

Cervical intraepithelial neoplasia : comment suivre après le traitement ?

V. LAVOUÉ ¹, F. NICOLAS ¹, M.C. VOLTZENLOGEL ¹, S. HENNO ²,
F. BURTIN ², J. LEVÈQUE * ¹
(Rennes)

Résumé

Les femmes traitées d'une lésion cervicale de haut grade (CIN2 & 3) ont un risque carcinologique élevé (x 5 par rapport à la population générale) et prolongé (au-delà de 25 ans) tant de lésions cervicales qu'extra-cervicales. Les cancers invasifs cervicaux se développent à partir de lésions pré-malignes résiduelles (lésions que l'on observe majoritairement dans les 2 ans après la conisation), ou récidivantes (plus tardives, liées à la reprise du processus lésionnel qui part d'une infection HPV à haut risque sur un col a priori guéri). Les protocoles de surveillance cytologique et colposcopique actuels posent le problème de leur sensibilité insuffisante, et de la médiocre compliance des patientes à ce suivi prolongé. Le test HPV recherchant la présence d'HPV à haut risque bénéficie d'une sensibilité élevée et présente une très forte valeur prédictive négative. L'adjonction (voire la substitution) de ce test à la surveillance cytologique 3 à 6 mois

1 - CHU Anne de Bretagne - Service de gynécologie - 16 boulevard de Bulgarie -
BP 90347 - 35203 Rennes cedex 2

2 - CHU Pontchaillou - Service d'anatomie et cytologie pathologiques - Rue Henri
Le Guillou - 35000 Rennes cedex

* Correspondance : Jean.Leveque@chu-rennes.fr

après la conisation permet de distinguer un groupe de patientes à bas risque de lésion résiduelle (aux 2 tests négatifs) pouvant bénéficier d'un dépistage classique, d'un groupe à haut risque ayant au moins l'un des 2 tests positifs devant bénéficier d'une exploration colposcopique et d'une surveillance renforcée. À plus long terme, le dépistage des lésions récidivantes nécessite un suivi cytologique régulier et prolongé qui se heurte à une compliance médiocre. À l'identique du dépistage primaire des lésions cervicales, le suivi des patientes après conisation doit bénéficier de l'adjonction du test HPV et mériterait d'être protocolisé et organisé.

Mots clés : néoplasie intra-épithéliale cervicale, human papillomavirus, conisation, frottis cervico-utérin, test HPV, colposcopie, adénocarcinome in situ cervical, surveillance

Déclaration publique d'intérêt

Les auteurs déclarent ne pas avoir d'intérêt direct ou indirect (financier ou en nature) avec un organisme privé, industriel ou commercial en relation avec le sujet présenté.

INTRODUCTION

La prévention secondaire du cancer du col utérin repose sur le dépistage et la prise en charge des lésions pré-malignes induites par les human papillomavirus à haut risque (hr-HPV) [1] : les lésions de haut grade (*Cervical Intraepithelial Neoplasia* 2 & 3, CIN2+) ont un risque de persistance et d'évolution [2] justifiant un traitement principalement par résection à l'anse diathermique et conisation ou vaporisation laser. La surveillance post-thérapeutique de ces lésions vise à rechercher une lésion résiduelle (survenant dans les 2 ans après le traitement) ou récidivante (plus tardive après 2 ans) susceptible de faire le lit d'un cancer infiltrant au niveau du col utérin, et plus largement au niveau périnéal. Elle est donc justifiée par :

- le risque d'échec thérapeutique estimé à 90-95 % [3, 4], et alors les récurrences sont précoces survenant majoritairement dans les 2 ans [5-9] ;

- la persistance à long terme d'un risque de développement de nouvelles lésions en particulier invasives [10-12] ;
- le risque de voir se développer des lésions extra-cervicales HPV induites [13, 14].

Pour les cliniciens, trois conséquences émergent : les patientes traitées pour une CIN2+ doivent donc bénéficier d'une surveillance (a) plus serrée que celle proposée aux autres femmes (et l'étude de nouveaux outils plus performants est nécessaire) ; (b) plus prolongée (au-delà de l'âge limite retenu pour le dépistage standard des lésions cervicales) ; (c) étendue aux autres cibles potentielles de l'infection HPV (et là encore la place des nouveaux outils semble prometteuse).

Cette surveillance repose classiquement sur la mise en évidence de lésions cervicales cytologiques dépistées par le frottis cervico-utérin et/ou histologiques diagnostiquées par la colposcopie avec biopsie : les recommandations françaises de l'ANAES (Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé *) font état d'un contrôle cytologique et colposcopique entre 3 et 6 mois suivi d'un frottis 6 à 12 mois plus tard, puis d'une surveillance cytologique annuelle lorsque tous les tests sont négatifs [15]. Deux écueils menacent cette attitude :

- la performance des tests diagnostiques (Tableau 1) [16, 17] ;
- la compliance des patientes à un suivi aussi rigoureux que prolongé qui est variable [9], et force est de reconnaître que ce sont souvent les femmes ayant le plus besoin du suivi qui y échappent.

Tableau 1 - Principaux avantages et inconvénients comparés des tests de suivi après traitement d'une CIN2+

	Avantages	Inconvénients
Cytologie	Coût Diffusion large	Sensibilité faible Dépendant du préleveur et du lecteur → Reproductibilité faible
Colposcopie	Bon examen de TRIAGE en cas de cytologie et/ou test HPV+	Opérateur dépendant Anatomie dépendant
Test HPV	Sensibilité Indépendant du préleveur et du lecteur → Reproductibilité	Coût Spécificité moyenne → Gestion non consensuelle des patientes HPV+ / cytologie normale

* L'ANAES a été regroupée, avec d'autres commissions, au sein de la Haute Autorité de santé (HAS) le 13 août 2004.

La notion de marqueur de risque (et donc du test définissant ce marqueur de risque) va permettre de sélectionner les patientes traitées en 2 groupes :

- les patientes ne justifiant pas d'une surveillance drastique puisque n'étant pas exposées : on se basera sur la valeur prédictive négative (VPN) élevée du test pour définir cette sous-population ;
- les patientes exposées à ce marqueur : la qualité du test alors requise est sa forte sensibilité ; il paraît possible de compenser son éventuel manque de spécificité et de valeur prédictive positive (VPP) par un triage faisant appel aux tests classiques (frottis et colposcopie-biopsie).

Tout naturellement, le marqueur de risque retenu a été l'infection persistante à hr-HPV et sa recherche par capture d'hybrides ou PCR. L'introduction de ce test et son couplage avec les tests classiques (frottis et colposcopie-biopsie) sont au cœur du débat sur le suivi des patientes traitées pour CIN2+ [18, 19].

I. LES LÉSIONS POST-THÉRAPEUTIQUES

I.1. Fréquence des lésions post-thérapeutiques

Elle est diversement appréciée dans la littérature, mais l'on peut se baser sur l'expérience récente de 2 équipes françaises référentes :

- Lille [20] : dans cette série de 205 patientes avec un taux de résection non *in sano* de 36,1 %, sont observées 36,2 % de lésions résiduelles et 2 % de lésions récidivantes,
- Besançon [21] : chez 386 patientes (25,5 % de résection non *in sano*) sont observées 4,6 % de lésions résiduelles et 2,6 % de lésions récidivantes.

I.2. Les lésions observées

On distingue les lésions post-thérapeutiques précoces qui sont probablement dues aux lésions résiduelles survenant dans les 2 premières années suivant le traitement [22], et les lésions tardives témoignant de la persistance du processus lésionnel qui à partir d'une infection à hr-HPV persistante et transformante conduit au cancer [23].

Une étude de cohorte suédoise récente fait état à 25 ans d'un risque relatif de cancer invasif après traitement d'une lésion CIN3 de 2,34 (95 % IC = 2,18-2,50) pour le col et de 6,82 [95 % IC = 5,61-8,21] pour le vagin, avec un risque accru pour les patientes de plus de 50 ans [12], faisant écho à d'autres travaux dont les conclusions sont similaires [10, 11]. Enfin dernier point, un passé de lésions cervicales (de survenue plus précoce que les autres lésions génitales [14]) doit inciter à une surveillance prolongée de l'ensemble du périnée [13] : le risque relatif de lésions extra-cervicales est plus élevé après diagnostic d'une CIN (RR respectifs de lésions vulvaires : 2,22 [95 % IC : 1,79-2,73], vaginales : 6,74 [95 % IC : 5,24-8,56] et anales : 4,68 [95 % IC : 3,87-5,62]).

1.3. Les situations à risque de lésions résiduelles et récidivantes

Le traitement conservateur des CIN2+ est devenu la règle et les différentes méthodes thérapeutiques présentent le même taux de récurrence oscillant entre 5 et 30 % [4, 24-28] : selon la Cochrane [3], les récurrences sont de 3 à 5 % après conisation à la lame froide ou électro-résection à l'anse diathermique et de 5 à 9 % après vaporisation laser. La cryothérapie n'est pas recommandée en France comme traitement des CIN2+ en raison de ses performances médiocres en comparaison des autres techniques (odds ratio du risque de cancer invasif après cryothérapie *versus* autres traitements conservateurs : 2,98 [95 % IC : 2,09-4,26] [22]), tandis que les techniques d'excision sont recommandées devant les CIN2+ car elles permettent un diagnostic histologique fiable (dans une population générale, environ 15 % des diagnostics de CIN2+ ne sont pas confirmés [28]). Plusieurs facteurs de risque de récurrence ont été identifiés :

(a) les marges chirurgicales : une méta-analyse [29] a été publiée récemment reprenant 66 articles publiés entre 1975 et 2006 sur 35 109 patientes âgées de 27,0 à 45,7 ans. Vingt-quatre pour cent des patientes opérées (n = 8 091) (conisation à la lame froide chez 10 790 femmes, au laser chez 6 089, résection à l'anse chez 10 906 et procédures mixtes chez les 7 324 patientes) présentaient des marges envahies. Le risque relatif de présenter une lésion de haut grade après traitement laissant des marges envahies est de 6,09 [95 % IC = 3,87-9,60] correspondant à un risque absolu de 18 % *versus* 3 % en cas de marges saines. De plus, le risque est plus important lorsque ce sont les marges endo-cervicales qui sont intéressées [30, 31]. Toutefois, près de 65 % des patientes présentant des récurrences après conisation avaient eu une résection *in sano* [32-35], et en tenant le raisonnement inverse, dans la série de

Besançon [21], sur les 95 patientes ayant eu une résection non *in sano*, seules 11 ont présenté une récurrence (11,6 %) : en conséquence, il ne semble pas logique d'imposer une reprise chirurgicale en cas de marges positives sur le conisat. En fait, l'infection par hr-HPV est éliminée chez un grand nombre de patientes après traitement chirurgical (dans 80,4 % [36] à 94 % des cas [37]) probablement en relation avec la diminution de la charge virale et la réaction immunitaire due à la cicatrisation [38]. Les patientes présentant une récurrence ont par contre constamment une infection persistante : la persistance d'une infection virale après conisation représente donc un excellent marqueur de risque de récurrence [39-43]. Une preuve indirecte du rôle de l'infection à hr-HPV est apportée par le fait que les récurrences post-thérapeutiques sont plus fréquentes chez les fumeuses [44] en se souvenant que le tabagisme nuit à la clairance virale [45] ;

(b) la sévérité de la lésion CIN initiale est un facteur de récurrence [42] précoce mais aussi tardive : dans l'étude de cohorte de la Colombie britannique [22], l'odds ratio de risque de cancer invasif après traitement conservateur d'une CIN3 *versus* CIN1 & 2 est de 4,10 [95 % IC : 2,70-6,22] ;

(c) la nature de l'infection à hr-HPV : la charge virale élevée avant traitement est à l'identique incriminée [46, 47] ; le type d'hr-HPV semble important : comme attendu l'HPV16 est volontiers retrouvé dans les récurrences [48] et plus particulièrement les variants non européens (qui sont aussi plus pourvoyeurs de lésions de haut grade) [49] ;

(d) l'âge de plus de 40 ans est un facteur de risque de récurrence (odds ratio plus de 40 ans *versus* moins de 40 ans : 1,75 [95 % IC : 1,12-2,74] [22]) sans doute du fait que les patientes les plus âgées sont les plus à même de présenter des infections persistantes [50].

II. LES MOYENS DE SURVEILLANCE POST-THÉRAPEUTIQUE

En pratique clinique, 3 tests sont utilisés dans la surveillance post-thérapeutique des CIN : la cytologie, la colposcopie et la virologie (test HPV) présentant chacun leurs particularités (Tableau 1). L'intérêt clinique d'un test est défini par [51] :

- sa sensibilité : capacité du test à reconnaître dans la population des femmes traitées celles qui présentent une récurrence ;
- sa spécificité : capacité du test à écarter celles qui n'ont pas de lésion ;

- sa valeur prédictive positive : qui renseigne sur l'intérêt à traiter ;
- sa valeur prédictive négative : qui renseigne sur l'intérêt à surveiller.

Ces tests peuvent être utilisés seuls, mais leur combinaison est séduisante : reste à définir la meilleure politique tenant compte de l'intérêt des patientes et du souci d'un bon rapport coût/efficacité [52].

II.1. La cytologie

C'est l'outil le plus couramment employé en raison de son faible coût et de sa facilité de réalisation : elle a fait la preuve de son efficacité sur la réduction du cancer du col utérin dans les programmes de dépistage où sa sensibilité moyenne est compensée par la répétition des frottis. Dans le cadre du suivi post-conisation, la sensibilité et la spécificité de la cytologie sont encore inférieures à ce qui est observé dans les programmes de dépistage (Tableau 2) [21, 53-55] ; le principal problème est représenté par :

- le nombre élevé de faux négatifs des frottis en relation avec les variations de lecture inter-pathologistes et l'échantillonnage moins satisfaisant sur les cols traités [54, 56-58] ;
- qui pourrait être compensé par la répétition des frottis : dans l'étude hollandaise de Kocken [59], 3 frottis de surveillance négatifs à 6, 12 et 24 mois confèrent aux patientes antérieurement traitées d'une CIN2+ un risque comparable à celui de la population générale ;
- mais ce dernier point se heurte d'une part au manque de compliance des patientes au suivi cytologique qui n'est que de 30 à 50 % et diminue avec le temps [60], et d'autre part à la diminution de spécificité [46].

Tableau 2 - Performances de la cytologie dans le suivi post-thérapeutique des CIN [21, 53-55]

Auteurs nombre de cas	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	Valeur prédictive positive (%)	Valeur prédictive négative (%)
Paraskevaidis [54] n = 123	49	87	39	91
Zielinski [55] n = 108	83	87	28	99
Kreimer [53] n = 610	78	69		97
Riethmuller [21] n = 386	72	95		98

II.2. La colposcopie

L'examen est difficile dans le suivi post-conisation en raison des processus de cicatrisation qui donnent des images mimant l'infection à HPV (parakératose), ou les transformations atypiques de grade 2 HPV-induites (métaplasie). Par ailleurs, les sténoses cervicales post-conisation (en particulier lorsque des points hémostatiques ont été appliqués sur les commissures latérales du col et chez les patientes post-ménopausées) rendent la visualisation de la zone de jonction difficile. Enfin, la lecture est opérateur-dépendante avec de fortes variations inter-examineurs [61], et des diagnostics colposcopiques ou biopsiques peu fiables [62], en particulier dans la mise en évidence d'une micro-invasion [63]. Ainsi, la colposcopie n'offre pas de performances supérieures à la cytologie et n'est-elle pas recommandée en première intention aux États-Unis dans le suivi post-conisation [64]. La colposcopie améliore la sensibilité du frottis (au détriment de sa spécificité) lorsqu'elle lui est associée : (a) Soutter [65] a étudié les modifications apportées par la colposcopie après réalisation d'un frottis chez 2 244 patientes traitées d'une CIN1-3 (taux de lésions résiduelles de 3 %) ; la sensibilité a été améliorée par la colposcopie passant de 42 % à 97 % tandis que la spécificité chutait de 96,3 % à 87 % ; dans les situations de risque usuel l'adjonction colposcopie conduisait à diagnostiquer 8 cas supplémentaires de lésions pour 1 000 femmes au prix de 88 faux positifs, tandis qu'en situation de risque élevé (marges de résection positives) le gain de la colposcopie était de 13 cas pour 1 000 avec seulement 12/1 000 HPV faux positifs ; (b) l'école strasbourgeoise observe un gain (non significatif par rapport au frottis seul) de sensibilité en couplant le frottis à la colposcopie (sensibilité de la colposcopie seule : 71 %, contre 91,7 % de sensibilité pour l'association colposcopie et frottis sans perte majeure de sensibilité) ; dans cette étude de cohorte portant sur 288 patientes (taux de lésions résiduelles de 6,9 %), l'association colposcopie et cytologie permet de diagnostiquer sur 2 ans 95 % des échecs de traitement [66]. Donc la colposcopie seule n'apporte pas grand-chose par rapport à la cytologie mais est très performante dans une population sélectionnée (par une cytologie anormale ou un test HPV positif) : elle est donc dans le suivi post-conisation un excellent examen de triage [67] et, en conséquence, est recommandée en France dans les 3 à 6 mois après la conisation [15].

II.3. Le test HPV

La prévalence des hr-HPV dans les CIN2+ a été estimée à 84 % dans une méta-analyse récente [68] : l'HPV étant l'agent responsable des lésions observées, l'utilisation du test HPV dans le suivi des patientes conisées a donc été évaluée et comparée à la cytologie. Zelinski [69] dans sa méta-analyse de 11 séries retrouve une valeur prédictive négative du test HPV de 98 %, supérieure à celle du suivi cytologique (93 %), et recommande une double surveillance test HPV couplé au frottis (avec alors une sensibilité de 96 %, spécificité de 81 %, VPP de 46 % et VPN de 99 %). Des études plus récentes [46, 54, 70] retrouvent des chiffres voisins, meilleure sensibilité du test HPV, pour une spécificité proche de 80 %, et un bénéfice au couplage test HPV et suivi cytologique en termes de sensibilité et de valeur prédictive négative. Les dernières méta-analyses confirment l'intérêt du test HPV dans le suivi :

(a) pour Arbyn [16], la sensibilité relative du test HPV comparée à la cytologie est de 1,27 [95 % IC : 1,06-1,51] sans modification de la spécificité relative qui est de 0,94 [95 % IC : 0,87-1,01] ;

(b) une méta-analyse de 2006 portant sur 16 études montre que 10,2 % [95 % IC : 6,7-13,8] des patientes présentent une récurrence post-conisation ; la sensibilité du test HPV est de 94,4 % [95 % IC : 90,9-97,9] et la spécificité (très hétérogène d'une étude à l'autre) de 75,0 % [95 % IC : 68,7-81,4]. Comparée au suivi cytologique, la sensibilité relative du test HPV est de 1,16 [95 % IC : 1,02-1,33] pour une spécificité identique (0,96 % [95 % IC : 0,91-1,01]) [71] ;

(c) la méta-analyse de 2012 [72] portant sur 8 études regroupant 1 513 patientes traitées pour des CIN2+ montre que le test HPV réalisé à 6 mois permet un gain de sensibilité de 15 % [95 % IC : 1,06-1,25], sans altération de la spécificité (spécificité relative : 0,95 [95 % IC : 0,88-1,02]) tandis que le co-testing non seulement n'apporte qu'un bénéfice marginal en sensibilité mais entraîne 10 % d'explorations complémentaires en relation avec une chute de la spécificité des 2 tests combinés (Tableau 3).

Tableau 3 - Intérêts respectifs du suivi par cytologie, test HPV ou test HPV couplé à la cytologie après conisation pour un seuil de détection de lésions de CIN2+ [72]

	Sensibilité [95 % IC]	Spécificité [95 % IC]
Cytologie	0,79 [0,72-0,85]	0,81 [0,74-0,86]
Virologie	0,92 [0,87-0,96]	0,76 [0,67-0,84]
Co-testing	0,95 [0,91-0,98]	0,67 [0,60-0,74]

Le test HPV a donc des atouts dans la surveillance des patientes traitées et représente un marqueur de risque de récurrence précoce fiable :

- sa meilleure sensibilité par rapport à la cytologie pour dépister les lésions cervicales récidivantes mais aussi les lésions vaginales échappant en règle à la cytologie cervicale (sinon à la colposcopie) ;
- sa forte valeur prédictive négative qui permettrait de proposer d'alléger la surveillance chez des patientes à faible risque : ce point est important pour les patientes rétives à une surveillance par frottis itératifs, avec la réserve que la protection conférée par un test virologique négatif est limitée aux premières années ;
- sa nature même puisqu'il s'agit d'un examen aisé de réalisation, reproductible y compris sur un col conisé, automatisable (alors que la cytologie du moins en France n'est pas soumise à un contrôle de qualité) et objectif (non soumis aux aléas de l'observation humaine).

Ses limites sont représentées par son manque de spécificité comme dans le dépistage primaire et des stratégies potentiellement plus performantes sont à l'étude :

- utilisation des mRNA E6 et E7 susceptibles de témoigner d'une infection transformante avec des résultats mitigés (sensibilité médiocre à 6 mois 57,1 % [95 % IC : 25,0-84,2] pour Persson [73] et 45,5 % [95 % IC : 26,8-65,5] pour Tropé [74]) ;
- génotypage afin de mettre en évidence une infection persistante avec le même hr-HPV, ceci afin d'éliminer les nouvelles infections qui sont prises en compte dans les tests « cocktails » ; une étude cas (n = 21, patientes avec récurrence post-traitement) et contrôles (n = 42, pas de récurrence) retrouve un taux de réinfection à 6 mois avec de nouveaux HPV de 23,8 % (identique entre les cas et les témoins), et met en évidence un bénéfice du génotypage [75] :
 - par rapport à la cytologie à 6 mois : sensibilité relative de 1,31 [95 % IC : 1,10-1,54], et spécificité relative de 1,22 [95 % IC : 1,22-1,31] ;
 - et par rapport à la détection des hr-HPV : sensibilité identique mais spécificité relative supérieure (OR = 1,43 [95 % IC : 1,28-1,62]) ;
- ce manque de spécificité participe au coût plus élevé du test HPV : dans une cohorte fictive de 500 000 patientes en utilisant un modèle de Markov [52], la stratégie la plus rentable est la cytologie annuelle après un contrôle à 6 mois (qui évite 153 décès

- sur une période de 25 ans) tandis que l'adjonction du test HPV n'apporte qu'un bénéfice de 2 décès pour un surcoût conséquent ; il faut toutefois tenir compte des différences de coût des examens entre la France et le Canada (en particulier pour la coloscopie), et de l'aspect humain (en particulier le fait que la compliance au suivi est fortement influencée par les injonctions du médecin exerçant ce suivi) et savoir que d'autres simulations ont été proposées donnant des résultats différents (*cf. infra*) ;
- enfin, il faut mentionner que la protection conférée par un test HPV négatif ne concerne que les premières années après traitement et donc les lésions persistantes : en effet, vis-à-vis des lésions récidivantes plus tardives :
 - dans l'étude cas (189 cas de CIN2/3 avec récurrence) témoins (378 cas de CIN2/3 n'ayant pas présenté de récurrence post-thérapeutique) de Soutter [65], la protection conférée par un test HPV négatif s'efface au bout de 6,7 années tandis que la survenue moyenne des cas de CIN était de 5 ans et 8 mois et celle des cancers de 8 ans et 2 mois ;
 - et Strander confirme le peu d'intérêt d'un test HPV négatif effectué à 6-12 mois après la conisation pour le diagnostic après 2 ans d'une récurrence : 76 % des patientes ayant présenté une récurrence après 2 ans avaient un test virologique négatif à 6-12 mois [76].

Le deuxième atout du génotypage pourrait être celui d'isoler les patientes porteuses d'HPV 16 ; après électrorésection chez les patientes de la ALTS Study, le taux de récurrence CIN2+ à 2 ans est de 7 % avec un risque stratifié par le génotypage : les patientes HPV16+ ont un risque de 37 %, tandis que celles ayant un test Hybrid Capture 2 positif mais HPV16 négatives ont un risque de 10,8 %, celles ayant un test Hybrid Capture 2 négatif ayant un risque nul [53, 77] ; une deuxième étude hollandaise retrouve des résultats comparables : avec un suivi de 20 mois de 229 patientes traitées d'une CIN3, le risque de récurrence est de 19 % chez les patientes porteuses d'un HPV16 contre 8 % en l'absence de celui-ci [48].

L'auto-prélèvement expérimenté avec succès en dépistage [78] est peu étudié dans le cadre du suivi : une étude sud-africaine portant sur des patientes traitées par cryothérapie dans le cadre d'un programme « see and treat » révèle que la sensibilité des auto-prélèvements n'est que de 54,6 % inférieure à celle des tests HPV effectués par un clinicien (sensibilité de 84,9 %) [79].

Le dernier point concerne le moment où doit être effectué le test HPV : la clairance des hr-HPV survient majoritairement à l'issue des

3 premiers mois (6 patientes sur 47 dans l'étude bien construite de Elfgrén [80] restent hr-HPV positives à 3 mois et 2 sont toujours positives à 1 an). La diminution du portage d'HPV après conisation est due à l'exérèse elle-même associée à la réaction immunitaire induite : ainsi la diminution est progressive dans les 12 premiers mois [42, 44, 81] et 32,4 % (IC 95 % : 23,6-41,2) des patientes seulement sont porteuses d'hr-HPV à 6 mois [71]. En conséquence, il est conseillé de pratiquer le test à 3-6 mois après la conisation [19].

Très récemment, une étude originale a mis en évidence un sur-risque de récurrence chez 132 patientes traitées d'une CIN2/3 (taux d'échec de 9,1 %) qui présentaient en postopératoire immédiat un test HPV positif (test HC2) au niveau du col restant (sensibilité : 91,7 %, spécificité : 78,3 %, valeur prédictive positive : 62,2 % et négative : 96,0 %, comparables aux performances du même test à 6 mois : sensibilité : 91,7 %, spécificité : 76,0 %, valeur prédictive positive : 64,0 % et négative : 95,1 %) : ces résultats intéressants permettant de sélectionner très tôt les patientes à suivre en priorité et de diminuer peut-on espérer le défaut de compliance méritent d'être confirmés [82].

III. VERS UN NOUVEAU PROTOCOLE DE SURVEILLANCE APRÈS CONISATION ?

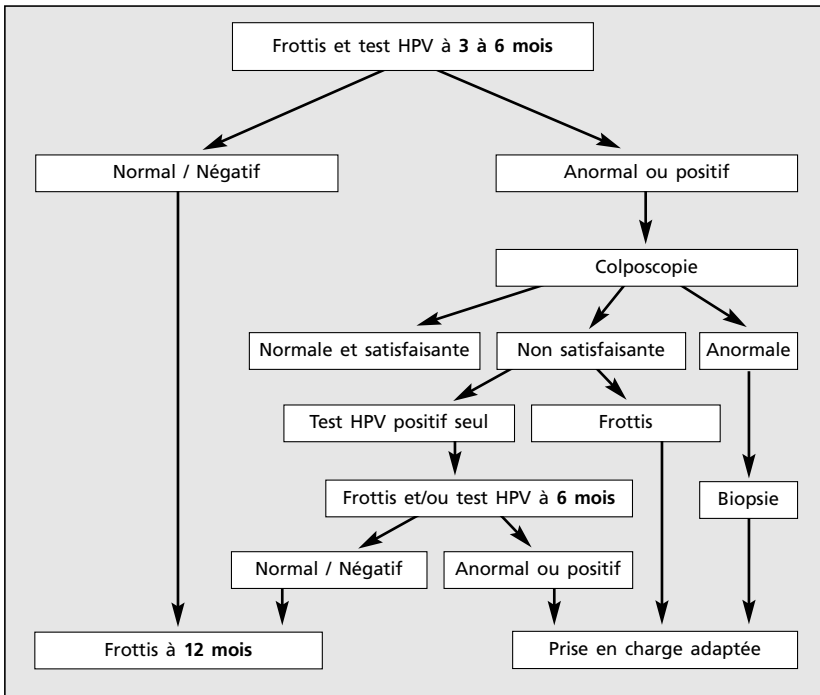
Le suivi actuellement proposé en France par l'ANAES [15], très voisin des recommandations nord-américaines [83], est basé sur l'utilisation conjointe de la colposcopie et de la cytologie au premier contrôle entre 3 et 6 mois puis par cytologie seule sur une période de 10 ans. Or les données les plus récentes suggèrent que chez les femmes ayant une infection virale persistante après le traitement :

- la surveillance par frottis seul n'offre pas une garantie suffisante en raison du manque de sensibilité du frottis ;
- la surveillance doit être prolongée au-delà de 10 ans ;
- la surveillance doit s'intéresser aux lésions extra-cervicales HPV-induites (et ceci concerne aussi les patientes ayant subi une hystérectomie après la conisation).

L'introduction du test HPV dans le protocole de surveillance était donc nécessaire, et les recommandations datant de 2008 du Collège national des gynécologues et obstétriciens français (CNGOF) suggèrent (Figure 1) :

- un premier contrôle entre 3 et 6 mois associant frottis et test HPV (à 3 mois on augmentera la compliance à la surveillance mais on s'exposera à un plus fort taux de faux positifs) : la très forte sensibilité des 2 tests couplés permet de ne pas méconnaître une lésion grave persistante et la valeur prédictive négative très élevée des 2 tests négatifs autorise un contrôle à 18 mois après la conisation, et en cas de négativité maintenue des 2 tests une surveillance comparable à celle de la population générale qui sera prolongée cependant plus de 25 ans ;
- en cas de positivité d'un des 2 tests ou des 2 tests, une coloscopie est nécessaire (et dans cette population sélectionnée, la coloscopie sera rentable pour peu qu'elle soit interprétable) :

Figure 1 - Arbre décisionnel de surveillance post-thérapeutique après conisation pour CIN2+ (à l'exclusion des adénocarcinomes in situ) recommandé en 2008 par le CNGOF et la SFCPCV [19]



- normale elle conduira à un contrôle à 6 mois cytologique et virologique, pathologique à une prise en charge adaptée ;
- si la colposcopie n'est pas interprétable et que seul le test virologique est positif (donc avec une cytologie normale), il faut savoir attendre la clairance virale et reconstrôler par cytologie et frottis à 6 mois ;
- si la colposcopie n'est pas interprétable et que le frottis est pathologique, une prise en charge au cas par cas est indiquée : on peut proposer :
 - frottis de ASC-H ou H-SIL : reprise de la conisation ;
 - frottis ASC-US ou L-SIL : il semble logique de reconstrôler à 6 mois en particulier si le test HPV est négatif.

Ainsi le test HPV permet d'améliorer la sensibilité du frottis et d'espacer la surveillance des patientes cytologiquement et virologiquement indemnes, et de cerner une population à haut risque de récidence sur laquelle les efforts doivent porter : ce point est crucial car le principal écueil du suivi des femmes après conisation est le nombre des perdues de vue qui est d'autant plus important que la surveillance se prolonge dans le temps [84, 85].

Des aménagements mériteraient d'être discutés :

- le double test cytologique et virologique à 6 mois semble coûteux (2 examens, et spécificité de ces 2 examens précoces moyenne) et pourrait être remplacé par un test HPV seul qui offre une très bonne sensibilité [72] ;
- il pourrait être judicieux d'envisager un double test cytologique et virologique à 2 ans post-conisation : un double test négatif à 2 ans permettrait d'isoler une population à faible risque :
 - de lésions résiduelles puisque la quasi-totalité des lésions résiduelles sont observées dans les 2 ans ;
 - de lésions récidivantes : un double test négatif assure, en situation de dépistage (donc assez voisine de celle d'une patiente ayant passé le cap des lésions résiduelles, à la réserve qu'une femme ayant déjà présenté des lésions soit plus à risque intrinsèquement qu'une femme n'en ayant jamais encore présenté), une sécurité prolongée de 5 à 6 ans comme cela a déjà été vérifié [86, 87] ;
- cette stratégie ayant été évaluée selon un modèle de Markov : elle permettrait selon Coupé [88], comparée au suivi classique pratiqué aux Pays-Bas (test cytologique à 6, 12 et 24 mois), une réduction de coût de 49 € par patiente, sans recours supplémentaire à la colposcopie.

IV. CAS PARTICULIERS

Un premier cas particulier est représenté par le suivi des adénocarcinomes *in situ* : ces lésions sont particulières par leur caractère multifocal avec une association fréquente à des lésions épithéliales, et leur localisation endocervicale préférentielle les rendant difficilement explorables tant en cytologie qu'en colposcopie. L'attitude thérapeutique la plus classique est l'hystérectomie en particulier chez les patientes ayant accompli leur projet parental, mais un traitement conservateur est concevable lorsque la conisation s'est faite *in sano*. Cependant, une série récente de 42 patientes suivies après conisation [89] révèle un fort taux de récidives (40,4 % en particulier en cas de marges envahies) et l'intérêt d'associer à la cytologie le test HPV : au premier tour de surveillance la sensibilité des 2 tests est de 90,0 % (100 % au 2^e contrôle), la spécificité de 50,0 %, la valeur prédictive positive de 52,9 % et la valeur prédictive négative de 88,9 % (100 % au 2^e contrôle). Une équipe italienne a présenté récemment les résultats du suivi de 166 cas d'adénocarcinomes *in situ* dont 119 ont bénéficié de traitements conservateurs [90] :

- toutes les récidives sont survenues dans les 3 ans ;
- 4 variables prédisaient une guérison : un frottis normal, un test HPV négatif, une colposcopie normale, et une conisation conséquente ;
- et 3 variables étaient associées à une récidive : un test HPV positif (seule variable indépendante retrouvée en analyse multivariée), une jonction non visible en colposcopie, et des marges non *in sano*.

Au vu de ces résultats, en l'absence de recommandations spécifiques pour le suivi des adénocarcinomes *in situ*, il semble logique de proposer tous les 6 mois pendant 3 ans une surveillance associant frottis, colposcopie et test HPV, puis ensuite un frottis annuel suivant en cela les recommandations américaines [91].

Les lésions vaginales (*Vaginal Intraepithelial Neoplasia*, VaIN) après hystérectomie pour CIN surviennent au niveau du tiers supérieur du vagin dans plus de 2 cas sur 3 et témoignent alors d'une localisation cervicale antérieure [92], elles sont observées principalement dans les deux premières années suivant l'hystérectomie [93, 94] et peuvent évoluer dans 8 % des cas vers l'invasion [92]. Le risque de développer une VaIN oscille entre 4,0 % et 7,4 % dans les principales séries de la littérature et semble dépendant de la sévérité de la lésion cervicale initiale (Tableau 4). Ainsi, l'on voit que le risque de VaIN après

hystérectomie pour CIN3 est voisin du risque de récurrence cervicale après CIN3 traitée par conisation/ERAD avec résection *in sano* [3, 93] :

- il semble donc logique de ne réserver l'hystérectomie pour CIN3 qu'aux rares cas d'impossibilité de traitement conservateur ;
- et de surveiller le vagin par cytologie, encore que la colposcopie (et en particulier le test de Schiller) oriente commodément les biopsies sous réserve d'une trophicité persistante estrogénodépendante [93].

Tableau 4 - Risque de Vaginal Intraepithelial Neoplasia (VaIN) après hystérectomie pour CIN [94]

Auteur	Gemmel J [96]	Wiener JJ [97]	Kalogirou D [98]	Schokaert S [94]
Patientes (n =)	219	43	793	94
Suivi (mois)	120	240	120	64
Âge (années)	35	-	57	48
CIN initial	CIN3	CIN1-3	CIN1-3	CIN2 + Ia1
VaIN+ cancer	VaIN1-3	VaIN - Cancer	VaIN1-3	VaIN - Cancer
Délai de survenue	< 12 mois	< 24 mois	24 mois	45 mois
Incidence cumulée VaIN+	4,0 %	4,7 %	5,1 %	7,4 %

CONCLUSION

La surveillance des patientes conisées pour CIN2+ est cruciale en raison d'un risque important et prolongé de récurrence et de lésions malignes cervicales et extra-cervicales. L'infection hr-HPV persistante actuellement aisément diagnostiquée par le test HPV permet de distinguer 2 populations :

- l'une indemne d'infection persistante et par là à faible risque de lésions résiduelles chez qui la surveillance peut être espacée ;
- l'autre à haut risque justifiant d'une surveillance renforcée comprenant la colposcopie comme examen de triage et la cytologie et/ou le test HPV comme examens de première intention.

Dans cette surveillance, deux étapes existent : avant 2 ans où se pose le problème des lésions résiduelles dont le diagnostic bénéficie clairement de l'apport du test HPV, après 2 ans où le diagnostic des lésions récidivantes justifie un suivi prolongé en particulier cytologique souvent mal compris des patientes. Une étude de la Société française de coloscopie et pathologie cervico-vaginale (SFCPCV) portant sur 524 cas de cancers invasifs du col utérin [95] montrait que 3,1 % d'entre eux survenaient après diagnostic de CIN : il est clair que nous disposons actuellement d'outils nous permettant d'améliorer les performances de la surveillance, mais se pose le problème de l'utilisation de ces outils ; l'organisation du suivi des patientes anciennement conisées représente un challenge futur aussi nécessaire que celui du dépistage.

Bibliographie

- [1] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Munoz N. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189: 12-9.
- [2] Ostor AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:186-92.
- [3] Martin-Hirsch PL, Paraskevaidis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD001318.
- [4] Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int J Gynaecol Obstet* 2000;68:25-33.
- [5] Chew GK, Jandial L, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Pattern of CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:487-90.
- [6] Paraskevaidis E, Arbyn M, Sotiriadis A, Diakomanolis E, Martin-Hirsch P, Koliopoulos G, Makrydimas G, Tofoski J, Roukos DH. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2004;30:205-11.

- [7] Paraskevaidis E, Jandial L, Mann EM, Fisher PM, Kitchener HC. Pattern of treatment failure following laser for cervical intraepithelial neoplasia: implications for follow-up protocol. *Obstet Gynecol* 1991;78:80-3.
- [8] Persad VL PM, Guijon FB. Management of cervical neoplasia: a 13-year experience with cryotherapy and laser. *J Low Genit Tract Dis* 2001;5:199-203.
- [9] Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048-55.
- [10] Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1183-5.
- [11] Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A, Monaghan JM, Duncan ID, Paraskevaidis E, Kitchener HC. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978-80.
- [12] Strander B, Andersson-Ellstrom A, Milsom I, Sparen P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ* 2007;335:1077.
- [13] Edgren G, Sparen P. Risk of anogenital cancer after diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia: a prospective population-based study. *Lancet Oncol* 2007;8:311-6.
- [14] Jones RW, Baranyai J, Stables S. Trends in squamous cell carcinoma of the vulva: the influence of vulvar intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 1997;90:448-52.
- [15] ANAES. Recommendations ANAES - Conduite à tenir devant une patiente ayant un frottis cervico-utérin anormal - Actualisation 2002. 2002.
- [16] Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99:S7-11.
- [17] Lopes A, Mor-Yosef S, Pearson S, Ireland D, JM. M. Is routine colposcopic assessment necessary following laser ablation of cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 1990;1990:175-7.
- [18] Ronco G GM, Ciatto S. Cervical intraepithelial neoplasia and higher long term risk of cancer. *BMJ* 2007;335:1053-4.
- [19] Mergui JL, Polena V, David-Montefiore E, Uzan S. Recommandations pour la surveillance des patientes traitées pour des lésions de haut grade du col utérin. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37(1):S121-30.
- [20] Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D, Ego A, Dewilde A, Boman F, Leroy JL. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2003;90:587-92.
- [21] Riethmuller D, Gabelle C, Ramanah R, Sautiere JL, Pretet JL, Schaal JP, Kantelip B, Mougin C, Maillet R. Intérêt de la recherche du papillomavirus humain (HPV) dans le suivi post-conisation des CIN2-3. À propos de 386 cas. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2008;37:329-37.
- [22] Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:721-8.
- [23] Moscicki AB, Schiffman M, Burchell A, Albero G, Giuliano AR, Goodman MT, Kjaer SK, Palefsky J. Updating the natural history of human papillomavirus and anogenital cancers. *Vaccine* 2012;30(5):F24-33.
- [24] Dobbs SP, Asmussen T, Nunns D, Hollingworth J, Brown LJ, Ireland D. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rates? A six year cytological follow-up. *BJOG* 2000;107:1298-301.
- [25] Ferenczy A, Choukroun D, Arseneau J. Loop electrosurgical excision procedure for squamous intraepithelial lesions of the cervix: advantages and potential pitfalls. *Obstet Gynecol* 1996;87:332-7.
- [26] Holowaty P, Miller AB, Rohan T, To T. Natural history of dysplasia of the uterine cervix. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:252-8.
- [27] Mitchell MF, Tortolero-Luna G, Cook E, Whittaker L, Rhodes-Morris H, Silva E. A randomized clinical trial of cryotherapy, laser vaporization, and loop electrosurgical excision for treatment of squamous intraepithelial lesions of the cervix. *Obstet Gynecol* 1998;92:737-44.
- [28] Dalla Palma P, Giorgi Rossi P, Collina G,

Buccoliero AM, Ghiringhelo B, Lestani M, Onnis G, Aldovini D, Galanti G, Casadei G, Aldi M, Gomes V, Giubilato P, Ronco G. The risk of false-positive histology according to the reason for colposcopy referral in cervical cancer screening: a blind revision of all histologic lesions found in the NTCC trial. *Am J Clin Pathol* 2008;129:75-80.

[29] Ghaem-Maghani S, Sagi S, Majeed G, Soutter WP. Incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia and risk of treatment failure: a meta-analysis. *Lancet Oncol* 2007;8: 985-93.

[30] Ewies AA, Sant Cassia LJ. A review of the treatment failures following cervical intraepithelial neoplasia grade III treated by large loop excision of the transformation zone. *J Obstet Gynaecol* 2000;20:399-402.

[31] Gardeil F, Barry-Walsh C, Prendiville W, Clinch J, Turner MJ. Persistent intraepithelial neoplasia after excision for cervical intraepithelial neoplasia grade III. *Obstet Gynecol* 1997;89:419-22.

[32] Felix JC, Muderspach LI, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstet Gynecol* 1994;84:996-1000.

[33] Orbo A, Arnesen T, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long-term follow-up material. *Gynecol Oncol* 2004;93:479-83.

[34] Paterson-Brown S, Chappatte OA, Clark SK, Wright A, Maxwell P, Taub NA, Raju KS. The significance of cone biopsy resection margins. *Gynecol Oncol* 1992;46:182-5.

[35] Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA, Tambascia J, Morais SS, Syrjanen KJ. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electro-surgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004;94:181-6.

[36] Nagai Y, Maehama T, Asato T, Kanazawa K. Persistence of human papillomavirus infection after therapeutic conization for CIN 3: is it an alarm for disease recurrence? *Gynecol Oncol* 2000;79:294-9.

[37] Kucera E, Sliutz G, Czerwenka K, Breitenacker G, Leodolter S, Reinthaller A. Is high-risk human papillomavirus infection

associated with cervical intraepithelial neoplasia eliminated after conization by large-loop excision of the transformation zone? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;100:72-6.

[38] Bodner K, Bodner-Adler B, Wierrani F, Kimberger O, Denk C, Grunberger W. Is therapeutic conization sufficient to eliminate a high-risk HPV infection of the uterine cervix? A clinicopathological analysis. *Anticancer Res* 2002;22:3733-6.

[39] Acladiou NN, Sutton C, Mandal D, Hopkins R, Zaklama M, Kitchener H. Persistent human papillomavirus infection and smoking increase risk of failure of treatment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN). *Int J Cancer* 2002;98:435-9.

[40] Almog B, Gamzu R, Kuperminc MJ, Levin I, Fainaru O, Niv J, Bar-Am A. Human papilloma virus testing in patient follow-up post cone biopsy due to high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2003;88: 345-50.

[41] Bollen LJ, Tjong AHSP, van der Velden J, Mol BW, ten Kate FW, ter Schegget J, Bleker OP. Prediction of recurrent and residual cervical dysplasia by human papillomavirus detection among patients with abnormal cytology. *Gynecol Oncol* 1999;72:199-201.

[42] Costa S, De Simone P, Venturoli S, Cricca M, Zerbini ML, Musiani M, Terzano P, Santini D, Cristiani P, Syrjanen S, Syrjanen K. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia lesions treated by conization. *Gynecol Oncol* 2003;90:358-65.

[43] Houfflin Debarge V, Collinet P, Vinatier D, Ego A, Dewilde A, Boman F, Leroy JL. Value of human papillomavirus testing after conization by loop electrosurgical excision for high-grade squamous intraepithelial lesions. *Gynecol Oncol* 2003;90:587-92.

[44] Tachezy R, Mikyskova I, Ludvikova V, Rob L, Kucera T, Slavik V, Bekova A, Robova H, Pluta M, Hamsikova E. Longitudinal study of patients after surgical treatment for cervical lesions: detection of HPV DNA and prevalence of HPV-specific antibodies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:492-500.

[45] McIntyre-Seltman K, Castle PE, Guido R, Schiffman M, Wheeler CM. Smoking is a risk factor for cervical intraepithelial neoplasia grade 3 among oncogenic human papillomavirus

DNA-positive women with equivocal or mildly abnormal cytology. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1165-70.

[46] Alonso I, Torne A, Puig-Tintore LM, Esteve R, Quinto L, Campo E, Pahisa J, Ordi J. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN 2-3. *Gynecol Oncol* 2006; 103:631-6.

[47] Song SH, Lee JK, Oh MJ, Hur JY, Na JY, Park YK, Saw HS. Persistent HPV infection after conization in patients with negative margins. *Gynecol Oncol* 2006;101:418-22.

[48] Gok M, Coupe VM, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Hogewoning CJ, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecol Oncol* 2007;104:273-5.

[49] Xi LF, Kiviat NB, Wheeler CM, Kreimer A, Ho J, Koutsky LA. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 after loop electrosurgical excision procedure associated with human papillomavirus type 16 variants. *J Infect Dis* 2007;195:1340-4.

[50] Rodriguez AC, Schiffman M, Herrero R, Hildesheim A, Bratti C, Sherman ME, Solomon D, Guillen D, Alfaro M, Morales J, Hutchinson M, Katki H, Cheung L, Wacholder S, Burk RD. Longitudinal study of human papillomavirus persistence and cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3: critical role of duration of infection. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:315-24.

[51] Nendaz MR, Perrier A. Sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et valeur prédictive négative d'un test diagnostique. *Rev Mal Respir* 2004;21:390-3.

[52] Melnikow J, Kulasingam S, Slee C, Helms LJ, Kuppermann M, Birch S, McGahan CE, Coldman A, Chan BK, Sawaya GF. Surveillance after treatment for cervical intraepithelial neoplasia: outcomes, costs, and cost-effectiveness. *Obstet Gynecol* 2010;116:1158-70.

[53] Kreimer AR, Guido RS, Solomon D, Schiffman M, Wacholder S, Jeronimo J, Wheeler CM, Castle PE. Human papillomavirus testing following loop electrosurgical excision procedure identifies women at risk for posttreatment cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 disease. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:908-14.

[54] Paraskevaïdis E, Koliopoulos G, Alamanos Y, Malamou-Mitsi V, Lolis ED,

Kitchener HC. Human papillomavirus testing and the outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2001;98:833-6.

[55] Zielinski GD, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Berkhof J, Snijders PJ, Risse EJ, Runsink AP, de Schipper FA, Meijer CJ. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol* 2003;91:67-73.

[56] Flannelly G, Bolger B, Fawzi H, De Lopes AB, Monaghan JM. Follow up after LLETZ: could schedules be modified according to risk of recurrence? *BJOG* 2001;108:1025-30.

[57] Jain S, Tseng CJ, Horng SG, Soong YK, Pao CC. Negative predictive value of human papillomavirus test following conization of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 2001;82:177-80.

[58] Tangtrakul S, Linasmita V, Israngura N, Srisupundit S, Bullangpoti S, Wilailak S. Detection of residual disease by cytology in patients with cervical intraepithelial neoplasia III post-large loop excision of the transformation zone. *J Obstet Gynaecol Res* 2002;28:95-8.

[59] Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, Hogewoning CJ, Zaai A, Verheijen RH, Snijders PJ, Meijer CJ. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *Lancet Oncol* 2011;12:441-50.

[60] Barken SS, Lynge E, Andersen ES, Rebolj M. Long-term adherence to follow-up after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: nationwide population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:852-7.

[61] Hopman EH, Voorhorst FJ, Kenemans P, Meyer CJ, Helmerhorst TJ. Observer agreement on interpreting colposcopic images of CIN. *Gynecol Oncol* 1995;58:206-9.

[62] Prendiville W. Recent innovations in colposcopy practice. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19:779-92.

[63] Etherington IJ, Luesley DM, Shafi MI, Dunn J, Hiller L, Jordan JA. Observer variability among colposcopists from the West Midlands region. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104:1380-4.

[64] Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma *in situ*. *Am J Obstet Gynecol*

2007;197:340-5.

[65] Soutter WP, Butler J, Tipples M. The role of colposcopy in the follow-up of women treated for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2006;113:511-4.

[66] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J, Cuenin C, Tissier I, Meyer P. Cytology and colposcopy after loop electrosurgical excision: implications for follow-up. *Obstet Gynecol* 1998;92:124-30.

[67] Bornstein J, Schwartz J, Perri A, Harroch J, Zarfati D. Tools for post LEEP surveillance. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:663-8.

[68] Smith JS, Lindsay L, Hoots B, Keys J, Franceschi S, Winer R, Clifford GM. Human papillomavirus type distribution in invasive cervical cancer and high-grade cervical lesions: a meta-analysis update. *Int J Cancer* 2007;121:621-32.

[69] Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, Verheijen RH, de Schipper FA, Snijders PJ, Voorhorst FJ, van Kemenade FJ, Rozendaal L, Meijer CJ. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:543-53.

[70] Verguts J, Bronselaer B, Donders G, Arbyn M, Van Eldere J, Drijkoningen M, Poppe W. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: the role of human papillomavirus testing and age at conisation. *BJOG* 2006;113:1303-7.

[71] Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta-analyses. *Vaccine* 2006;24(3):S78-89.

[72] Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. High-risk human papillomavirus testing *versus* cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012;125:500-7.

[73] Persson M, Brismar Wendel S, Ljungblad L, Johansson B, Weiderpass E, Andersson S. High-risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual/recurrent cervical intraepithelial neoplasia. *Oncol Rep* 2012;28:346-52.

[74] Trope A, Jonassen CM, Sjoborg KD, Nygard M, Dahl FA, Alfsen GC, Lie AK. Role of high-risk human papillomavirus (HPV) mRNA testing in the prediction of residual disease after

conisation for high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2011;123:257-62.

[75] Heymans J, Benoy IH, Poppe W, Depuydt CE. Type-specific HPV geno-typing improves detection of recurrent high-grade cervical neoplasia after conisation. *Int J Cancer* 2011;129:903-9.

[76] Strander B, Ryd W, Wallin KL, Warleby B, Zheng B, Milsom I, Gharizadeh B, Pourmand N, Andersson-Ellstrom A. Does HPV-status 6-12 months after treatment of high grade dysplasia in the uterine cervix predict long term recurrence? *Eur J Cancer* 2007;43:1849-55.

[77] Kreimer AR, Katki HA, Schiffman M, Wheeler CM, Castle PE. Viral determinants of human papillomavirus persistence following loop electrical excision procedure treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:11-6.

[78] Bais AG, van Kemenade FJ, Berkhof J, Verheijen RH, Snijders PJ, Voorhorst F, Babovic M, van Ballegooijen M, Helmerhorst TJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing on self-sampled cervicovaginal brushes: an effective alternative to protect nonresponders in cervical screening programs. *Int J Cancer* 2007;120:1505-10.

[79] Taylor S, Wang C, Wright TC, Denny L, Kuhn L. A comparison of human papillomavirus testing of clinician-collected and self-collected samples during follow-up after screen-and-treat. *Int J Cancer* 2011;129:879-86.

[80] Elfgrén G, Jacobs M, Walboomers JM, Meijer CJ, Dillner J. Rate of human papillomavirus clearance after treatment of cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2002;100:965-71.

[81] Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Voorhorst FJ, Bezemer PD, Verheijen RH, Meijer CJ. Cytological regression and clearance of high-risk human papillomavirus in women with an abnormal cervical smear. *Lancet* 2001;358:1782-3.

[82] Torne A, Fuste P, Rodriguez-Carunchio L, Alonso I, del Pino M, Nonell R, Cardona M, Rodriguez A, Castillo P, Pahisa J, Balasch J, Ramirez J, Ordi J. Intraoperative post-conisation human papillomavirus testing for early detection of treatment failure in patients with cervical intraepithelial neoplasia: a pilot study. *BJOG* 2013;120:392-9.

- [83] Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:346-55.
- [84] Cristiani P, De Nuzzo M, Costa S, Prandi S, Davi D, Turci M, Naldoni C, Schincaglia P, Caprara L, Desiderio F, Manfredi M, Farneti M, Collina N, Falcini F, Dataro PG, de Bianchi PS, Bucchi L. Follow-up of screening patients conservatively treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 2-3. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2007;133:227-31.
- [85] Hanau CA, Bibbo M. The case for cytologic follow-up after LEEP. *Acta Cytol* 1997;41:731-6.
- [86] Cuzick J, Szarewski A, Mesher D, Cadman L, Austin J, Perryman K, Ho L, Terry G, Sasieni P, Dina R, Soutter WP. Long-term follow-up of cervical abnormalities among women screened by HPV testing and cytology. Results from the Hammersmith study. *Int J Cancer* 2008;122:2294-300.
- [87] Dillner J, Rebolj M, Birembaut P, Petry KU, Szarewski A, Munk C, de Sanjose S, Naucler P, Lloveras B, Kjaer S, Cuzick J, van Ballegoijen M, Clavel C, Iftner T. Long term predictive values of cytology and human papillomavirus testing in cervical cancer screening: joint European cohort study. *BMJ* 2008;337:a1754.
- [88] Coupe VM, Berkhof J, Verheijen RH, Meijer CJ. Cost-effectiveness of human papillomavirus testing after treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *BJOG* 2007;114:416-24.
- [89] Costa S, Negri G, Sideri M, Santini D, Martinelli G, Venturoli S, Pelusi C, Syrjanen S, Syrjanen K, Pelusi G. Human papillomavirus (HPV) test and PAP smear as predictors of outcome in conservatively treated adenocarcinoma *in situ* (AIS) of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2007;106:170-6.
- [90] Costa S, Venturoli S, Negri G, Sideri M, Preti M, Pesaresi M, Falasca A, Barbieri D, Zerbini M, Santini D, Sandri MT, Ghiringhelo B, Caroppo Venturini N, Syrjanen S, Syrjanen K. Factors predicting the outcome of conservatively treated adenocarcinoma *in situ* of the uterine cervix: an analysis of 166 cases. *Gynecol Oncol* 2012;124:490-5.
- [91] Wright TC, Jr., Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma *in situ*. *J Low Genit Tract Dis* 2007;11:223-39.
- [92] Rome RM, England PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: a series of 132 cases with long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:382-90.
- [93] Mouithys P, Papadopoulos C, Allier G, Lanta S, Delpierre C, Najas S, Boulanger JC. Faut-il poursuivre les frottis de dépistage après hystérectomie ? *Gynecol Obstet Fertil* 2003;31:620-3.
- [94] Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2008;199:113 e1-5.
- [95] Boulanger JC, Fauvet R, Urrutiaguer S, Drean Y, Sevestre H, Ganry O, Bergeron C, Gondry J. Histoire cytologique des cancers du col utérin diagnostiqués en France en 2006. *Gynecol Obstet Fertil* 2007;35:764-71.
- [96] Gemmell J, Holmes DM, Duncan ID. How frequently need vaginal smears be taken after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia? *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:58-61.
- [97] Wiener JJ, Sweetnam PM, Jones JM. Long-term follow-up of women after hysterectomy with a history of pre-invasive cancer of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:907-10.
- [98] Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, Papadimitriou A, Giannikos L. Vaginal intraepithelial neoplasia (VAIN) following hysterectomy in patients treated for carcinoma *in situ* of the cervix. *Eur J Gynaecol Oncol* 1997;18:188-91.