

*COLLÈGE NATIONAL  
DES GYNÉCOLOGUES ET OBSTÉTRICIENS FRANÇAIS  
Président : Professeur J. Lansac*

**Extrait des  
Mises à jour  
en Gynécologie  
Médicale**

—

**Volume 2009  
publié le 9.12.2009**



*TRENTE-TROISIÈMES JOURNÉES NATIONALES  
Paris, 2009*

# Facteurs de risques de récurrences après traitement des néoplasies cervicales (CIN)

S. DOUVIER \*  
(Dijon)

## Résumé

*Le risque de récurrence après un traitement d'un CIN est majeur sur les 2 premières années mais il persiste un risque de cancer qui reste supérieur à une population non traitée au-delà de 20 ans après le traitement. Il existe peu de facteurs unanimement reconnus intervenant dans ce risque de récurrence.*

*L'exérèse non in sano, en particulier sur le versant endocervical, est clairement associée à un risque plus important de persistance et/ou de récurrence, ainsi que la présence d'un adénocarcinome in situ sur la pièce de conisation. Le grade initial de la lésion, son étendue et l'âge avancé de la patiente semblent intervenir également mais à des degrés variables.*

*Le test HPV à 6 mois et surtout à 12 mois est le test le plus discriminant à moyen terme. Il persiste des doutes quant à sa valeur prédictive négative au-delà de 2 ans. L'étude de la littérature est en faveur du traitement par exérèse plutôt que par destruction pour ne pas sous-traiter une lésion micro-invasive non reconnue à la biopsie.*

*Mots clés : récurrence, néoplasie cervicale, facteurs de risque*

\* CHU de Dijon - Service de gynécologie-obstétrique - 21000 Dijon

La bonne prise en charge des lésions précancéreuses du col utérin a permis de diminuer la fréquence des cancers invasifs. Le traitement peut consister en une destruction de la lésion ou en une exérèse. Les résultats, quelle que soit la technique, sont à peu près les mêmes en termes d'efficacité : environ 90 à 95 % de taux de succès du traitement [1]. Les récurrences ou persistance ne sont pas toujours bien différenciées dans la littérature. Classiquement, on utilise le terme de récurrence pour une lésion qui apparaît plus d'un an après le traitement et sous couvert de deux contrôles cytologiques normaux (6 mois et 1 an). Toutefois, la médiocre sensibilité du frottis pouvant expliquer un retard au diagnostic d'une persistance, il nous a paru plus simple de regrouper les deux entités, persistance et récurrence, dans l'analyse de leurs facteurs de risque.

Le risque de récurrence après traitement des CINs (5 à 10 %) est prédominant dans les deux premières années du suivi [2, 3]. Toutefois, un risque accru de cancer persiste bien au-delà, justifiant un suivi régulier. Ainsi Soutter [4] a trouvé sur une méta-analyse regroupant 26 cohortes, une incidence annuelle de 56/100 000, soit 3 fois le risque attendu sur une population témoin. Ce risque est majeur pendant les dix premières années et persiste à un niveau moindre jusqu'à 20 ans après le traitement initial du CIN. Pour Kalliala [5], sur une cohorte finlandaise, le risque de cancer après traitement d'une CIN est majoré de 2,8 fois (1,7-4,2) lors de la première décennie et de 3,1 fois (1,5-5,7) pour la deuxième décennie. Enfin sur une population suédoise, Strander [6] note un sur-risque de cancer de 2,34 (2,18-2,5) avec une diminution dans le temps mais persistant au-delà de 25 ans.

Ces données justifient les recommandations actuelles du suivi post-thérapeutique, colposcopique à 3 mois et 9 mois, puis cytologique annuel pendant 20 ans.

L'identification de facteurs de risque de récurrence des CINs pourrait permettre d'envisager des modalités de surveillance différentes et ainsi modifier le risque ultérieur d'évolution vers un cancer. Nous allons étudier différents facteurs pouvant intervenir dans ce risque de récurrence puis nous évoquerons, bien que cela ne soit plus le sujet, une stratégie de suivi post-thérapeutique.

## I. RISQUES DE RÉCIDIVES SUIVANT LES MÉTHODES THÉRAPEUTIQUES

Devant une lésion de haut grade (CIN2, 3), les techniques d'exérèse sont souvent préférables car elles permettent une évaluation histologique de la pièce d'exérèse et ses marges de sécurité. En effet, il existe un risque de sous-évaluer un carcinome micro-invasif dans 0,5 à 8 % des cas de CIN3 diagnostiqués à la biopsie initiale. Le traitement destructeur dans ce cas risque de ne pas respecter les marges de sécurité en profondeur des glandes par méconnaissance du degré réel de la lésion. Cependant, plusieurs études et surtout la méta-analyse de Martin-Hirsch dans la Cochrane Database [1] montrent qu'il n'y a pas de différence significative dans le taux de lésions résiduelles en fonction des méthodes thérapeutiques, qu'elles soient d'exérèse ou destructrices. Le taux de récurrence après conisation varie entre 5 et 30 % suivant la durée du suivi et ne dépend pas de la technique initiale utilisée [7-9]. Kalliala sur sa cohorte finlandaise note un taux de survie sans cancer du col ou de récurrence de CIN3 après traitement identique, quelle que soit la méthode thérapeutique [10]. L'hystérectomie ne protège pas plus la patiente du risque de récurrence après traitement d'un CIN de haut grade par rapport aux traitements conservateurs. Ce qui fait qu'il est recommandé de poursuivre la surveillance des patientes hystérectomisées dans le cadre d'une lésion de haut grade du col utérin de la même façon qu'après une conisation. Tout récemment, Melnikow a publié une étude rétrospective portant sur 37 142 patientes traitées de différentes façons pour un CIN1, 2 ou 3 avec leur suivi à long terme. Il a comparé le nombre de CIN2, 3 et cancers apparus comparativement à une population de 71 213 patientes au frottis initial normal et sans antécédent de CINs. Il apparaît que les patientes traitées par cryothérapie présentent de façon significative plus de récurrences de CIN2, 3 et plus de cancers. Comparé aux traitements d'exérèse, le risque est de 2,98 (2,09-4,26) [11].

## II. RISQUES DE RÉCIDIVE ET MARGES D'EXÉRÈSES

En cas d'exérèse « *in sano* », les risques de lésions résiduelles ou de récurrence sont de 2 à 8 %. Le statut « *in sano* » dépend du type de lésion traitée. S'il s'agit d'une CIN3, une sécurité de 3 mm est

satisfaisante, en cas de carcinome micro-invasif une sécurité d'au moins 7 mm est nécessaire, enfin pour les adénocarcinomes *in situ* une marge de 1 cm semble nécessaire sans pouvoir toutefois nous rassurer totalement [9, 12, 13]. En cas d'adénocarcinome *in situ*, du fait de l'anatomie des cryptes glandulaires et du caractère multifocal, une exérèse avec une sécurité de 1 cm expose encore à un risque de 20 % de lésions résiduelles avec toutefois aucun adénocarcinome invasif.

En cas d'exérèse « *non in sano* », il y a 30 à 40 % de lésions résiduelles ou de récidives [14-16]. La récidive est plus fréquente en cas de marges endocervicales pathologiques que quand il s'agit des marges exocervicales qui ne sont pas saines [17, 18]. En cas d'adénocarcinome *in situ* dont l'exérèse est en zone pathologique, il y a environ 60 % de lésions résiduelles et 8 à 20 % d'adénocarcinome invasif [19].

Toutefois, en dehors du cas des adénocarcinomes *in situ*, le statut des marges d'exérèse n'est pas une raison de reprise chirurgicale car dans 65 % des reprises immédiates, il n'est pas retrouvé de lésion. En revanche, en cas de cytologie anormale persistante après le traitement *non in sano*, il est retrouvé jusqu'à 71 % de lésions [13, 20].

### III. RISQUES DE RÉCIDIVE ET GRADE LÉSIONNEL

De nombreuses études ne retrouvent pas d'augmentation du risque de récidive en fonction du grade lésionnel. Toutefois, Costa signale que le degré de lésion est en relation avec le risque d'avoir une persistance du portage HPV en post-thérapeutique, exposant par là même un risque majoré de récidive [21]. Le travail rétrospectif de Melnikow a noté un taux cumulé de CIN2, 3 à 6 ans de 14 % si la patiente avait été traitée pour un CIN3, 9,3 % s'il s'agissait d'un CIN2 et de 5,6 % si la lésion initialement traitée était un CIN1. Le risque de voir apparaître un CIN2, 3 pour une patiente ayant initialement une CIN3 traitée est de 4,1 (2,7-6,22) en comparaison de celle ayant initialement une CIN1 ou une CIN2 [11]. Le type histologique, nous l'avons vu avec l'adénocarcinome *in situ*, peut quant à lui interférer dans le risque de lésions résiduelles ou de récidive. Nous n'avons pas trouvé dans la littérature la relation possible entre la taille de la lésion initiale et le risque de récidive après traitement. Mais plus la lésion est importante en taille, plus l'exérèse a des chances d'être « *non in sano* ».

#### IV. RISQUES DE RÉCIDIVE ET ÂGE DE LA PATIENTE

Les études sont divergentes sur le rôle de l'âge dans le risque de récurrence. Franco ou Dalstein n'ont pas trouvé d'association entre âge et risque de récurrence [22, 23]. Le travail de Strander a mis en évidence une augmentation du risque de cancer chez les patientes traitées de plus de 50 ans [6]. Certains auteurs notent un risque de récurrence de CIN2, 3 après traitement plus important chez les personnes plus âgées [18, 24]. Dans le travail de Melnikow, les patientes de plus de 40 ans ont un risque de 1,75 (1,12-2,74) d'avoir une récurrence de CIN2, 3 par rapport à une population de moins de 40 ans [11].

#### V. RISQUES DE RÉCIDIVE ET STATUT VIRAL HPV

Le rôle des papillomavirus humain (HPV) à haut risque dans la pathogénèse des CIN et des cancers du col utérin est actuellement bien connu [26, 27]. Le test HPV est plus sensible que la cytologie pour dépister une persistance ou une récurrence précoce de CIN2, 3 pour la majorité des auteurs [28-30]. Toutefois, Sarian ne note pas de différence de sensibilité entre le test HPV et la cytologie [25]. Plus récemment, un travail de Stander a porté sur une étude cas-témoin de patientes ayant présenté une récurrence de CIN2, 3 ou un cancer sur une période de près de 14 ans en analysant les résultats des frottis faits à 6 mois et 1 an et du test viral à l'un ou les deux prélèvements. Il ressort que les patientes ayant un test HPV négatif dans leur suivi à 6 et 12 mois restent à risques de récurrence ou de cancer plus de deux ans après leur traitement initial. En effet, 76 % des patientes qui vont développer une CIN2, 3 ou un cancer étaient HPV négatives à 6 et/ou 12 mois [31]. Le test à 12 mois semble plus performant que le test à 6 mois.

Nous avons peu de données sur l'effet du génotype dans le risque de récurrence. L'infection est souvent multiple et l'HPV 16 reste prédominant sans avoir une plus grande valeur prédictive à moyen terme du risque de récurrence [31].

## VI. AUTRES FACTEURS DE RISQUE DE RÉCIDIVE

Le risque de récurrence de CIN2, 3 est maximal dans les deux premières années du suivi. Il reste élevé jusqu'à 4 ans post-traitement puis diminue pour rejoindre à 6 ans le risque d'une population non traitée [11].

Le tabac semble être un facteur de risque de récurrence. Il est associé à une diminution de la clairance virale et significativement au développement du cancer invasif du col utérin.

La multiparité est considérée par certains comme un facteur de risque de récurrence.

## CONCLUSION

Les résultats concernant les facteurs de risques de récurrences après traitement d'une lésion de haut grade sont, nous l'avons vu, variables et parfois controversés dans la littérature. En dehors du test HPV, ils ne permettent pas de sélectionner une population à plus haut risque qui puisse justifier une intensification de la surveillance. En revanche, l'analyse de la littérature récente doit nous encourager à proposer plutôt des traitements par exérèse, en particulier dans les CIN3, que par destruction. Le suivi cytologique et colposcopique la première année, puis cytologique annuel, reste valable pour toutes les patientes car ce protocole a une bonne sensibilité à moyen terme et long terme [32, 33]. Le test HPV apparaît comme le test le plus discriminant pour identifier un groupe à moindre risque de récurrence à moyen terme. Mais à long terme, c'est-à-dire après 2 ans, le test HPV initial à 6 mois et celui à 12 mois ne permettent pas de prédire le risque de récurrence. Reste à établir et valider une stratégie associant test HPV et cytologie en la comparant aux résultats de la stratégie recommandée par la HAS.

## Bibliographie

- [1] Martin-Hirsch PL, Paraskevaïdis E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issu 3 Oxford: Update Software; 2002.
- [2] Soutter WP, de Barros Lopes A, Fletcher A et al. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997;349:978-80.
- [3] Chew GK, Jandial L, Paraskevaïdis E, Kitchener HC et al. Pattern on CIN recurrence following laser ablation treatment: long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 1999; 9:487-90.
- [4] Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *Int J Cancer* 2006;118:2048-55.
- [5] Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ* 2005;331:1183-5.
- [6] Strander B, Andersson-Ellström 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, online 1-6.
- [7] Mitchell MF, Trotolero-Luna, Cook E et al. 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.
- [8] Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *Int Gynecol Obstet* 2000; 68:25-33.
- [9] Dobbs SP, Asmussen T, Nunns D et al. Does histological incomplete excision of cervical intraepithelial neoplasia following large loop excision of transformation zone increase recurrence rate? A six-year cytological follow-up. *Br J Obstet Gynecol* 2000;107:1298-1301.
- [10] Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E, Anttila A. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. *Gynecol Oncol* 2007 Apr;105(1):228-33. Epub 2007 Feb 6.
- [11] Melnikow J, McGahan C, Sawaya G, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia cohort study. *J Nat Cancer Inst* 2009;101:721-8.
- [12] Paraskevaïdis E, Lolis ED, Koliopoulos G et al. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after large loop excision with clear margins. *Obstet Gynecol* 2000;95:828-31.
- [13] Narducci F, Occelli B, Borman F, Vinatier D, Leroy JL. Positive margins after conization and risk of persistent lesion. *Gynecol Oncol* 2000;76:311-14.
- [14] Paraskevaïdis E, Kitchener H, Adonakis G, Parkin D, Lolis D. Incomplete excision of CIN in conization: further excision or conservative management. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1994;53:45-7.
- [15] 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 Gynecol* 2000;20:399-402.
- [16] Mergui JL, Tauscher P, Bergeron C et al. Loop electroconization: indications and results. *Contracept Fertil Sex* 1994;22:53-59.
- [17] Orbo A, Arnes M, Straume B. Resection margins in conization as prognostic marker for relapse in high grade dysplasia of uterine cervix in northern Norway: a retrospective longterm follow-up material. *Gynecol Oncol* 2005; 93:479-83.
- [18] Flannelly G, Bolger B, Fawzi H et al. Follow-up after LLETZ: could schedule be modified according to risk of recurrence? *Br J Obstet Gynecol* 2001;108:1025-30.
- [19] Mc Hale, Le TD, Burger RA, Gu M, Rutgers JL, Monk BJ. Fertility sparing treatment for *in situ* and early invasive adenocarcinoma of the cervix. *Obstet Gynecol* 2001 Nov;98(Pt 1): 726-31.
- [20] Felix JC, Muderpasch LL, Duggan BD, Roman LD. The significance of positive margins in loop electrosurgical cone biopsies. *Obstet Gynecol* 1994;84:996-1000.
- [21] Costa S, de Simone P, Venturoli S et al. Factors predicting human papillomavirus clearance in cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol Oncol* 2003;90:358-65.
- [22] Franco EL, Villa LL, Sobrinho JP et al.



Epidemiology of acquisition and clearance of cervical human papillomavirus infection in women from a high-risk area for cervical cancer. *J Inf Dis* 1999;180:1415-23.

[23] Dalstein V, Riethmuller D, Pretet JL et al. Persistence and load of high-grade cervical lesions: a longitudinal French cohort study. *Int J Cancer* 2003;106:396-403.

[24] Castle PE, Schiffman M, Herrero R et al. A prospective study of age trends in cervical human papillomavirus acquisition and persistence in Guanacaste, Costa Rica. *J Infect Dis* 2005;191:1808-16.

[25] Sarian LO, Derchain SF, Andrade LA et al. HPV DNA test and Pap smear in detection of residual and recurrent disease following loop electrosurgical excision procedure of high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2004;94:181-6.

[26] Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.

[27] Bosch X, Manos MM, Munoz N et al. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective International biological study on cancer study group. *J Natl*

*Cancer Inst* 1995;87:779-80.

[28] Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Alamanos et al. Human papillomavirus testing and outcome of treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol* 2001; 98:833-6.

[29] Chua KL, Hjerpe A. Human papillomavirus analysis as a prognostic marker following conisation of the cervix uteri. *Gynecol Oncol* 1997;66:108-13.

[30] Zielinski GD, Rozendaal L, Voorhost FJ et al. HPV testing can reduce the number of follow-up visits in women treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3. *Gynecol* 2003; 91:67-73.

[31] Strander B, Ryd W, Wallin KL et al. 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.

[32] ANAES. Conduite à tenir devant un frottis anormal du col utérin. Recommandations pour la pratique clinique. Actualisation 2002.

[33] Baldauf JJ, Dreyfus M, Ritter J et al. Cytology and colposcopy after loop electrosurgical excision: implications for follow-up. *Obstet Gynecol* 1998;92:124-30.