

# Care guidelines for young women with ASC-US and LG-SIL positive smear and HPV infection

Conduita la femeile tinere cu frotiu de tip ASC-US sau LG-SIL și infecție HPV

Liliana Neșțianu<sup>1</sup>, Adriana Dogaru<sup>2</sup>, Erick Neșțianu<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Spitalul Clinic de Obstetrică - Ginecologie „Filantropia”, București, România

<sup>2</sup>Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova, România

<sup>3</sup>Facultatea de Medicină Generală, Universitatea de Medicină și Farmacie „Carol Davila”, București, România

## REZUMAT

În analiza efectuată de noi, am folosit algoritmi după care am urmărit femeile tinere cu frotiu ASC-US și LG-SIL, care să ne asigure o corectă evaluare și care să ne ofere atât posibilitatea unui diagnostic precoce, cât și evitarea „tratamentului exagerat” (overtreatment).

Grupa de vârstă luată în calcul în efectuarea studiului este cea cuprinsă între 20 și 30 de ani, cu o subdivizare a acestui grup în femei cu vârsta până în 25 de ani și peste 25 de ani.

Din analiza datelor obținute se constată că:

- Pentru pacientele cu vârsta cuprinsă între 20 și 25 de ani, modificările de tip ASC-US sunt de peste două ori mai frecvente decât cele LG-SIL;
- Pentru pacientele cu vârsta cuprinsă între 25 și 30 de ani nu există o predominanță a unui anumit tip de frotiu.
- În ceea ce privește infecția cu virusul HPV, aceasta este dublă la pacientele cu vârsta de peste 25 de ani față de cele sub 25 de ani.
- La grupa de vârstă sub 25 de ani, femeile HPV pozitive reprezintă 74,46%. Tot la această grupă de vârstă, asocierea ASC-US și HPV pozitiv apare într-o proporție de 54,2%, iar asocierea între LG-SIL și HPV pozitiv apare în 20,2% dintre cazuri. Putem concluziona că asocierea unei modificări citologice de grad scăzut la femeile cu vârsta până în 25 de ani este în cea mai mare parte însoțită de prezența HPV cu tulpini cu risc crescut.
- Pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 25 și 30 de ani, 73,95% sunt HPV pozitive. Asocierea dintre frotiurile ASC-US și prezența virusului HPV la această grupă de vârstă apare în 27,9% dintre cazuri, iar asocierea dintre frotiurile LG-SIL și prezența virusului în 46,04% dintre cazuri. Putem concluziona că la femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 25 de ani, infecția cu HPV asociază predominant modificări ASC-US, 16,5%, în timp ce la femeile cu vârsta cuprinsă între 25-30 de ani, infecția asociază mai frecvent modificări LG-SIL, 32,03%.

### Concluzie:

Cea mai mare incidență a infecției cu virusul HPV este în cazul frotiurilor de tip ASC-US la femeile cu vârsta până în 25 de ani și în cazul frotiurilor LG-SIL la femeile cu vârsta cuprinsă între 25 și 30 de ani.

**Cuvinte cheie:** ASC-US, LG-SIL, HPV

## ABSTRACT

In our study, we followed young women with ASC-US and LG-SIL positive smear to confirm we used the correct treatment and to avoid excessive treatment. The study was made on women between 20 and 30 years. They were further divided in 2 groups: one between 20 and 25 and another between 25 and 30. From the data analysis we concluded:

Corresponding author:

Dr. Liliana Neșțianu

E-mail: liliananestianu@yahoo.com

Article History:

Received: 14 May 2016

Accepted: 26 May 2016

- ASC-US are 2 times more often than LG-SIL in the 20-25 year old group;
- In the 25-30 year old group results showed a 1:1 ratio between ASC-US and LG-SIL.
- Regarding HPV testing the infection is twice as often found in the 25-30 year old group than the 20-25 year old group.
- In the younger group 74,46% are infected with HPV. In this group, the association of HPV with ASC-US is found in 54,2% of the cases while only 20,2% of the cases associate HPV and LG-SIL. We can conclude that lesser cytological modifications are usually associated with HPV infection in the 20-25 year old group.
- In the older group 73,95% are infected with HPV. In this group the association of HPV with ASC-US is found in 27,9% of the cases while only 46,04% of the cases associate HPV and LG-SIL. We can conclude that in the 20-25 year old group HPV infection is usually associated with ASC-US 16,5% of all the cases. The 25-30 year old group mostly associates HPV infection with LG-SIL, 32,03% of all the cases.

**Conclusion:**

HPV infection is found mostly associated with ASC-US in the 20-25 year old group while in the 25-30 year old group it is mostly associated with LG-SIL.

**Keywords:** ASC-US, LG-SIL, HPV

## INTRODUCERE

Se consideră că genotiparea HPV nu face parte din metodele de screening folosite până la 25 de ani deoarece infecția HPV la femeile cu această vârstă este frecventă și de multe ori trece fără a produce leziuni preneoplazice (1,3). Prevalența infecției cu HPV scade semnificativ odată cu înaintarea în vârstă (9).

Incidența infecției cu virusul HPV la nivelul întregii populații feminine active sexual este de 43% (8). Tulpinile HPV considerate cu risc înalt sunt 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, și 68. În cazul de față ne-au interesat mai ales pacientele cu tulpinile 16 și 18 prezente. Folosirea testării HPV în cazul femeilor cu frotiu ASC-US aduce informații despre posibilitatea ca acestea să dezvolte leziuni preneoplazice sau cancer cervical.

Se consideră în literatură că 5% din totalul frotiurilor PAP sunt de tip ASC-US. 20-30% dintre femeile cu acest tip de frotiu pot avea un grad de CIN, respectiv între 5% și 17% au CIN II sau CIN III (5). Progresia către cancer invaziv este foarte mică 0,1% - 0,2% (5). Frotiurile LG-SIL reprezintă o manifestare obișnuită a infecției cu virusul HPV de la nivelul colului. Pentru frotiurile LG-SIL se știe că riscul ca acestea să aibă o leziune precanceroasă sau cancer este de până la 19% (4).

Mulți anatomo-patologi consideră că frotiul de tip LG-SIL este un răspuns celular la infecția cu virusul HPV, reprezentând rezultatul interacțiunii proteinelor virale specifice cu structurile citoscheletale gazdă care vor duce la proliferare celulară. Unii cercetători afirmă că modificări de tip LG-SIL la femeii infectate cu virusul HPV reprezintă evoluția naturală la un moment dat a acestui tip de infecție. Aceasta deși există o discrepanță destul de frapantă între rata infecției cu HPV și dezvoltarea unei leziuni de tip LG-SIL chiar la femeile tinere și adolescente la care ambele entități sunt foarte frecvente. Se știe că asocierea dintre un frotiu LG-SIL și o tulpină HPV cu risc înalt poate duce la dezvoltarea unor leziuni precursore de neoplazie cervicală sau chiar la neoplazie cervicală. De aceea se consideră că genotiparea HPV poate îmbunătăți eficacitatea programelor de screening și reduce tratarea exagerată.

Rata infecției cu HPV la femeile active sexual este semnificativ mai mare (19%-46%) decât frotiurile de tip LG-SIL raportate la același grup de femei (1,1%-7%). 70% dintre femeile infectate cu virusul HPV se vindecă spontan în primul an de la infecție, iar 90% dintre femeile infectate se vindecă spontan la 2 ani de la infecție (1, 2, 4).

Există studii recente care arată că la cele mai multe femei infectate HPV, virusul dispare în

12-24 de luni, ceea ce reprezintă același interval de timp la care regresează leziunea de tip LG-SIL la femeia tânără.

### MATERIAL ȘI METODĂ

Grupul de paciente selecționate este reprezentat la cele cu vârsta cuprinsă între 20 și 30 de ani. Pacientele s-au prezentat la medic pentru un examen PAP, cu rezultat de tip ASC-US sau

LG-SIL. Pacientele cu frotiu **ASC-US** au fost împărțite la rândul lor în alte două subgrupe: cele cu vârsta până în 25 de ani și cele între 25 și 30 de ani. S-au folosit algoritmi standard de urmărire a acestor paciente (Fig. 1, Fig. 2, Fig. 3, Fig. 4).

La pacientele cu vârstă până în 25 de ani s-a indicat repetarea examenului PAP peste un an. Dacă repetarea nu a evidențiat o leziune ASC-US sau LG-SIL, se repetă examenul PAP peste un an și după două rezultate negative se reintră în

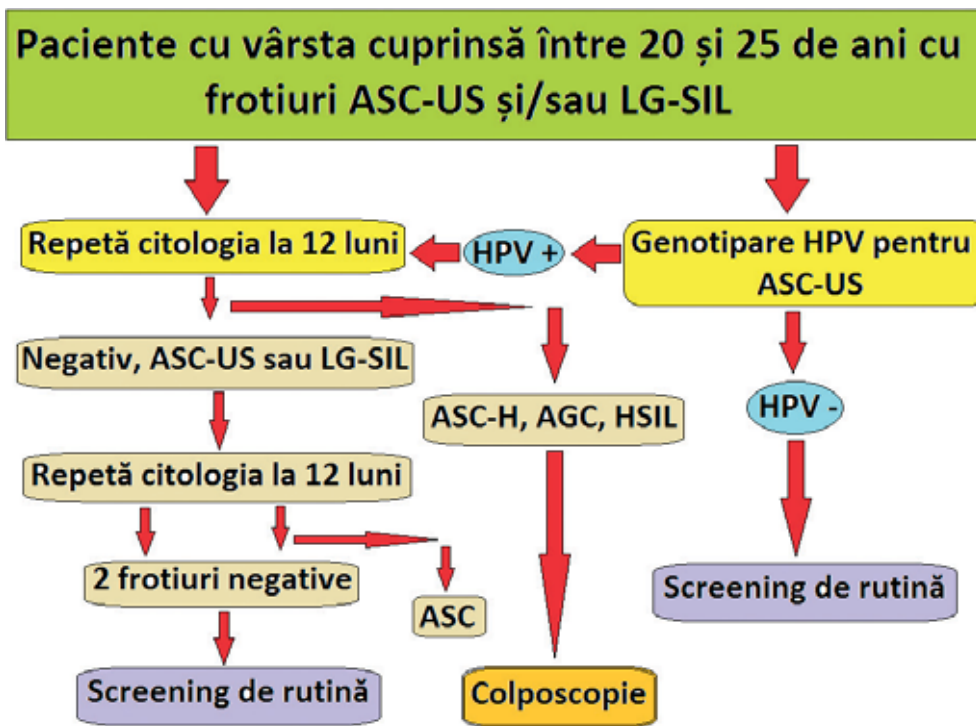


FIGURA 1. Conduita la pacientele cu vârsta cuprinsă între 20 și 25 de ani cu frotiu ASC-US sau LG-SIL

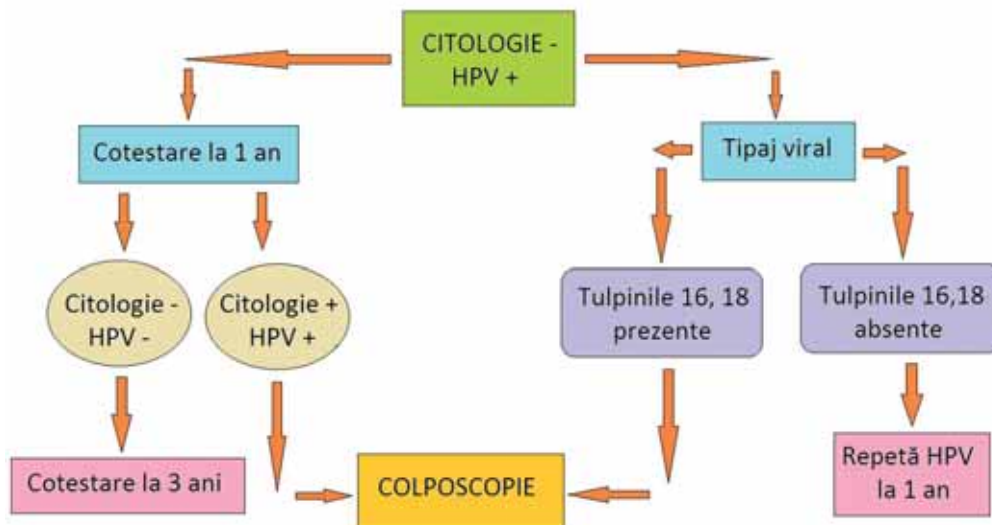


FIGURA 2. Conduita la o pacientă tânără cu frotiu normal și cu testare pentru HPV pozitivă

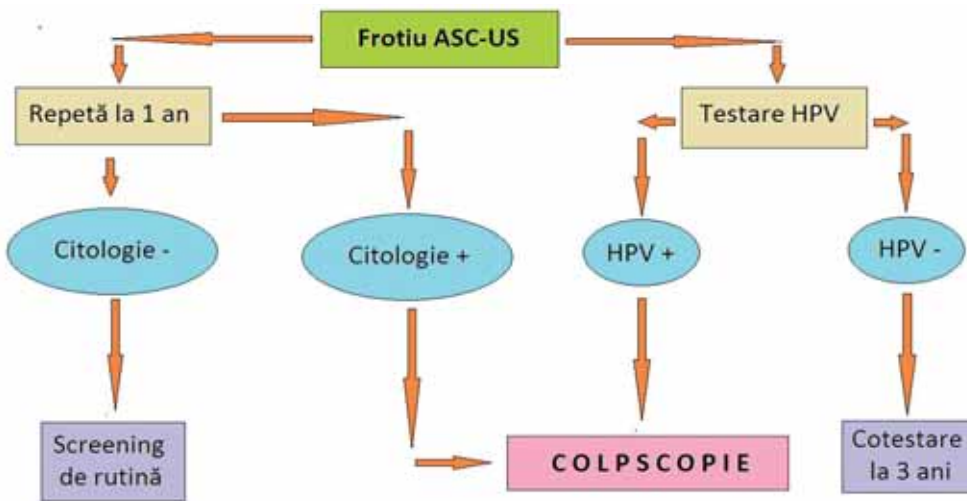


FIGURA 3. Conduita la o pacientă cu frotiu ASC-US (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance)

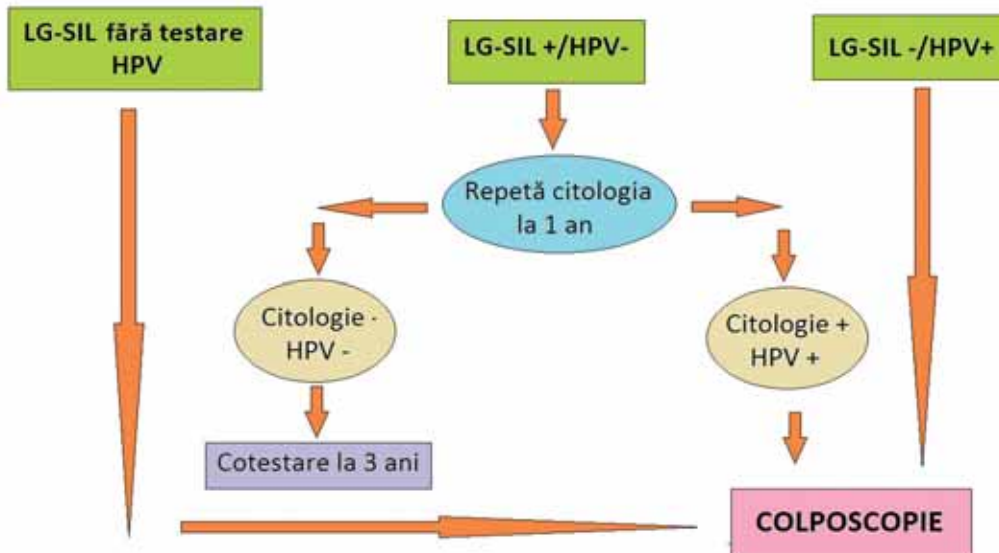


FIGURA 4. Conduita la pacientele cu frotiu LG-SIL (Low-grade Squamous Intraepithelial Lesions)

screening-ul de rutină. Cele mai multe au evoluat spontan către frotiu normal.

În cazul pacientelor la care se menține citologia ASC-US sau LG-SIL se indică colposcopia. Celor care au efectuat testare HPV, iar rezultatul a fost pozitiv li s-a indicat să repete citologia la un an. Dacă citologia s-a menținut ASC-US sau LG-SIL li s-a indicat colposcopia.

Femeile cu frotiu **LG-SIL** cu vârsta cuprinsă între 20 și 25 de ani se supun aceluiași protocol în cazul în care au frotiu ASC-US.

Atitudinea diferă la cele cu vârsta peste 25 de ani, când putem avea trei situații:

- Frotiu LG-SIL netestată HPV indicația este de colposcopie;
- Frotiu LG-SIL negativă pentru HPV repetă ambele teste peste un an. Dacă sunt negative repetă la trei ani și apoi dacă testele sunt tot negative reintră în programul de screening obișnuit. Dacă pe parcurs devine HPV pozitivă sau frotiul se modifică spre agravare se indică colposcopia;
- Frotiu LG-SIL pozitivă pentru HPV cu risc înalt se indică colposcopia.

**TABELUL 1.** Numărul total de paciente departajate pe vârstă, tip frotiu și prezența HPV

TOTAL PACIENTE 309							
PACIENTE CU VÂRSTA ÎNTRE 20 ȘI 25 ANI				PACIENTE CU VÂRSTA ÎNTRE 25 ȘI 30 ANI			
94 PACIENTE 30,4%				215 PACIENTE 69,6%			
ASC-US		LG-SIL		ASC-US		LG-SIL	
69 PACIENTE 22,3%		25 PACIENTE 8%		107 PACIENTE 34,6%		108 PACIENTE 34,9%	
HPV+	HPV-	HPV+	HPV-	HPV+	HPV-	HPV+	HPV-
51 54,2%	18 26,08%	19 20,2%	6 24%	60 27,9%	47 43,93%	99 46,04%	9 8,4%

Pe parcursul a doi ani au fost examinate 309 paciente care s-au prezentat pentru examen PAP modificat de tip ASC-US sau LG-SIL. Pe acestea le-am urmărit conform protocoalelor descrise mai sus.

## REZULTATE

În urma supravegherii pacientelor cu schemele enumerate, se constată (Tabelul 1):

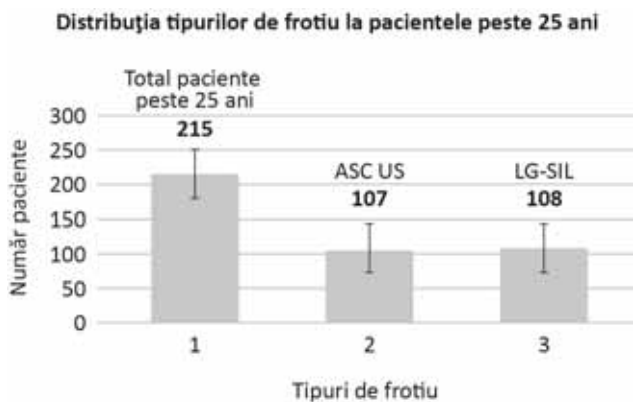
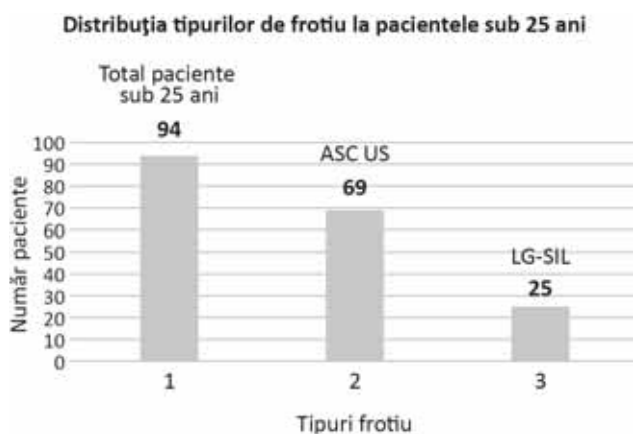
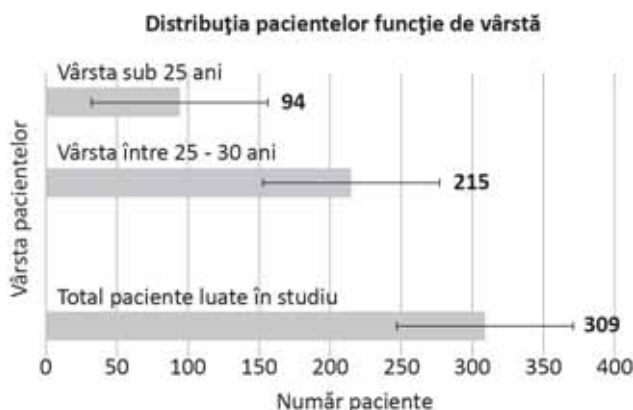
Dintre cele 94 de paciente cu vârsta cuprinsă între 20 și 25 de ani, 69 au avut froțiuni de tip ASC-US și dintre acestea 31 au fost HPV pozitive și 25 au avut froțiuni de tip LG-SIL, dintre care 19 au fost HPV pozitive.

Din cele 215, 132 au avut frotiu de tip ASC-US, dintre care 65 au fost HPV pozitive și 67 HPV negative și 83 au avut frotiu LG-SIL cu 74 HPV pozitive și 9 LG-SIL cu HPV negativ.

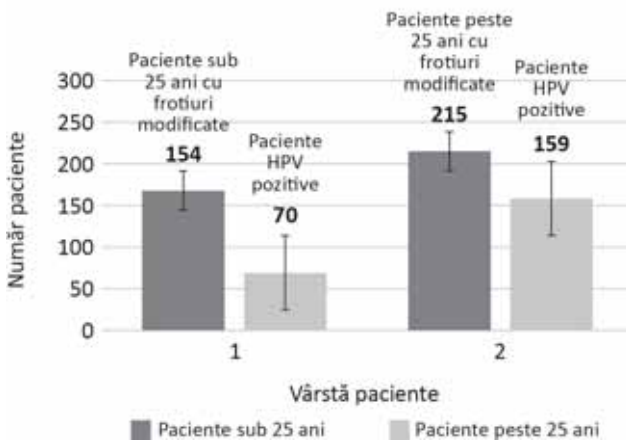
Din totalul celor 309 paciente, HPV a fost pus în evidență (la ambele categorii de vârstă) la 239 de paciente, iar dintre acestea tulpina 16 s-a evidențiat la 121 de paciente, tulpina 18 s-a evidențiat la 87 de paciente, restul de 31 de paciente având alte tulpini cu risc crescut. După colposcopie, în funcție de aspectele vizualizate, s-au practicat 47 de ERAD-uri. 3 dintre rezultate au fost CIN III în limite de siguranță, restul fiind CIN I sau CIN II.

Din analiza datelor obținute se constată că:

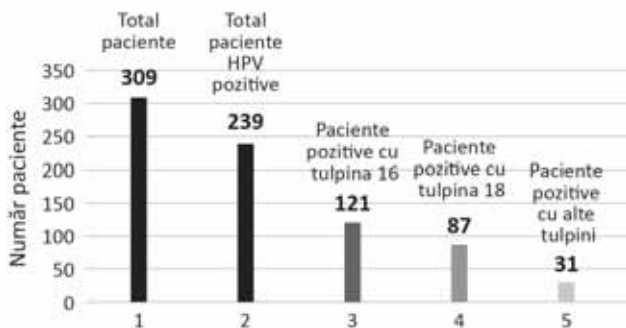
- Pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 25 de ani, modificările de tip ASC-US



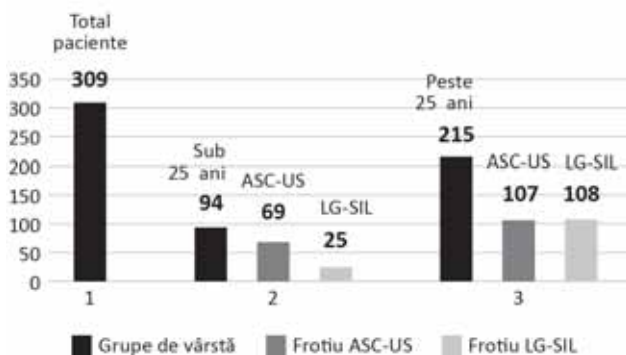
Distribuția infecției HPV pe grupe de vârstă diagramă



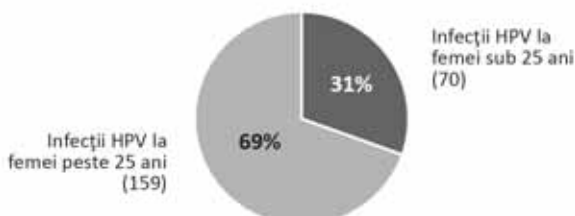
Distribuția tulpinilor HPV



Diagramă comparativă între cele 2 grupe de vârstă



Distribuția pe categorii de vârste a infecției HPV



sunt de peste două ori mai frecvente decât cele LG-SIL.

- La femeile cu vârsta cuprinsă între 25 și 30 de ani, modificările frotiurilor sunt în proporție aproximativ egală (34% ASC-US și 34,9% LG-SIL), neexistând o predominanță a unui tip de frotiu.

În ceea ce privește rata infecției cu virusul HPV, aceasta este dublă la femeile cu vârstă peste 25 de ani față de cele sub 25 de ani.

La grupa de vârstă *sub 25* de ani, femeile HPV pozitive reprezintă 74,46%. Tot la această grupă de vârstă, asocierea ASC-US și HPV pozitiv apare într-o proporție de 54,2%, iar asocierea între LG-SIL și HPV pozitiv apare în 20,2%.

Pentru femeile cu vârsta cuprinsă între 25 și 30 de ani, cu frotiuri modificate ASC-US și LG-SIL, 73,9% sunt HPV pozitive. Asocierea dintre frotiurile ASC-US și prezența virusului HPV la această grupă de vârstă apare în 27,9% dintre cazuri, iar asocierea dintre frotiurile LG-SIL și prezența virusului în 46,04% dintre cazuri.

## CONCLUZII

1. În ceea ce privește tipul de frotiu: putem concludiona că la femeile cu vârsta cuprinsă între 20 și 25 de ani, infecția cu HPV asociază predominant modificări ASC-US, 16,5%, în timp ce la femeile cu vârsta cuprinsă între 25-30 de ani, infecția asociază mai frecvent modificări LG-SIL, 32,03%
2. În ceea ce privește infecția HPV:
  - Cea mai mare incidență a infecției cu virusul HPV este în cazul frotiurilor de tip ASC-US la femeile cu vârsta până în 25 de ani, și în cazul frotiurilor LG-SIL la femeile cu vârsta cuprinsă între 25 și 30 de ani.
  - Asocierea unei modificări citologice de grad scăzut la femeile cu vârsta până în 25 de ani este în cea mai mare parte însoțită de prezența HPV cu tulpini cu risc crescut.

**BIBLIOGRAFIE**

1. **Cuzick J., Szarewski A., Cubie H., et al.** Management of women who test positive for high-risk types of human papillomavirus: the HART study. *Lancet*. 2003; 362:1871-1876.
2. **Mayrand MH, Duarte-Franco E., Rodrigues I., et al.** Human papillomavirus DNA versus Papanicolaou screening tests for cervical cancer. *N. Engl J. Med.* 2007; 357:1579-1588.
3. National Health Service Cancer Screening Programmes. Achievable Standards, Benchmarks for Reporting, and Criteria for Evaluating Cervical Cytopathology. 3rd ed. National Health Service Cervical Screening Programme Pub. No. 1. Sheffield, UK: National Health Service Cervical Screening Programme; 2012.
4. ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003; 188:1383-1392.
5. National Health Service Cervical Screening Programme. Cervical Screening Programme. *England Statistical Bulletin* 2005-2006. <http://cancerscreening.nhs.uk/cervical/cervical-statistics-bulletin-2005-06.pdf>. Accessed February 2, 2013.
6. **Moss S., Gray A., Legood R., Vessey M., Patnick J., Kitchener H.** Effect of testing for human papillomavirus as a triage during screening for cervical cancer: observational before and after study. *BMJ*. 2006; 332:83-85
7. **Moore K., Cofer A., Elliot L., Lanneau G., Walker J., Gold M.A.** Adolescent cervical dysplasia: histological evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 197:141.e1-6.
8. **Ronco G., Giorgi-Rossi P., Carozzi F., et al.** Human papillomavirus testing and liquid-based cytology in primary screening of women younger than 35 years: results at recruitment for a randomized controlled trial. *Lancet Oncol* 2006; 7(7):547-555.
9. **Bulkmans N.W., Rozendaal L., Voorhorst F.J., Snijders P.J., Meijer C.J.** Long-term protective effect of high-risk human papillomavirus testing in population-based cervical screening. *Br. J. Cancer* 2005;92(9):1800-1802.