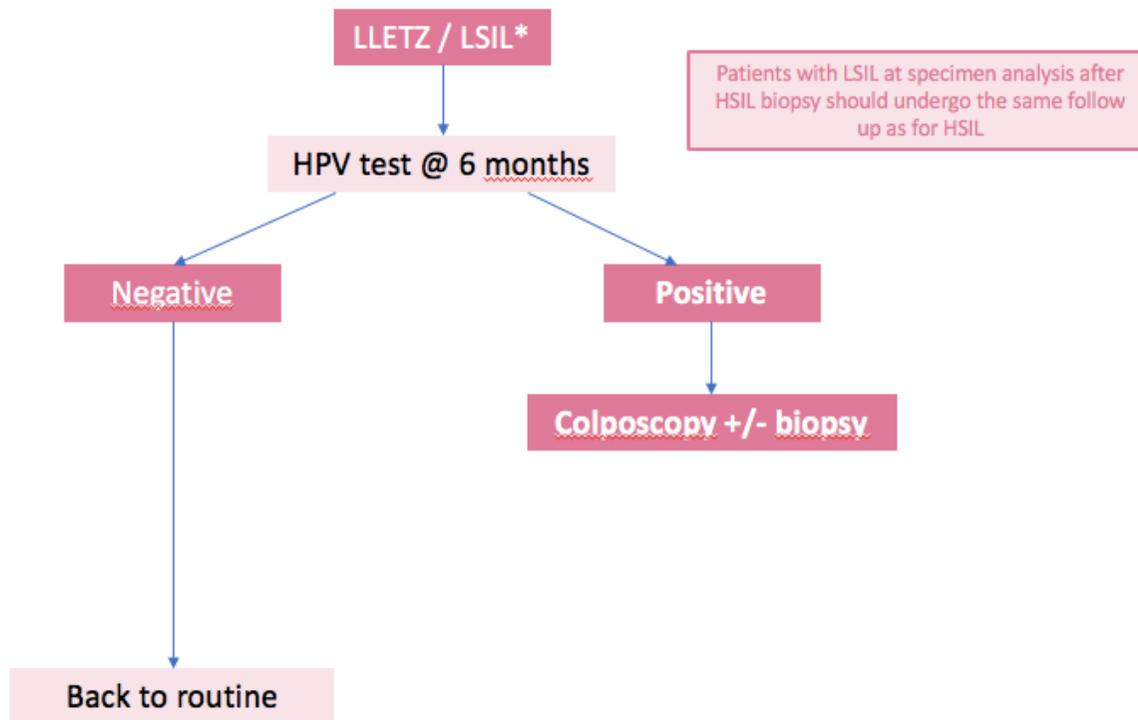
Suivi des lésions de haut-grade après conisation



*Same follow-up for all types of therapy

**Life long follow up

Suivi des lésions de bas-grade après conisation



*Same follow-up for all types of therapy

TAKE HOME MESSAGE

- Un suivi attentif à long terme est nécessaire après le LLETZ.
- La virologie est actuellement le meilleur test de guérison après un traitement CIN.
- Le test de dépistage du VPHrHr devrait être inclus dans les tests post-traitement 6 mois après le traitement, parce que le test de dépistage du VPHrHr a une sensibilité plus élevée que la cytologie pour détecter une maladie post-traitement de haut grade et a une spécificité similaire.
- Renseignements oraux et écrits des patientes concernant le besoin de suivi

