

**Organo Ufficiale della
Società Italiana
di Colposcopia
e Patologia
Cervico Vaginale**

**ANNO XXIV - N. 3
DICEMBRE 2012**

Comitato di Redazione

Coordinatore Scientifico
Vecchione Aldo (Roma)

Comitato Scientifico

Carinelli Silvestro (Milano)
Chiossi Giuseppe (Modena)
Fidelbo Melchiorre (Catania)
Gallia Laura (Asti)
Giunta Antonio (Partinico, PA)
Tortolani Francesca (Modena)
Visci Paolo (Pescara)

Coordinamento Editoriale

Perino Antonio (Palermo)
Peroni Mario (Ascoli Piceno)
Piccoli Roberto (Napoli)

Direttore Responsabile

Fausto Boselli

Redazione

41043 Casinalbo (Mo)
Via Brescia, 5
Tel. 059 551685
Fax 059 5160097
Autorizzazione del Tribunale
di Ascoli Piceno
Iscr. al Reg. Stampa n. 196
del 14-03-1983

Stampa/Pubblicità

Tipolitografia F.G. snc
Strada Provinciale 14, 230
Savignano sul Panaro (Mo)
Tel. 059 796150
Fax 059 796202

Proprietario

Società Italiana di
Colposcopia e Patologia
Cervico Vaginale
Via dei Soldati, 25
00186 Roma

Finito di stampare nel mese di
dicembre 2012

Sommario

CONIZZAZIONE PER CIN2-3 IN GIOVANI DONNE DI ETÀ FINO A 25 ANNI

F. Sopracordevole, M. Angelini, G. De Piero, M. Nicodemo 3

MALATTIA DI PAGET VULVARE E TRATTAMENTO MULTIDISCIPLINARE: CASO CLINICO

*G. De Piero, S. Massarut, G. Boz, M. De Re Camilot,
D. Rossi, P. Viati, F. Sopracordevole* 6

QUADRI COLPOSCOPICI E SENSIBILITÀ DELLA COLPOSCOPIA PER IL SOSPETTO DI CARCINOMA MICROINVASIVO

A. Ganis, G. De Piero, G. Zanin, M. Buttignol, F. Sopracordevole 9

INVASIONE E MICROINVASIONE NELLA MALATTIA DI PAGET DELLA VULVA PRIMITIVA

F. Sopracordevole, D. Rossi, F. Busetto, G. Giorda, G. De Piero 11

TRATTAMENTO CONSERVATIVO PER ADENOCARCINOMA CERVICALE MICROINVASIVO IN GRAVIDANZA. CASO CLINICO

*F. Sopracordevole, M. Angelini, P. Boschian-Bailo,
G. De Piero, M. Buttignol, D. Rossi* 14

VULVODINIA E DISPAREUNIA

C. Carriero, V. Lezzi, D. Regina 17

ADOLESCENTE E PAP TEST ANORMALE

C.A. Liverani, T. Motta, E. Monti, D. Puglia, S. Mangano, G. Bolis 22

IL CONTROLLO NEL TEMPO DELLE PAZIENTI CON CIN 1

P. Cattani, R. Colombari, D. Dalfior, M. Mantello, B. Bertolin 25

RUBRICHE

Accreditamento professionale in colposcopia e fisiopatologia
del tratto genitale inferiore
a cura della SICPCV 30

Notiziario della Società  32





Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale
affiliata alla International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC)

Consiglio Direttivo

Presidente

Aldo Vecchione

Vice Presidenti

Antonio Frega Giancarlo Mojana Roberto Zarcone

Segretario Generale Tesoriere

Fausto Boselli

Segretario Aggiunto

Stefano De Martis

Consiglieri

Maggiorino Barbero Paolo Cattani Andrea Ciavattini
Carlo Penna Paolo Scirpa Francesco Sopracordevole

Revisori dei Conti

Emanuela Sampugnaro
Alberto Biamonti Fabrizio Fabiano

Revisori dei Conti supplenti

Maria Antonietta Bova Marco Palomba

Comitato Scientifico

Componenti

Andrea Amadori, Alberto Agarossi, Carmine Carriero,
Paolo Cristoforoni, Rosa P. De Vincenzo, Gian Piero Fantin,
Maria G. Fallani, Bruno Ghiringhello, Carlo A. Liverani,
Ankica Lukic, Giovanni Miniello, Daria Minucci,
Antonio Perino, Giancarlo Petricone, Sergio Votano

Conizzazione per CIN2-3 in giovani donne di età fino a 25 anni

F. Sopracordevole^o, M. Angelini[^], G. De Piero^o, M. Nicodemo^o

^o SOC di Ginecologia Oncologica – CRO Aviano (PN)

[^] Clinica Ostetrica e Ginecologica – Università di Udine

La Colposcopia in Italia Anno XXIV – N. 3 – Dicembre 2012 - pagg. 3 - 5

Introduzione

Il trattamento escissionale delle lesioni di alto grado viene eseguito al fine di identificare sull'istologia definitiva a margini liberi eventuali carcinomi/adenocarcinomi già invasivi, al fine di poter eseguire una corretta stadiazione e di programmare il più adeguato iter terapeutico (1,2,3). La possibilità di progressione del CIN3 in letteratura va dal 12 al 30% (4), e la presenza di microinvasivo occulto tra il 6 ed il 12%. Ma nelle donne giovani la regressione dei CIN2 raggiungerebbe il 68% dei casi (5,6,7), con la possibilità di persistenza di CIN2 in assenza di trattamento solo del 10% ed una progressione verso il CIN3 più scarsa che nelle donne adulte (6,8,9). Inoltre è noto che una citologia H-SIL può rappresentare una sovradiagnosi più frequentemente che nella donna adulta (10). Si deve inoltre considerare che la frequenza di tumori cervicali invasivi sotto i 20 anni sarebbe nei Paesi Sviluppati molto bassa, quasi aneddotica, se si considera che i dati per gli Stati Uniti riportano un'incidenza < 3x1000000 di donne/anno (11). Per questo le Linee guida della SICPCV (1), dell'ESCCP (3,13) e quelle dell'ASCCP (2,12,14) prevedono un atteggiamento attendistico ed estremamente conservativo nel trattamento delle lesioni di alto grado, che debbono essere istologicamente provate: non vi è mai un ruolo per il see and treat in queste pazienti e i trattamenti escissionali vanno riservati solo a casi selezionati. Inoltre, le Linee guida ASCCP tendono a differenziare nelle donne al di sotto dei 21 anni il management delle lesioni istologiche CIN2 da quelle CIN3, riservando il trattamento escissionale solo alle lesioni CIN3/CIS mentre per quelle CIN2 o CIN2-3 il follow-up può essere preso in considerazione, con il trattamento solo delle lesioni persistenti a due anni o nei casi di colposcopia insoddisfacente (2,12,14).

Scopo del nostro lavoro è stato quello di indagare la frequenza di neoplasia invasiva nelle giovani donne sottoposte a conizzazione per istologia di alto grado presso la nostra struttura, al fine di suggerire le indicazioni al trattamento. Ciò anche alla luce della possibilità di identificare e trattare lesioni che poi avrebbero potuto evolvere verso forme invasive e riscontrate quindi anche allo stadio IB negli anni immediatamente successivi all'età di inizio degli screening organizzati.

Materiali e metodi

Abbiamo esaminato le schede delle pazienti afferite all'ambulatorio di colposcopia e patologia cervicovaginale della SOC di Ginecologia Oncologica del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano nel periodo 1991-2011 e abbiamo identificato tutte le schede di 1044 pazienti che sono state sottoposte a laserconizzazione. Di queste 56 avevano un'età fino a 25 anni compresi, e tra queste 10 avevano un'età fino a 21 anni compresi. Nessuna di queste giovani pazienti presentava come indicazione al trattamento il sospetto AIS o comunque di lesione ghiandolare e in nessuna era presente alla biopsia o alla colposcopia il sospetto di carcinoma invasivo. In 53/56 casi l'indicazione al trattamento è stata la presenza di una istologia CIN2-3 su biopsia colposcopicamente mirata, con un quadro colposcopico G2 che coinvolgeva almeno due quadranti della cervice. Nel nostro centro, per i casi con lesioni interamente visibili, di piccolo volume, interessanti un solo quadrante cervicale, era ed è previsto – in caso di scelta terapeutica - il trattamento distruttivo (laservaporizzazione o vaporizzazione a radiofrequenza). Queste 53 pazienti hanno costituito il gruppo di studio. 3/56 pazienti sono state escluse per una diversa indicazione al trattamento: in due casi la conizzazione era stata eseguita per CIN1 endocervicale persistente oltre due anni e per ASCUS displastico persistente in un altro caso.

Tra i 988 casi trattati con conizzazione in età superiore a 25 anni sono stati esclusi 28 casi in cui nell'indicazione all'intervento era già presente un'istologia positiva per malattia invasiva. Questi 960 casi hanno costituito il gruppo di controllo.

Risultati

Tra le donne fino a 25 anni compresi l'esame istologico definitivo del cono non ha mai dimostrato la presenza di un carcinoma invasivo o microinvasivo, nè di AIS. Per contro, tra i 960 casi trattati per una lesione preinvasiva nella popolazione di età superiore ai 25 anni la frequenza di microinvasione/invasione sul cono è stata dell'8.12% (78/960).

L'analisi di 90 pazienti di età tra i 26 ed i 28 anni compresi ha rilevato la presenza di 4 casi di malattia invasiva (4.44%) e precisamente: 1 adenocarcinoma pT1A1, 1 adenocarcinoma pT1A2, 1 adenocarcinoma pT1B1 e 1 carcinoma squamoso pT1B1. È stato inoltre riscontrato un caso di AIS altrimenti occulto.

La frequenza di malattia invasiva nel gruppo di età 26-28 anni è risultata inferiore a quella delle donne di età superiore (4.44% vs 9.29%), senza che questa differenza raggiungesse la significatività statistica, in relazione alla numerosità dei casi.

Discussione e conclusioni

Nel nostro Centro, nel periodo 1991-2011, le giovani donne di età fino a 25 anni sono state trattate con terapia escissionale solo se era presente una istologia di alto grado con concomitante quadro colposcopico G2 che coinvolgesse almeno due quadranti cervicali. Si è trattato quindi di una sottopopolazione con caratteristiche di rischio per la possibile presenza di un sottostante carcinoma invasivo. È noto come nella popolazione al di sotto dei 21 anni la frequenza di neoplasia

invasiva sia aneddotica (11), mentre rari casi, anche con aspetti di aggressività biologica, vengono riportati in letteratura al di sopra dei 21 anni, anche in donne HIV negative (15).

L'analisi dei nostri dati dimostra come nelle età fino a 21 anni, per l'alta possibilità di regressione spontanea delle lesioni e la scarsa possibilità di progressione, l'atteggiamento attendistico nel management delle lesioni squamose di alto grado sia adeguato e che anche in presenza di fattori di rischio per la microinvasione questa non sia stata individuata nei casi sottoposti a trattamento escissionale. Va precisato che colposcopicamente in nessun caso erano presenti quadri suggestivi per microinvasione, quali i vasi atipici o estese aree di puntato irregolare. Il problema può essere diverso nei casi di donne con fattori istologici e colposcopici di rischio tra i 21 ed i 25 anni. Infatti, anche se i casi di malattia invasiva riportati in letteratura in questa fascia di età sono scarsi e anche se nella nostra casistica non emergono casi di invasione/microinvasione nelle donne conizzate in questa fascia di età, resta il fatto che in età immediatamente successiva sono riportati anche nella nostra casistica casi di malattia invasiva anche allo stadio IB1, soprattutto ad istotipo ghiandolare, che avrebbero potuto beneficiare di un trattamento escissionale conservativo negli anni precedenti. In questi casi il trattamento escissionale non sarebbe stato rivolto all'individuazione di tumori microinvasivi, che sono estremamente rari a quest'età, ma ad interrompere la possibile evoluzione di una lesione di alto grado – CIN3/CIS- verso l'invasione in un'età immediatamente successiva. I nostri dati suggeriscono quindi che al di sopra dei 21 anni (e soprattutto al di sopra dei 22-23 anni) il trattamento delle lesioni di alto grado cervicale – e almeno delle CIN3/CIS- dovrebbe seguire linee guida simili a quelle per le donne di età superiore ai 25 anni, soprattutto in presenza di colposcopia con lesione di grado 2 estesa e sicuramente in presenza di colposcopia insoddisfacente.

Bibliografia

1. SICPCV. Linee guida per la gestione del pap test anormale. Ed 2006. www.colposcopiainitalia.it
2. Wright TC et al. 2006 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):340-345
3. Jordan J et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. Part 2. *Cytopathology* 2009;20:5-16
4. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW et al. The invasive potential of carcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1984;64:451-8
5. Moore K, Cofer A, Elliot L et al. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197:141.e1-141.e6
6. Moscicki AB, Ma Y, Wimbelsman C et al. Rate and risk for regression of CIN2 in adolescent and young women. *Obstet Gynecol* 2010;116:1373-1380
7. Mc Allum B, Sykes PH, Sandler L et al. Is the treatment of CIN2 always necessary in women under 25 years old? *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:478.e1-7
8. Fuchs K, Weitzen S, Wu L et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007;20:269-274
9. Moscicki AB. Management of adolescents with abnormal cytology and histology for OBGYN Clinics of North America. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2008;35(4):633-x. doi:10.1016/j.ogc.2008.09.004
10. Perlman SE, Lubianca JN, Kahn JA. Characteristics of a group of adolescents undergoing loop electrical excision procedures (LEEP). *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2003;16:15
11. Chang PG, Sun HY, Sawaya GF. Changes in cervical cancer incidence after three decades of screening US women less than 30 years old. *Obstet Gynecol* 2003;102:765
12. Wright TC et al. 2006 Consensus Guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):346-355
13. Jordan J et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. Part 1. *Cytopathology* 2008;19:342-354
14. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, 2007, www.ASCCP.org
15. Argenta PA et al. Widespread lymph node metastases in a young woman with FIGO stage IA1 squamous cervical cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:659-61

Malattia di Paget vulvare e trattamento multidisciplinare: caso clinico

G. De Piero^o, S. Massarut^{*}, G. Boz[^], M. De Re Camilot^{oo}, D. Rossi^{^^},
P. Viati^o, F. Sopracordevole^o

^o SOC di Ginecologia Oncologica - CRO Aviano * Dipartimento di Chirurgia Oncologica - CRO Aviano

[^] SOC di Radioterapia - CRO Aviano ^{oo} SOC di Chirurgia Plastica – Università di Udine

^{^^} SOC di Anatomia Patologica – CRO Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XXIV – N. 3 – Dicembre 2012 - pagg. 6 - 8

Introduzione

La malattia di Paget della vulva primitiva è una neoplasia rara (2-3% di tutte le neoplasie vulvari) (1). Nella maggior parte dei casi la malattia è intraepiteliale, mentre le forme invasive vengono riferite tra il 14 ed il 25% dei casi (2,3,4,5) che si manifesta con aree di aspetto variabile, rosate, piane, soffici, oppure eritematose, con all'interno a volte aree ipercheratotiche, a margini a carta geografica, a volte multifocale e con segni più importanti (ulcerazione, sanguinamenti o nodularità) in caso di malattia invasiva (6). La sintomatologia è scarsa, caratterizzata da prurito di lunga durata nella maggior parte dei casi (7), più raramente bruciori e dolore, ma alle volte completamente asintomatica. Nella maggior parte dei casi si osserva un ritardo diagnostico importante (2). Il trattamento di elezione della malattia di Paget vulvare primitiva consiste nella chirurgia escissionale in margine libero, mentre la linfadenectomia inguinale (mono o bilaterale) è indicata nelle forme invasive. La malattia non invasiva o microinvasiva è caratterizzata da un'alta frequenza di recidive locali, superiore al 30% dei casi (3,4,8) che sale fino al 70% in caso di margini positivi (8), mentre in caso di malattia invasiva potranno essere presenti non solo le recidive locali ma anche metastasi a distanza, con una sopravvivenza a 5 anni che supera il 90% per la malattia confinata alla vulva ma che arriva solo al 50% nei casi con diffusione extraregionale (9). Non c'è accordo se la frequenza di recidive possa essere in relazione alla positività dei margini di resezione (2,5,8,10) e per alcuni potrebbe essere in relazione alla durata dei sintomi (10). Nel caso di malattia in situ ciò comporta la necessità non solo di follow-up accurati spesso con esecuzione di biopsie, ma anche dell'utilizzo negli anni di diverse opzio-

ni terapeutiche e tra queste, oltre all'escissione locale (1) a lama fredda, laser o a radiofrequenza, associata o meno alla ricostruzione vulvare mediante plastiche, trasposizione di lembi (cutanei o miocutanei) (11,12) o innesti cutanei, vanno ricordate la radioterapia (13,14), la terapia fotodinamica (15,16), la vaporizzazione laser o a radiofrequenza e negli ultimi anni anche tentativi di trattamento con immunomodulanti locali quali l'imiquimod (17). Quest'ultimo tipo di trattamento non è codificato e deve essere utilizzato solo nell'ambito di studi clinici controllati. L'utilizzo di trattamenti distruttivi, in genere in associazione ad interventi escissionali e più raramente come unica opzione terapeutica, viene giustificato con la necessità di preservare il più possibile i tessuti in previsione delle recidive, o in considerazione della presupposta scarsa frequenza di malattia invasiva. È peraltro probabile che malattie estese o di lunga durata possano presentare focolai di malattia invasiva.

Viene qui presentato un caso di malattia di Paget della vulva primitiva sottoposto nel corso di 18 anni a diversi tipi di trattamento che hanno richiesto approcci multidisciplinari che hanno coinvolto diversi professionisti.

Caso clinico

La paziente (PARA 1001, menopausa fisiologica a 52 anni, anamnesi negativa per patologie ginecologiche) all'età di 54 anni inizia ad accusare prurito saltuario ma ingravescente alla regione vulvoperineale per circa un anno, trattato con diversi trattamenti topici locali, tra cui un trattamento cortisonico con diflucortolone valerato con beneficio di breve durata e un trattamento antimicotico senza alcun beneficio. All'età di 55 anni, nel 1995, per il riscontro di un'area eritematosa vulvare plurifocale a lento accrescimento viene posta diagnosi clinica di Malattia di Queirat e viene eseguita escissione chirurgica a lama fredda. All'esame istologico si evidenzia malattia di Paget vulvare primitiva,

intraepiteliale, a margini negativi. Successivamente la paziente giunge alla nostra osservazione e nel 1996 viene sottoposta ad escissione/vaporizzazione laser per persistenza di altri focolai di malattia. Nel febbraio del 1997 si riscontrano lesioni rosate istologicamente positive per recidiva di Paget intraepiteliale sulla emivulva destra e sul perineo, per cui la paziente viene sottoposta ad emivulvectomia destra subtotala con ampia escissione perianale: all'esame istologico defi-



Figura 1. - Recidiva di malattia di Paget alle due emivulve posteriori. Escissione con plastica a Z



Figura 2. - Intervento per recidiva di malattia di Paget alla base de Monte di Venere; trasposizione di lembo cutaneo-fasciale



Figura 3. - Ampia recidiva vulvare interessante anche il precedente lembo cutaneo fasciale; escissione e riparazione mediante innesto cutaneo

nitivo si evidenzia carcinoma intraepiteliale focalmente ulcerato con aree di microinfiltrazione neoplastica e con diffusione agli annessi cutanei, con malattia intraepiteliale sui margini di resezione. Successivamente la paziente resta in follow-up senza segni di ripresa di malattia fino al febbraio 2004, quando per il riscontro di un'area rosata all'emivulva destra viene eseguita una ampia biopsia escissionale che rileva la persistenza di malattia microinfiltrante. Viene quindi sottoposta a vulvectomia parziale, senza residuo di malattia all'esame istologico (processo flogistico ed acantosi dell'epitelio). Nell'ottobre 2005 vengono riscontrate lesioni rossastre nella parte posteriore della vulva e nel perineo, e le biopsie eseguite rivelano recidiva di malattia intraepiteliale: per questo nel gennaio 2006 viene trattata con un'ampia resezione vulvare posteriore (Figura 1). Ad ottobre 2006 nuova comparsa di una piccola lesione rosata alla commissura anteriore, positiva alla biopsia per Paget intraepiteliale, per cui viene eseguita laser escissione con ancora cellule pagetoidi sui margini di resezione. In relazione alla alta frequenza di recidive anche microinfiltranti la paziente viene sottoposta a radioterapia (40Gy/20), che termina nel febbraio 2007, senza particolare tossicità.

Per un anno il follow-up resta negativo, ma nel gennaio 2008 compaiono lesioni rosate/rossastre all'emivulva destra fino quasi ai solchi inguinale e crurale, per cui viene eseguita una ampia escissione chirurgica con trasposizione di lembo cutaneo dalla cute della faccia mediale della coscia, ottenendo un buon risultato estetico. Dopo questo intervento il follow-up resta negativo per quasi tre anni. Verso la fine del 2011 ricompaiono lesioni rosate sia all'emivulva anteriore che posteriore, che a livello del restante monte di Venere e del residuo di emivulva anteriore sinistra, e fino alla parte inferiore della parete addominale, interessante anche il tessuto cutaneo del precedente lembo utilizzato nel 2008. La mappatura istologica rileva positività per malattia di Paget intraepiteliale in 7 su 9 biopsie effettuate. Nella primavera del 2012 viene quindi eseguita ampia escissione a lama fredda che coinvolge la gran parte del residuo monte di Venere, di parte della parete addominale inferiore, del solco inguinale e crurale destro. Dopo 19 giorni viene eseguito innesto cutaneo dermo-epidermico a spessore parziale (0.3 mm) prelevato dalla regione anteriore della coscia sinistra mediante dermatomo. L'esame istologico definitivo conferma la malattia di Paget, nuovamente con possibile microinfiltrazione stromale a livello di una piccola area ulcerata all'interno della lesione eritematosa principale (Figura 3).

L'esito chirurgico dell'innesto cutaneo è stato buono, al controllo dopo 4 mesi dall'intervento gli esiti chirurgici sono regolari e non è presente per ora recidiva di malattia.

Discussione e conclusioni

Il caso descritto rappresenta l'andamento purtroppo frequente della malattia di Paget della vulva primitiva, caratterizzato dalla frequente recidivanza della malattia indipendentemente dalla tecnica chirurgica utilizzata e dallo stato dei margini.

Nell'arco di 18 anni (ora la paziente ha 72 anni e per il resto gode di ottima salute) sono stati necessari molti interventi per cercare di controllare la malattia, che hanno richiesto all'inizio l'esecuzione di semplici plastiche a zeta o di lembi di scivolamento per coprire i difetti causati dalle escissioni, fino a necessitare della trasposizione di lembi e poi dell'utilizzo di innesti cutanei. Come peraltro già rilevato in letteratura (13,14) la radioterapia ha avuto uno scarsissimo effetto nel controllo locale della malattia in questo caso clinico.

L'utilizzo di innesti cutanei si è rivelato particolarmente utile in questo caso, in relazione al fatto che le escissioni, anche vaste, utilizzate nella malattia di Paget intraepiteliale sono superficiali e lasciano in sede il tessuto sottocutaneo.

Di particolare importanza, nella gestione del caso, è

stato il supporto psicologico alla paziente, al fine anche di farle accettare una serie di interventi per una patologia che nel caso specifico è stata scarsamente sintomatica.

Il caso ha "mobilitato" professionisti di diverse specializzazioni nei diversi momenti terapeutici, in relazione alle diverse competenze ed è un esempio di come possa e debba essere trattata questa patologia, che richiede un approccio culturale e tecnico multidisciplinare.

Resta evidente la necessità di follow-up stretti, con biopsia delle lesioni sospette, anche in relazione alla presenza più volte nella storia clinica della paziente di aspetti di microinfiltrazione: l'evoluzione verso una forma invasiva potrebbe essere anche in relazione alla lunga storia della malattia. Resta in discussione, in casi come questo in cui più volte viene riscontrata microinfiltrazione, la necessità o meno di esplorare in qualche modo (linfonodo sentinella?) le stazioni linfonodali inguinali.

In tutti questi anni non si è manifestata alcuna altra patologia neoplastica, nè lesioni pagetoidi in altre parti del corpo della paziente, a conferma che si tratta di una forma di Paget primitiva.

Bibliografia

1. Preti M et al. Vulvar Paget Disease: one century after the first reported. *J Low Genit Tract Dis* 2003;7(2):122-135
2. Lee CW et al. Clinico-pathologic analysis of extramammary Paget's disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32(1):34-6
3. Shaco-levy R et al. Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29(1):69-78
4. Petkovic S et al. Paget's disease of the vulva – a review of our experience. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27(6):611-2
5. Tebes S et al. Paget's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(2):281-3
6. Wang X et al. Extramammary Paget's disease with the appearance of a nodule: a case report. *BMC Cancer* 2010;10:405
7. Jones IS et al. Paget's disease of the vulva: diagnosis and follow-up key to management; a retrospective study of 50 cases from Queensland. *Gynecol Oncol* 2011;122(1):42-4
8. Black D et al. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):547-50
9. Karam A et al. Treatment outcomes in a large cohort of patients with invasive extramammary Paget's disease. *Gynecol Oncol* 2012;125(2):346-51
10. Roh HJ et al. Paget's disease of the vulva: evaluation of recurrence relative to symptom duration, volumetric excision of lesion, and surgical margin status. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(7):962-5
11. Nakamura Y et al. Modified gluteal-fold flap for the reconstruction of vulvovaginal defects. *Int J Dermatol* 2010;49(10):1182-7
12. Yun IS et al. Perineal reconstruction using a bilobed pudendal artery perforator flap. *Gynecol Oncol* 2010;34(2):649-52
13. Dilmè-Carreras E et al. Radiotherapy for extramammary Paget Disease of the anogenital region. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(1):192-4
14. Moreno-Arias GA et al. Radiotherapy for in situ extramammary Paget disease of the vulva. *J Dermatol Treat* 2003;14(2):119-23
15. Gannon MJ et al. Photodynamic therapy and its application in gynecology. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:1246-54
16. Fukui T et al. Photodynamic therapy following carbon dioxide laser enhances efficacy in the treatment of extramammary Paget's disease. *Acta Derm Venereol* 2009;89(2):150-4.
17. Tonquic E et al. Treatment of recurrent vulvar Paget disease with imiquimod cream: a case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet* 2011;283(1):97-101

Quadri colposcospici e sensibilità della colposcopia per il sospetto di carcinoma microinvasivo

A. Ganis, G. De Piero, G. Zanin, M. Buttignol,
F. Sopracordevole

S.O.C. di Ginecologia Oncologica
Centro di Riferimento Oncologico – Aviano (PN)

La Colposcopia in Italia Anno XXIV – N. 3 – Dicembre 2012 - pagg. 09 - 10

Introduzione

Il carcinoma e l'adenocarcinoma microinvasivi (MIC e MIAD rispettivamente) della cervice uterina (Stadio FIGO IA) sono per definizione dei tumori occulti, generalmente riscontrati nei campioni istologici delle conizzazioni eseguite per displasia cervicale (squamosa o ghiandolare), oppure anche come riscontro occasionale nei pezzi operatori di isterectomia totale eseguita anche per patologia benigna. La frequenza di riscontro di MIC e MIAC viene riferita in letteratura tra il 6 e il 12% degli interventi per CIN3. La definizione dello stadio FIGO IA è esclusivamente post-chirurgica su tutta la lesione asportata in tessuto sano. La corretta stadiazione è fondamentale per un adeguato trattamento e per la prognosi della paziente e per questo è necessario fornire al patologo materiale adeguato, cioè un cono a margini leggibili e possibilmente in un unico pezzo. L'esecuzione del cono in un unico pezzo sarà tanto più importante in presenza di un sospetto di microinvasione, su base citologica, istologica o colposcospica. La relazione tra colposcopia e istologia è solo probabilistica, in particolare la microinvasione è stata messa in correlazione con il reperto di vasi atipici, puntato irregolare o di complessi ed estesi quadri colposcospici di grado 2. Lo scopo del nostro lavoro è quello di individuare la sensibilità della colposcopia nel porre il sospetto diagnostico di neoplasia cervicale microinvasiva.

Materiali e metodi

Lo studio retrospettivo, ha riguardato 72 pazienti consecutive con diagnosi definitiva di MIC o MIAC, riscontrati tra le 1044 pazienti sottoposte a laser conizzazione

nel periodo 1/1/1995-31/12/2011 presso l'ambulatorio di colposcopia e laserterapia della S.O.C. di Ginecologia Oncologica del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (PN).

I dati sono stati ricavati dall'analisi sistematica delle schede colposcospiche delle pazienti e i reperti colposcospici pre-conizzazione si attengono alla Classificazione Internazionale di Barcellona 2002.

Tra le 72 pazienti con diagnosi di microinvasione in 56 casi è stato possibile risalire al quadro colposcospico pre-conizzazione: queste 56 pazienti hanno costituito il gruppo di studio.

Sono stati identificati 40 MIC, 13 MIAC e 3 casi misti, cioè con focolai di microinvasione sia squamosa che ghiandolare. I casi misti sono stati considerati per la loro componente spinocellulare.

Risultati

I risultati sono riassunti in Tabella 1. Complessivamente la colposcopia è stata soddisfacente in 43 casi e in 13 non soddisfacente.

La presenza di quadri colposcospici G2, di vasi atipici o di un sospetto colposcospico di microinvasione era presente in 42/56 casi (75%), 36/43 (83.7%) tra i MIC contro 6/13 (46%) dei MIAC ($\chi^2 = 5.643$, $p=0.01$, SS).

Il sospetto colposcospico di microinvasione o la presenza di vasi atipici era presente in 15/56 (26.78%) casi e precisamente nel 38.45% dei MIAC (5/13) e nel 23.25% dei MIC (10/43). Il puntato irregolare era presente in 24/56 (42.85%) dei casi e precisamente in 23/43 (53.48%) dei MIC e in solo 1/13 (7.69%) dei MIAC ($\chi^2 = 7.502$, $p = 0.006$, SS), mentre il mosaico irregolare era presente in 8/56 (14.2%) casi, 7/43 (16.27%) MIC e 1/13 (7.69%) MIAC.

Poiché i diversi quadri potevano essere variamente associati, la sensibilità del 28.78% dei casi per i vasi atipici/sospetto di microinvasione aumentava fino al 58.92%

(33/56 casi) considerando i casi incrementali per il reperto del puntato irregolare, il considerare il mosaico irregolare non aumentava la sensibilità in quanto in nessun caso era presente senza la presenza anche di puntato irregolare o di vasi atipici e solo il considerare le aree acetobianche spesse aumenta la sensibilità al 75%.

Abbiamo poi considerato più correttamente solo le colposcopie soddisfacenti, che sono state 34/43 (79.6%) tra i MIC e 9/13 (69.2%) tra i MIAC. Tra queste la frequenza di soli quadri G1 o di NTZ è stata di 4/34 (11.36%) tra i MIC e di 5/9 (55.55%) tra i MIAC ($\chi^2 = 5.812$, $p = 0.016$, SS).

Tabella 1. - Quadri colposcopici in 56 casi di microinvasione

Quadri colposcopici suggestivi per microinvasione		
43 Microinvasive carcinoma (MIC)		
13 Microinvasive adenocarcinoma (MIAC)		
15/56 = 26.78%	Sp. di microinvasione Vasi atipici	MIC 10/43 = 23.15% MIAC 5/13 = 38.45%
24/56 = 42.86%	Puntato irregolare	MIC 23/43 = 53.48% MIAC 1/13 = 7.69% P=0.006
8/56 = 14.2%	Mosaico irregolare	MIC 7/43 = 16.27% MIAC 1/13 = 7.69%
Colposcopie soddisfacenti		MIC 34/43 MIAC 9/13 p=0.016
Quadri G1 o NTZ		MIC 4/34 MIAC 5/9 p>0.05

Conclusioni

Quasi il 90% dei MIC presenta un quadro colposcopico G2 o con vasi atipici o con sospetto generico di microinvasione, contro il 44.55% dei MIAC.

Nella maggior parte dei casi, le pazienti con MIC e colposcopia soddisfacente presentavano tra i reperti colposcopici il puntato irregolare (53%), mentre solo il 23% presentavano vasi atipici. Per contro, i vasi atipici erano più frequentemente presenti del puntato irregolare (38.4 vs 7.69) tra i MIAC. Questo dato dipende probabilmente dalle modificazioni istologiche proprie dell'epitelio ghiandolare con invasione iniziale, mentre il puntato irregolare potrebbe essere correlato alla presenza di un processo displastico con alterazioni architetture del rapporto tra epitelio e stroma proprie dell'epitelio squamoso.

Dalla nostra casistica emerge il dato di una scarsa sensibilità dei reperti colposcopici tipici per il sospetto di microinvasione e cioè i vasi atipici.

La frequenza significativamente maggiore tra i MIAC di pazienti con NTZ o soli quadri G1 conferma la scarsa sensibilità della colposcopia per le lesioni ghiandolari. Il considerare quadri meno specifici in aggiunta ai quadri classicamente correlati alla microinvasione porta ad aumenti della sensibilità ma a scapito della specificità e quindi della possibilità di predire con la colposcopia il sospetto di microinvasione. È per questo in corso una valutazione per stabilire oltre alla sensibilità anche la specificità dei diversi quadri colposcopici nelle neoplasie microinvasive della cervice uterina.

Riferimenti bibliografici

SICPCV – Linee guida per la gestione della donna con pap test anormale. www.colposcopiainitalia.it

Furtado Y et al. Microinvasive squamous carcinoma (FIGO stage IA1) of the cervix: are there colposcopic criteria for the diagnosis? *Am J Obstet Gynecol* 2011;205(4):360.e1-4

Boselli F. Quadri colposcopici anormali. In: *Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore*. Testo Atlante. Medacom Ed, Modena, 2003, p 63-94

Cartier R. Carcinomi invasivi occulti e primi stadi del carcinoma invasivo. In: *Colposcopia pratica*. Fogliazza Ed, 1989, p 246-260

Invasione e microinvasione nella malattia di Paget della vulva primitiva

F. Sopracordevole^o, D. Rossi[^], F. Busetto^o, G. Giorda^o, G. De Piero^o

^o SOC di Ginecologia Oncologica – CRO Aviano

[^] SOC di Anatomia Patologica – CRO Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XXIV – N. 3 – Dicembre 2012 - pagg. 11 - 13

Introduzione

La malattia di Paget della vulva primitiva (tipo 1 secondo la classificazione di Wilkinson e Brown) (1) è una condizione patologica rara (2-3% di tutte le neoplasie vulvari) (2), che origina dalle cellule basali indifferenziate dello strato germinativo dell'epidermide (3). In passato è stata considerata una neoplasia "a basso potenziale di malignità", caratterizzata nella maggior parte dei casi da una proliferazione intraepiteliale, e – a causa della diffusione delle cellule pagetoidi anche al di là dei margini visibili delle lesioni – da un'alta frequenza di recidivanza. La presenza di malattia invasiva, riscontrata dalla presenza di cellule di Paget che superano la membrana basale, sarebbe molto più rara e può manifestarsi anche a distanza di oltre 10 anni dalla diagnosi di una malattia di Paget intraepiteliale, anche se adeguatamente trattata (2).

Casistiche più recenti hanno riportato frequenze anche molto diverse di malattia invasiva (4,5,6,7) e questo potrebbe essere determinato dalla selezione delle pazienti, dalla diagnosi tardiva in alcuni casi con invio a centri di terzo livello solo dei casi problematici, ma anche dalla diversa attenzione nei confronti della malattia microinvasiva, la cui diagnosi aumenta di frequenza all'aumentare delle sezioni istopatologiche eseguite sul pezzo anatomico, come pure da una difficoltà oggettiva nell'identificare a volte la microinvasione.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di indagare la frequenza di microinvasione e di invasione nella nostra casistica di pazienti affette da malattia di Paget primitiva della vulva e di valutarne la prognosi.

Materiali e metodi

L'analisi dei registri operatori e delle schede di afferenza all'ambulatorio di Colposcopia e laserterapia della SOC di Ginecologia Oncologica ha permesso di identificare 17 pazienti affette da malattia di Paget extramammaria primitiva della vulva che nel periodo 1991-2011 si sono rivolte al nostro centro.

Sono state valutate le caratteristiche demografiche delle pazienti, la presenza di malattia invasiva alla diagnosi o nel follow-up, la frequenza di prima recidiva in relazione allo stato dei margini, il tipo di trattamenti eseguiti, le caratteristiche cliniche della malattia (segni, sintomi), le possibili associazioni con malattie neoplastiche o con disordini immunologici o con altre lesioni HPV correlate del basso tratto anogenitale.

Risultati

L'età media delle 17 pazienti, al momento della diagnosi, è stata di 63.23 anni, mediana di 66 anni, range 36-88 anni; solo 2/17 donne avevano un'età alla diagnosi inferiore a 50 anni.

In tutti i casi si è verificato un ritardo diagnostico, variabile da alcuni mesi a 4 anni dalla comparsa di segni o sintomi.

Nel decorso della storia clinica, il dato anamnestico di patologia oncologica associata è disponibile per 12/17 pazienti e in 3/12 erano riferite in anamnesi neoplasie invasive: un caso di feocromocitoma, un caso di carcinoma della mammella e un altro caso di adenocarcinoma del retto e dello stomaco tra loro metacroni. Da notare che un'altra paziente era gravemente immunocompromessa, essendo affetta da LES, miastenia gravis e gammopatia monoclonale, mentre la paziente affetta da carcinoma mammario era affetta anche da psoriasi. In tutti i casi la malattia di Paget è stata definita primitiva.

In 14/17 casi è disponibile la biopsia preoperatoria, che segnala malattia invasiva in 1/14 casi, microinvasione sospetta in 1/14 casi, ed è diagnostica per malattia di Paget intraepiteliale in 12/14 casi.

La valutazione istologica definitiva dopo il primo trattamento è disponibile per 14 pazienti: 1/17 ha eseguito dopo la biopsia diagnostica per malattia intraepiteliale un trattamento radioterapico come prima terapia di elezione, in 2/17 casi non è reperibile l'esame istologico dell'escissione eseguita in altra sede. Negli altri 14 casi è stato confermato il caso di malattia francamente invasiva, con interessamento linfonodale monolaterale, in altri tre casi la malattia è stata definita microinfiltrante (Stadio FIGO IA), nel caso con microinfiltrazione alla biopsia l'esame sul pezzo definitivo ha rilevato solo malattia intraepiteliale. Complessivamente quindi su 14 pazienti su cui è disponibile l'informazione si conferma alla diagnosi 1 caso di invasione e 4 casi di microinfiltrazione (5/14, 35.7% casi di invasione/microinvasione).

Di 15/17 casi è possibile valutare l'ulteriore storia clinica, 1/15 non è valutabile in quanto ha rifiutato il trattamento ed è stata persa al follow-up. Tra i 14 casi con follow-up valutabile, 9/14 (64.2%) hanno manifestato recidiva di malattia. Complessivamente in due casi la recidiva è stata di malattia francamente invasiva (in un caso si trattava della paziente già trattata per malattia francamente invasiva, nell'altro caso la paziente era stata sottoposta solo a radioterapia). In 3 casi la recidiva è stata di malattia intraepiteliale (in 2/3 casi la malattia era già microinvasiva alla diagnosi dopo primo trattamento), mentre in 4 casi la recidiva è stata di malattia intraepiteliale (in 1/4 la malattia era stata diagnosticata microinvasiva sul pezzo asportato durante la prima chirurgia).

Complessivamente, sulle 15 pazienti valutabili, 2 hanno manifestato nella loro storia clinica malattia di Paget francamente invasiva e 5 malattia microinvasiva, per un totale di 7/15 (46.6%) casi di malattia invasiva. Dei due casi di malattia francamente invasiva osservati la prima paziente, con malattia pT1B N1, ha presentato la recidiva inguinale e poi cutanea in sedi multiple (vulva, addome, collo, tronco, cuoio capelluto), senza alcuna possibilità di trattamento chirurgico, ed è stata poi trattata con chemioterapia, con progressione di malattia e decesso dopo circa 12 mesi dalla comparsa della recidiva. La seconda paziente è stata trattata con chirurgia radicale (vulvectomia radicale con linfadenectomia inguinofemorale bilaterale) alla comparsa della recidi-

va invasiva dopo trattamento radioterapico per malattia intraepiteliale, con malattia allo stadio postchirurgico pT1BN0.

Discussione e conclusioni

Anche dall'esame della nostra casistica si evince il ritardo diagnostico legato soprattutto all'aspecificità dei sintomi accusati dalle pazienti e all'utilizzo da parte dei ginecologi di fiducia di trattamenti topici generalmente antifungini o cortisonici, con dilazionamento dell'esecuzione della biopsia anche per 4 anni. Il dilazionamento della diagnosi potrebbe essere alla base del riscontro di casi già invasivi alla biopsia o all'esame istologico definitivo. In oltre la metà dei casi le lesioni coinvolgevano estesamente almeno 3 settori della vulva tra grandi labbra, piccole labbra ed introito, clitoride e monte di Venere, perineo/periano, solco intergluteo, cute glutea. Anche la diagnosi di recidiva è stata ritardata anche di più di 6 mesi, in relazione alla scarsa sintomatologia accusata dalle pazienti (a volte senza alcun sintomo) pur in presenza di lesioni eritematose ad estensione ingravescente.

Anche dall'esame della nostra casistica si evince come la malattia di Paget primitiva della vulva presenti un'alta frequenza di recidivanza, nella nostra casistica superiore a quanto riportato in letteratura (5,6,8) superando il 60% dei casi. Inoltre si conferma che la malattia può manifestarsi come invasiva: i nostri dati si pongono al di sopra di quanto riportato in letteratura (4,5,6,7), con oltre il 40% dei casi che hanno dimostrato invasione nella loro lunga storia clinica: questo aspetto potrebbe però essere correlato all'accuratezza diagnostica. Si conferma ancora che la microinvasività e la invasività franca si possono manifestare anche ad anni di distanza dal primo trattamento. Ciò impone la necessità di trattamenti escissionali o al massimo combinati delle lesioni evidenziate e ovviamente anche delle recidive, soprattutto quando estese o multifocali ed in cui la biopsia non può essere considerata rappresentativa di tutta la lesione.

I nostri dati confermano la necessità di porre particolare attenzione al percorso diagnostico, terapeutico e di follow-up della malattia di Paget della vulva, non sottovalutando il suo potenziale di evoluzione verso l'invasività e ricorrendo alla biopsia ed ai trattamenti escissionali quando richiesto dalla situazione clinica della paziente.

Bibliografia

1. Wilkinson FJ et al.. Vulvar Paget disease of urothelial origin: a report of three cases and a proposed classification of vulvar Paget Disease. *Human Pathol* 2002;33:549-4
2. Preti M et al. Vulvar Paget Disease: one century after the first reported. *J Low Genit Tract Dis* 2003;7(2):122-135
3. Stenn KS. The skin. In: Weiss L Ed. *Cell and tissue biology*. 6th ed. Baltimore. Urban & Schwarzenberg 1988:541-72
4. Lee CW et al. Clinicopathologic analysis of extramammary Paget's disease. *Eur J Gynaecol Oncol* 2011;32(1):34-6
5. Shaco-levy R et al. Paget disease of the vulva: a histologic study of 56 cases correlating pathologic features and disease course. *Int J Gynecol Pathol* 2010;29(1):69-78
6. Petkovic S et al. Paget's disease of the vulva – a review of our experience. *Eur J Gynaecol Oncol* 2006;27(6):611-2
7. Tebes S et al. Paget's disease of the vulva. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187(2)::281-3
8. Black D et al. The outcomes of patients with positive margins after excision for intraepithelial Paget's disease of the vulva. *Gynecol Oncol* 2007;104(3):547-50

Trattamento conservativo per adenocarcinoma cervicale microinvasivo in gravidanza. Caso clinico

F. Sopracordevole^o, M. Angelini[^], P. Boschian-Bailo^{*},
G. De Piero^o, M. Buttignol^o, D. Rossi^{^^}

^o SOC di Ginecologia Oncologica – CRO Aviano

[^] Clinica Ostetrica e Ginecologica – Università di Udine

^{*} SOC di Ostetricia e Ginecologia – OC di Palmanova

^{^^} SOC di Anatomia Patologica – CRO Aviano

La Colposcopia in Italia Anno XXIV – N. 3 – Dicembre 2012 - pagg. 14 - 16

Introduzione

È noto che l'atteggiamento diagnostico-terapeutico nella gestione delle lesioni intraepiteliali cervicali cambia in gravidanza rispetto alle donne al di fuori della stessa (1,2,3,4,5,6,7). La necessità di preservare al meglio la gravidanza da un lato e la lunga storia naturale delle lesioni squamose dall'altro impongono un atteggiamento attendistico anche in donne con citologia positiva per lesione di alto grado. In gravidanza è indicata la colposcopia e la biopsia delle lesioni sospette, ma l'escissione diagnostico-terapeutica (conizzazione) va riservata ai casi con sospetto citologico, istologico e colposcopico di invasione/microinvasione. In assenza di tali sospetti, anche con istologia positiva per CIN2-CIN3/CIS, è indicato instaurare solamente il follow-up e rinviare la conizzazione a dopo il parto, sempre che la lesione persista al controllo eseguito tra le 8 e le 12 settimane dopo il parto con pap test, colposcopia ed eventuale biopsia (1,3,5).

La situazione è diversa in caso di lesione displastica ghiandolare, sia per la scarsa affidabilità diagnostica della citologia e della colposcopia, sia per l'impossibilità di definire una lesione in situ (AIS) se non dopo aver esaminato tutta la lesione con margini liberi (8). La diagnosi di AIS non può essere posta su biopsia, e quindi per escludere una patologia invasiva è necessario eseguire la conizzazione anche in gravidanza (8).

La conizzazione può essere eseguita in gravidanza, eventualmente associata al cerchiaggio nei casi in cui l'escissione sia particolarmente alta (9,10,11) senza particolari complicanze sia mediante chirurgia tradizionale, radiofrequenza o laserchirurgia, soprattutto quando eseguita nel secondo trimestre (12).

Viene qui riportato un caso clinico di displasia ghiandolare con sottostante adenocarcinoma microinvasivo in gravidanza.

Caso clinico

La paziente è una primigravida di 32 anni, PARA 0000. La paziente si presenta alla nostra osservazione, presso l'ambulatorio di colposcopia e laserterapia della SOC di Ginecologia Oncologica del Centro di Riferimento Oncologico di Aviano. Precedente storia negativa in anamnesi per patologia cervicovaginale. Non fuma. HIV negativa. Estroprogestinici in passato. PT triennali di screening sempre negativi, penultimo a 3 anni e 4 mesi dall'attuale. Alla prima visita in gravidanza eseguita in altra sede alla 6a settimana, viene eseguito PT diagnostico per AGC, e quindi colposcopia, con referto: colposcopia soddisfacente, giunzione squamocolonare visibile, zona di trasformazione anormale di grado 2 per area acetobianca spessa, in parte con aree iodonegative, che coinvolge il labbro anteriore dalle ore 10 alle ore 2, e che si estende verso il canale cervicale. La biopsia eseguita evidenzia il sospetto di adenocarcinoma in situ "usual type".

Inviata al nostro Centro, viene eseguita colposcopia che conferma la presenza di zona di trasformazione anormale di grado 2 per epitelio acetobianco spesso a ore 6 e a ore 10-2, con la presenza di vasi atipici all'interno dell'ectopia, a ridosso dell'area acetobianca, visualizzabili con l'osservazione con filtro verde (Figura 1).

Si decide, dopo adeguato counseling alla paziente, di eseguire conizzazione alla 13a settimana di gravidanza, dopo ultrascreen al fine di verificare il normale sviluppo embrio-fetale (ultrascreen negativo a 12 settimane e 6 gg, con sviluppo ecografico dell'embrione corrispondente all'epoca di amenorrea).

Nel decorso della 13a settimana la paziente viene sottoposta a laserconizzazione, in anestesia locale, su guida

colposcopica, in regime di ricovero ospedaliero. Prima e dopo la procedura è stata eseguita ecografia che ha dimostrato la vitalità dell'embrione. La valutazione ecografica transvaginale eseguita prima della conizzazione ha rivelato una lunghezza del canale cervicale di 4.5 cm tra OUE ed OUI.



Figura 1. - Quadro colposcopico, 9a settimana: senza preparazione (in alto a sinistra), con filtro verde (a destra), con acido acetico (a sinistra in basso)

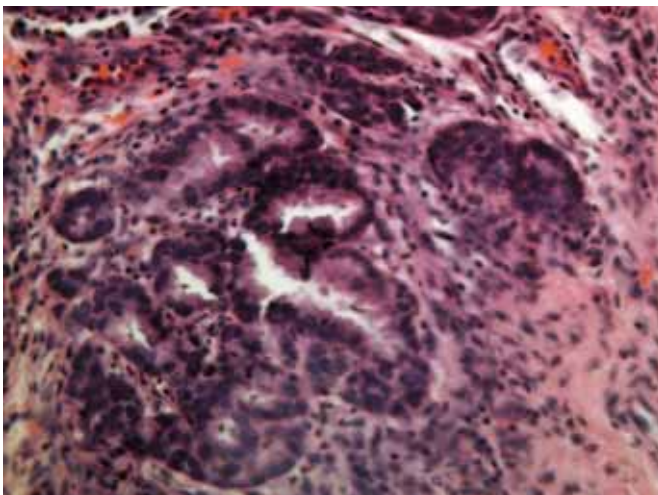


Figura 2. - Adenocarcinoma "usual type" endocervicale



Figura 3. - Cervicometria a 31 settimane e 5 giorni, 3.83 cm

L'intervento è stato eseguito con laser CO2, con potenza di 40 watt in emissione continua, con diametro dello spot di 0.1 mm. Non si sono verificate complicanze intraoperatorie, il sanguinamento è stato modesto, non sono stati necessari punti di sutura. Dopo l'intervento sul letto chirurgico è stato posizionato del tabotamp ed è stato eseguito un tamponamento cervicovaginale con garza iodoformica, rimosso dopo 12 ore. È stato eseguito trattamento precauzionale con idrossiprogesterone caproato, una fiala 341mg im ogni 3 giorni, per un totale di 3 fiale. L'ecografia transaddominale eseguita dopo l'intervento dimostrava la presenza di un canale residuo di lunghezza di 3.5 cm, e pertanto si è deciso di non eseguire cerchiaggio.

Il decorso postoperatorio è stato regolare, non si è verificata ipercontrattilità uterina, e la paziente è stata dimessa in 2a giornata.

L'esame istologico ha dimostrato l'escissione di un cono di tessuto alto 1 cm, con base maggiore di 2 cm, e base minore di 0.6 cm, del peso di 3 grammi. La diagnosi istologica è stata di adenocarcinoma infiltrante, ben differenziato, di istotipo endocervicale classico, senza infiltrazione degli spazi linfovascolari, infiltrante lo stroma unifocalmente per la profondità di 1 mm, esteso per 3 mm a ridosso della giunzione squamocolumnare e con una clearance di 2 mm apicale (Figura 2).

Il trattamento è stato considerato definitivo, con indicazione all'isterectomia semplice alla fine del percorso riproduttivo previa rivalutazione nel post-partum.

Il decorso della gravidanza è stato regolare, ed è stata data indicazione per un parto spontaneo a termine, in assenza di controindicazioni ostetriche.

Durante la gravidanza il follow-up è stato citologico e colposcopico, con valutazione ogni 6-8 settimane. Non è stato eseguito ovviamente courettage del canale cervicale. L'ultimo controllo cervicale, a 28 settimane, è stato negativo; l'ultimo controllo ostetrico, a 31 settimane e 5 giorni, è stato regolare: biometria regolare (DBP 78 mm, CC 287 mm, CA 263 mm, femore 58 mm), liquido amniotico regolare, placenta normoinserita posteriore, flussimetria regolare, cervicometria 38 mm, non funneling (Figura 3). Attualmente la paziente è in attesa di partorire.

Discussione e conclusioni

Si conferma la necessità di eseguire la conizzazione a margini liberi anche in gravidanza per la definizione, su sospetto cito/istologico, dell'AIS: in questo caso infatti oltre all'AIS, era presente un adenocarcinoma microinvasivo.

I casi riportati in letteratura di adenocarcinoma microinvasivo sottoposti a solo trattamento conservativo in età fertile sono pochi (13,14): riscontrati in gravidanza e sottoposti a trattamento conservativo riportati in letteratura

sono ancora più scarsi. A nostra conoscenza negli ultimi 10 anni solo 4 casi sono riportati da Yahata (15).

Più frequentemente sono stati riportati casi in gravidanza di adenocarcinomi allo stadio IB1, sottoposti anche a trachelectomia.

Si conferma quanto affermato in letteratura circa la necessità di eseguire il pap test nella prima fase della gravidanza nelle donne che non lo abbiano eseguito nei tre anni precedenti.

È noto che, anche in caso di lesione ghiandolare, nella maggior parte dei casi, l'infiltrazione iniziale avviene a ridosso della GSC, quindi non è necessario eseguire un cono più alto di un centimetro: questo permette di rispettare il fisiologico decorso della gravidanza senza compromettere la continenza cervicale e, rendendo non necessaria l'esecuzione del cerchiaggio nella maggior parte dei casi.

Contemporaneamente questo atteggiamento permette di escindere in sano fino al 90% delle lesioni ghiandolari in situ o microinvasive "usual type".

È ovviamente necessaria la collaborazione interdisciplinare tra ginecologo oncologo e ostetrico e deve essere attentamente valutata in fase preoperatoria la lunghezza del canale cervicale mediante ecografia.

Nel nostro caso non sono intervenute complicanze, anche se queste sono descritte in letteratura (aborto, ipercontrattilità uterina, etc).

Si riafferma la necessità di attendere il passaggio al secondo trimestre di gravidanza sia per eliminare il rischio di confondimento nei riguardi dell'aborto spontaneo, sia per essere sicuri che il trattamento conservativo venga eseguito su un embrione normale, che per

minimizzare i rischi del trattamento sul decorso della gravidanza (12).

Il trattamento conservativo dell'adenocarcinoma "usual type" allo stadio IA1 non prevede l'esplorazione linfonodale se non in presenza di fattori di rischio, sostanzialmente l'infiltrazione degli spazi linfovaskolari.

Pertanto con referto istologico definitivo del cono eseguito non abbiamo proceduto ad ulteriori accertamenti. Anche in questo caso si conferma l'importanza dell'osservazione colposcopica con filtro verde per l'identificazione di alterazioni vascolari, che possono essere presenti anche a livello dell'epitelio ghiandolare e la necessità che la colposcopia in gravidanza sia eseguita da personale esperto.

In assenza di linee guida e di dati di letteratura il follow-up è stato eseguito ogni 6-8 settimane con pap test e colposcopia.

Si evidenzia come in presenza di un adenocarcinoma microinvasivo "usual type", una volta asportato il tumore primitivo a margini liberi, non ci siano successivi condizionamenti sull'andamento della gravidanza: il parto può essere vaginale se non per altre indicazioni ostetriche, e la decisione di eseguire un intervento demolitore può essere proposta a dopo il parto, malgrado le difficoltà di follow-up.

Fondamentale in tutto il decorso di questo caso clinico resta l'adeguato counseling multidisciplinare (oncologico ed ostetrico/ginecologico) che evidenzi sia i vantaggi sia i possibili rischi residui dopo l'intervento conservativo. In relazione alla scarsità di casi riferiti in letteratura riteniamo che questi casi vadano gestiti da centri di riferimento e che le casistiche vengano comunque centralizzate.

Bibliografia

1. SICPCV. Linee guida per la gestione del pap test anormale. Ed 2006. www.colposcopiainitaliana.it
2. Wright TC et al. 2006 Consensus Guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):346-355
3. Wright TC et al. 2006 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):340-345
4. Jordan J et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. Part 1. *Cytopathology* 2008;19:342-354
5. Jordan J et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology. Part 2. *Cytopathology* 2009;20:5-16
6. Screening and testing to detect cervical cancer. National Cancer Institute – US National Institutes of Health. www.cancer.gov/cancertopics/screening/cervical
7. ACOG Practice Bulletin No 109. Cervical Cytology screening. *Obstet Gynecol* 2009;114(6):1409-20
8. Sopracordevole F. Percorso diagnostico terapeutico delle pazienti con lesioni ghiandolari. *La Colposcopia in Italia* 2004;XIX (3): 5-12
9. Shin MY et al. The role of prophylactic cerclage in preventing delivery after electrosurgical conization. *J Gynecol Oncol* 2010;21(4):230-6
10. Nam KH et al. Pregnancy outcome after cervical conization: risk factors for preterm delivery and the efficacy of prophylactic cerclage. *J Gynecol Oncol* 2010;21(4):225-9
11. Dunn TS et al. Loop-cone cerclage in pregnancy: a 5-year review. *Gynecol Oncol* 2003;90:577-80
12. Seki N et al. Complications and obstetric outcomes after laser conization during pregnancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010;31(4):399-401
13. Sopracordevole F et al. Conservative treatment of microinvasive adenocarcinoma of uterine cervix: long term follow-up. *J Low Gen Tract Disease* 2012;16(4):381-386
14. Bisseling KC et al. Treatment of microinvasive adenocarcinoma of the uterine cervix: a retrospective study and review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007;107 (3):424-30
15. Yahata T et al. Conservative treatment of stage IA1 adenocarcinoma of the cervix during pregnancy. *Gynecol Oncol* 2008;109(1):49-52

Vulvodinia e Dispareunia

C. Carriero, V. Lezzi, D. Regina

Dipartimento di Ginecologia-Ostetricia e Neonatologia
Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

La Colposcopia in Italia Anno XXIV – N. 3 – Dicembre 2012 - pagg. 17 - 21

Definizione

Il termine **Dispareunia** deriva dal greco *δύς* (cattivo, difficile) + *παρευνός* (che giace accanto), definisce il rapporto sessuale doloroso e difficoltoso, specialmente nella donna (1). Il dolore ricorrente o persistente è avvertito dalla donna nell'area vulvo-vaginale o pelvica durante i rapporti sessuali. La dispareunia, insieme al vaginismo, fa parte dei Sexual Pain Disorders nel DSM-IV-TR (2-3), la Tabella 1 riporta le Sexual Dysfunctions rielaborate nella versione più recente (2000) del DSM-IV-TR dell'American Psychiatric Association (2).

Il vaginismo si definisce classicamente come la persi-

stente o ricorrente difficoltà della donna a consentire la penetrazione vaginale del pene, di un dito e/o di altri oggetti, nonostante il desiderio che ciò avvenga, con una involontaria contrazione muscolare ed una anticipazione/fobia del dolore, piuttosto che un dolore vero e proprio in assenza di fattori anatomici o altre anomalie fisiche evidenti (4). Il vaginismo è raro (< 1% in donne fertili), mentre la dispareunia si valuta attorno al 15% in età fertile, con aumento fino quasi al 45% in postmenopausa(5).

Un approccio moderno tende a unificare dispareunia e vaginismo come "genito-pelvic pain/penetration disorder" (Binik, 2010) caratterizzato da persistente o ri-

Tabella 1. - Sexual Dysfunctions in DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders) (4th ed., text rev.) American Psychiatric Association, 2000 (2)

Sexual dysfunctions (Lifelong type/Acquired type Generalized type/Situational type Due to psychological factors/Due to combined factors)	
Sexual desire disorders: 302.71 HSDD (Hypoactive Sexual Desire Disorder) 302.79 Sexual aversion disorders	Sexual dysfunction due to a general medical condition: (indicate the general medical condition) 625.8 Female HSDD due to... 608.89 Male HSDD due to... 607.84 Male erectile disorder due to 625.0 Female Dyspareunia due to... 608.89 Male Dyspareunia due to... 625.8 Other female sexual dysfunctions due to... 608.89 Other male sexual dysfunctions due to general medical condition)
Sexual arousal disorders: 302.72 Female sexual arousal disorder 302.72 Male erectile disorder	
Orgasmic disorders: 302.73 Female orgasmic disorders 302.74 Male orgasmic disorders 302.75 Premature ejaculation	
Sexual Pain Disorders: 302.76 Dyspareunia (not due to a 306.51 Vaginismus (not due to a general medical condition)	Substance-induced sexual dysfunctions (specify) Sexual dysfunctions NOS 302.70

corrente difficoltà per più di 6 mesi in almeno uno dei seguenti aspetti:

Inability to have vaginal intercourse/penetration on at least 50% of attempts;

Marked genito–pelvic pain during at least 50% of vaginal intercourse/penetration attempts;

Marked fear of vaginal intercourse/penetration or of genito–pelvic pain during intercourse/penetration on at least 50% of vaginal intercourse/penetration attempts;

Marked tensing or tightening of the pelvic floor muscles during attempted vaginal intercourse/penetration on at least 50% of occasions (6).

Classificazione della dispareunia

La dispareunia può essere classificata sulla base di vari aspetti:

Eziologia: le cause fisiche sono molteplici e possono determinare differenti quadri clinici, inoltre si deve considerare la situazione in cui non si riesca ad identificare una causa organica evidente;

Concorsualità eziologica: primaria (o permanente); secondaria (o acquisita); situazionale (per luogo o partner); occasionale (o casuale, *random*);

Insorgenza: dispareunia insorta nelle prime due settimane, dovuta a una condizione patologica pelvica, che determina il dolore alla penetrazione, dispareunia dopo le prime due settimane: la condizione causale potrebbe persistere, ma può accadere che, anche dopo la risoluzione della patologia iniziale, la donna crei un'anticipazione del dolore con conseguente secchezza e contrazione vaginale.

Sede del dolore: è la classificazione più rilevante da un punto di vista clinico, si distingue la dispareunia superficiale (introitale o medio-vaginale) quando il dolore è localizzato all'introito o nel primo tratto della vagina e compare anche ai primi tentativi di penetrazione, e la dispareunia profonda quando il dolore si verifica a penetrazione completa ed è riferito piuttosto alla pelvi o al basso addome (7)

Eziopatogenesi della dispareunia

Così come accade per la vulvodinia, la patogenesi della dispareunia, a parte i casi rari di una causa organica evidente ed inequivocabile, è caratterizzata da complessità e sinergismo di diverse componenti, in senso sia multifattoriale (fattori fisici, psicologici e relazionali) che multisistemico (coinvolgimento di sistemi diversi, ad es. nervoso, gastroenterico, vascolare, endocrino, immunitario ecc... oltre che, ovviamente, di quello genito-urinario)(7).

La **dispareunia profonda** riconosce come cause organiche patologie a localizzazione pelvica, come: endometriosi, malattia infiammatoria pelvica, varicocele pelvico, i dolori riferiti (da origine mialgica, con trigger points sull'elevatore dell'ano), gli esiti di radioterapia pelvica ed endovaginale, la sindrome da intrappolamento dei nervi cutanei addominali e dei nervi pelvici (nervi pudendi), specie a livello del canale di Alcock (7-8) .

La **dispareunia superficiale** si può correlare a numerose condizioni morbose vulvo-vaginali e perineali, quali: vulvo-vaginiti di origine infettiva o irritativa, cistiti (specialmente interstiziale), atrofia o distrofia dei genitali esterni, spasmo muscolare del pavimento pelvico(9) (primario→ *vaginismo*, o secondario a forme infiammatorie vulvo-perineali), forme neurologiche, connettiviti e malattie autoimmuni, vasculopatie, anomalie anatomiche (soprattutto a carico dell'imene e della vagina), cause iatrogene: post-chirurgiche o post-partum, ad es. esiti di episiotomia(10).

Cause psico-sessuali e relazionali della dispareunia

Piuttosto che in alternativa alle cause fisiche, quelle psicologiche e relazionali si associano e agiscono in sinergia con le condizioni patologiche suddette, nonché con altri disturbi della sfera sessuale femminile, quali vaginismo, disturbi del desiderio e dell'eccitazione - Hypoactive sexual desire disorder (HSDD) (11) , disturbi dell'orgasmo (primari o acquisiti), storia di pregressi

Tabella 2. - Fattori legati alla menopausa ed alla mezza età che possono influire significativamente con la qualità della vita sessuale della donna (15)

Symptoms	Psychosocial factors	Relationship factors
Vasomotor symptoms	Personal and cultural attitudes to	Loss or change of partner
Urogenital atrophy and dryness	menopause and aging	Feelings and attitudes towards a
Depression and mood changes	Personal and cultural attitudes to sex	partner and the relationship
Fatigue	Acceptance of role change in life	Partner's feelings and attitudes to
Sleep disturbance	Body image and self esteem	the woman and the relationship
Somatic aches and pains	Life stresses	Partner's sexual problems

traumi psicosessuali, abuso, molestie, disturbi affettivi, ansia e depressione (12).

Gli aspetti relazionali possono contribuire al persistere e all'aggravarsi della percezione del dolore, e al peggioramento della dispareunia, ad esempio: mancanza di intimità emotiva, preliminari inadeguati, conflitti coniugali e abusi verbali e fisici da parte del partner, insoddisfazione sessuale e conseguente inadeguata eccitazione, problemi sessuali del partner, incompatibilità dimensionale anatomica genitale (7).

Semeiotica e diagnosi differenziale

Trattandosi fondamentalmente di una sindrome dolorosa, la semeiotica della dispareunia si focalizza innanzitutto sulla definizione minuziosa di tutti gli elementi relativi al dolore coitale: sede e modalità di insorgenza, intensità, cadenza del dolore rispetto alla penetrazione, durata, altri sintomi associati (differenti dal dolore) genito-urinari, anali o di altri organi.

La sede del dolore (introitale, medio-vaginale, profonda) come si è visto, è già un elemento determinante per la diagnosi differenziale delle possibili cause. Una mappa del dolore deve essere il risultato di una anamnesi ed esame obiettivo accurati, con il massimo sforzo collaborativo da parte della paziente. Il dolore a sede introitale è suggestivo di vulviti, vaginismo, vestibulite e/o vulvodinia essenziale, esiti cicatriziali o iatrogeni (episiotomia, plastica vaginale); la sede medio-vaginale laterale può suggerire lo spasmo muscolare dell'elevatore dell'ano, mentre quella medio-vaginale anteriore o posteriore focalizza l'attenzione rispettivamente sull'uretra e vescica o sull'ano; la sede profonda del dolore riconosce cause diverse, come si è visto nel caso della definizione di dispareunia profonda.

L'insorgenza del dolore, che per definizione è legato al rapporto sessuale, può essere distinta sia in rapporto al momento della penetrazione, sia nell'ambito di un diario del dolore nel corso di un mese o di un ciclo mestruale, riportando anche le variazioni di intensità, con una scala analogica da 0 a 10. Il dolore può essere riferito: *prima della penetrazione* (atteggiamento fobico connesso a vaginismo e/o vulvovaginite), *all'inizio della penetrazione* (dolore introitale), *durante la penetrazione* (mialgia dell'elevatore), *a penetrazione completa* (dispareunia profonda), *dopo il rapporto sessuale* (vulvovaginite, dolore e contrattura difensiva del pavimento pelvico). Se la durata del dolore introitale si prolunga anche dopo 2-3 giorni o più dal rapporto si può sospettare la presenza di una forma di vulvodinia, con molteplici aspetti patogenetici. Sintomi associati da valutare sono urinari (uretra e vescica), secchezza vaginale, prurito e secchezza vulvare, aspetti di lichen sclerosus. Il dolore alla visita ginecologica è pressoché costante, nei

casi in cui non si riscontri tale evenienza bisognerebbe comprenderne il motivo e orientare tendenzialmente la diagnosi verso gli aspetti psicosessuali e relazionali, piuttosto che verso quelli organici.

L'approfondimento diagnostico potrà giovare di numerosi esami, più o meno estemporanei e di facile esecuzione: esame batteriologico vaginale a fresco (preferibilmente con contrasto di fase), misurazione del pH vaginale, colposcopia e vulvosocopia (ed eventuali biopsie), ecografia transvaginale (dispareunia profonda), esame urine ed urinocoltura, tamponi vaginali e cervicali per ricerca di batteri, miceti, protozoi o virus (HPV, HSV).

Ulteriori indagini faranno parte di particolari protocolli diagnostici in rapporto a particolari sospetti, ad esempio endometriosi pelvica, malformazioni genitali, patologie pelviche profonde, malattie neurologiche, connettiviti, malattie autoimmuni, ecc...

Dispareunia e Menopausa

Durante la perimenopausa e successivamente, nel periodo post-menopausale precoce, la frequenza della dispareunia aumenta significativamente, ciò è rilevante considerando che in questa fase della vita circa il 75% delle donne è ancora sessualmente attivo (14-15). Molti aspetti, sia clinici che psicologici e relazionali, legati al periodo climaterico, possono influire significativamente sulla qualità della vita sessuale (15). La tabella 2 sintetizza questi fattori:

La frequenza delle disfunzioni sessuali nelle donne a tutte le età si aggirano attorno al 20-50% (16): questa ampia forbice denota le difficoltà di una valutazione obiettiva del fenomeno. A maggior ragione ciò accade nel periodo perimenopausale; le disfunzioni sessuali vanno dal 33% fino al 51%, con i disturbi del desiderio tra il 6% ed il 43%, quelli dell'eccitazione e dell'orgasmo dal 23 al 34% (15).

La dispareunia, in questa età, raggiunge l'incidenza del 33-45%, con variazioni dipendenti dai diversi criteri diagnostici (5). La dispareunia introitale e/o medio-vaginale è quella più frequente, spesso in associazione con secchezza e distrofia dei genitali.

Trattamenti specifici per forme quali lichen sclerosus e altre dermatosi, malattia di Paget, VIN e carcinoma vulvare devono essere considerati, per la loro maggior frequenza in questa fascia d'età.

Dispareunia e Vulvodinia

Secondo la definizione della *International Society for the Study of Vulvovaginal Disease* del 2005 (17) la **vulvodinia** è definita come "*vulval discomfort, most often described*

as a burning pain, occurring in the absence of relevant visible findings or a specific, clinically identifiable, neurological disorder. Patients can be further classified by the anatomical site of the pain (e.g. generalized vulvodynia, hemivulvodynia, clitorodynia) and also by whether pain is provoked or unprovoked" (Tabella 3).

La dispareunia femminile non è, quindi, assimilabile alla vulvodinia, poiché quest'ultima si manifesta anche in assenza di contatti sessuali (*Non Coital Pain Disorders*). Ciononostante, nel quadro clinico della vulvodinia il sintomo *Dispareunia* è pressoché costante, anzi si può affermare che tale condizione di disturbo della sfera sessuale è certamente una delle componenti più rilevanti del grave disagio che la paziente vulvodinica manifesta costantemente.

Le più recenti linee guida sulla gestione della vulvodinia(18), basate sull'evidenza, riportano alcune raccomandazioni, tra le quali vi è quella di considerare attentamente la dispareunia (che è comunemente associata alla vulvodinia), di studiare con molta attenzione l'attività sessuale e la storia del dolore o di altre eventuali disfunzioni sessuali, di non trascurare gli aspetti psicologici e relazionali eventualmente associati.

Tabella 3. - Classificazione del dolore vulvare secondo ISSVD 2005 (17)

A. Vulval pain related to a specific disorder

1. Infectious (e.g. candidiasis, herpes, etc.)
2. Inflammatory (e.g. lichen planus, lichen sclerosus, immunobullous disorders, etc)
3. Neoplastic (e.g. Paget's disease, squamous cell carcinoma, etc.)
4. Neurological (e.g. herpes neuralgia, spinal nerve compression, etc.)

B. Vulvodynia

1. Generalized
 1. Provoked (sexual, nonsexual, or both)
 2. Unprovoked
 3. Mixed (provoked and unprovoked)
2. Localized (vestibulodynia: previously known as vulval vestibulitis, clitorodynia, hemivulvodynia, etc.)
 1. Provoked (sexual, nonsexual, or both)
 2. Unprovoked
 3. Mixed (provoked and unprovoked)

La maggioranza degli studi focalizza sul dolore provocato la comparsa primaria della dispareunia superficiale. La ridotta eccitazione, sensazioni sessuali negative e ridotto interesse sessuale spontaneo (non sollecitato da un partner) sono stati descritti in casi di vulvodinia. Una morbidity psicologica è significativamente più alta nelle pazienti vulvodiniche, rispetto a donne asintomatiche. Molti studi descrivono alti gradi di ansietà, depressione, somatizzazione e ipocondria, ma non c'è l'evidenza di una causa primaria del dolore di tipo psicologico (18).

Un'altra raccomandazione stressa l'importanza di un approccio multidisciplinare, di un "team approach" che consideri l'opportunità della medicina psicosessuale, della fisioterapia, della psicologia clinica e degli esperti nella terapia del dolore. Infine, nelle pazienti con dispareunia o vaginismo associate a vulvodinia (soprattutto nella forma non provocata), si dovrebbe prendere sempre in considerazione la muscolatura del pavimento pelvico: questa disfunzione muscolare può giovare di terapia fisica, di esercizi specifici, di automassaggi, della pressione dei trigger point, del biofeedback, dell'uso di tutori vaginali, della stimolazione elettrica transcutanea dei nervi periferici. Anche l'agopuntura è stata considerata in queste linee guida del 2010 (18).

Conclusioni

Il dolore provocato dall'attività sessuale è una condizione ancora sottostimata e scarsamente trattata pur avendo un forte impatto sulle donne affette e sui loro partner. Le forme di dolore cronico (persistente o ricorrente) definite come *sexual pain disorders* possono raccogliere una eterogeneità di condizioni quali: dispareunia, vaginismo, vulvodinia, vestibulite e *non coital sexual pain disorders* (dolore suscitato da attività sessuale non coitale).

Inoltre, le donne tendono spesso a tollerare il dolore sessuale, con l'intento di andare incontro ai bisogni del partner, nonché per l'errata convinzione (condivisa spesso dal partner) che il dolore sia una componente inevitabile, o addirittura auspicabile, nel rapporto sessuale per il raggiungimento da parte della donna dell'eccitazione adeguata e dell'orgasmo.

Per la dispareunia, così come per la vulvodinia, sono necessari un approccio diagnostico multidisciplinare ed un corredo eterogeneo di trattamenti combinati (19-20).

Bibliografia

1. Stedman's Medical Dictionary for the Health Professions and Nursing. ONLINE (Vers.10.0.6), Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
2. American Psychiatric Association. DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (4th ed., text rev.). Washington, DC., 2000.
3. Binik YM. The DSM Diagnostic Criteria for Dyspareunia. Arch Sex Behav 2010, 39:278-291.
4. Lahaie MA, Boyer SC, Amstel R, Khalifé S, Binik YM. Vaginismus: A Review of the Literature on the Classification, Diagnosis, Etiology, and Treatment. Women's Health. 2010, 6:705-719.
5. Graziottin A. Dyspareunia: clinical approach in the perimenopause. In: Studd J. (Ed.), The management of the Menopause – Third Edition, The Parthenon Publishing Group, London, UK, 229-241, 2003
6. Binik YM. The DSM Diagnostic Criteria for Vaginismus. Arch Sex Behav 2010, 39:292-303.
7. Graziottin A, Rovei V. Fisiopatologia, classificazione e diagnosi della dispareunia. In: Jannini EA, Lenzi A, Maggi M (Eds), Sessuologia Medica. Trattato di psico-sessuologia e medicina della sessualità, Elsevier Masson, Milano, 2007, p. 379-382.
8. Graziottin A, Serafini A. Vulvodinia: semeiotica differenziale del dolore coitale con focus su dispareunia e vaginismo. In: Corso su "Vulvodinia: semeiotica differenziale del dolore vulvare e delle comorbilità associate", Atti dell'86° Congresso nazionale della SIGO, Milano, 14-17 novembre 2010.
9. Aschkenazi SO, Goldberg RP. Female Sexual Function and the Pelvic Floor. Expert Rev of Obstet Gynecol. 2009; 4:165-178.
10. Bertozzi S; Londero AB; Fruscalzo A; Driul L; Delneri C; Calcagno A; Di Benedetto P; Marchesoni D. Impact of Episiotomy on Pelvic Floor Disorders and Their Influence on Women's Wellness After the Sixth Month Postpartum. A retrospective study. BMC Women's Health 2011; 11:12. (<http://www.biomedcentral.com/1472-6874/11/12>)
11. Maclaran K, Panay N. Managing Low Sexual Desire in Women. Women's Health 2011;7:1-13.
12. Leclerc B, Bergeron S, Binik YM, Khalifé S. History of sexual and physical abuse in women with dyspareunia: association with pain, psychosocial adjustment, and sexual functioning. J Sex Med. 2010;7:971-80.
13. Heim L J. Evaluation and Differential Diagnosis of Dyspareunia. Am Fam Physician 2001;63:1535-44,1551-2.
14. Trompeter SE, Bettencourt R, Barrett-Connor E. Sexual Activity and Satisfaction in Healthy Community-dwelling Older Women. The American Journal of Medicine 2012;125:37-43.
15. Eden KJ, Wylie KR. Quality of Sexual Life and Menopause. Women's Health. 2009;5:385-396.
16. Anastasiadis A, Salomon L, Ghafar M, Burchardt M, Shabsigh R: Female sexual dysfunction: State of the art. Curr Urol Rep 2002; 3:484-491.
17. Haefner HK. Report of the International Society for the Study of Vulvovaginal Disease terminology and classification of vulvodinia. J Low Genit Tract Dis 2007; 11:48-9.
18. Mandal D, Nunns D, Byrne M, McLelland J, Rani R, Cullimore J, Bansal D, Brackenbury F, Kirtschig G, Wierp M. Guidelines for the Management of Vulvodinia. Br J Dermat 2010;162:1180-1185.
19. Boardman LA, Stockdale CK. Sexual pain. Clin Obstet Gynecol 2009; 52:682-690.
20. MacNeill C. Dyspareunia. Obstet Gynecol Clin N Am 2006; 32:565-577.

Adolescente e Pap test anormale

C.A. Liverani, T. Motta, E. Monti, D. Puglia, S. Mangano, G. Bolis

*Oncologia Ginecologica Preventiva
Dipartimento per la Salute della Donna, del Bambino e del Neonato
Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico
Università degli Studi di Milano*

La Colposcopia in Italia Anno XXIV – N. 3 – Dicembre 2012 - pagg. 22 - 24

Introduzione

L'adolescenza (dal latino "crescere") è quella fase della crescita dell'essere umano collocabile tra i 12-14 e i 18-20 anni, caratterizzata da una serie di modificazioni fisiche e psicologiche che introducono all'età adulta. Tradizionalmente questa fase della vita compresa fra pubertà ed età adulta viene definita fra i 13 e i 19 anni (nel mondo anglosassone gli adolescenti vengono anche chiamati "teen agers" proprio perché compresi fra "thirteen" e "nineteen"). La American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP) fa rientrare in questa categoria tutte le ragazze con età minore o uguale a 20 anni (quindi fino al compimento del 21° anno di età).

Uno studio molto recente ha potuto dimostrare che con un follow-up sufficientemente prolungato e test ripetuti frequentemente, quasi tutte le adolescenti risultavano positive per infezioni da papillomavirus umano (HPV), l'87% delle quali con un tipo di HPV contenuto negli attuali vaccini. Le infezioni ad alto rischio erano caratterizzate da una maggiore durata, con periodi di mancata rilevazione dei virus, suggerendo l'ipotesi che alcune infezioni possano persistere nel tempo a livelli molto bassi (1). Solo per quanto riguarda l'HPV 16, la probabilità cumulativa di transizione da uno stato "non infetto" (HPV negativo) ad uno stato "infetto" (HPV positivo) è superiore al 30% dopo soli due anni dalla prima esposizione sessuale (2). Pertanto i vari test per la ricerca del DNA virale (HPV test) non devono mai essere impiegati nelle donne al di sotto dei 20 anni di età e tanto meno come test per le malattie sessualmente trasmesse (ad esempio nella gestione della condilomatosi florida anogenitale) (3).

Screening

Lo screening per il cancro del collo dell'utero dovrebbe iniziare all'età di 21 anni. Donne al di sotto di questa età non dovrebbero essere sottoposte a screening indipen-

dentemente dall'inizio dell'attività sessuale o dalla presenza di altri fattori di rischio (4). Infatti il cancro del collo dell'utero è molto raro nelle adolescenti e nelle giovani donne (5) e può non essere prevenuto dallo screening citologico (6). Negli ultimi 40 anni, l'incidenza del cancro cervicale in questa fascia d'età non si è modificata aumentando la copertura dello screening (5). Sottoporre a screening le adolescenti porta a controlli inutili e potenzialmente al trattamento di lesioni preneoplastiche cervicali che hanno un'elevatissima probabilità di regredire spontaneamente e che sono lontane in media molti anni dal costituire un potenziale significativo di sviluppare un cancro invasivo. Questo overtreatment ed il conseguente rischio aumentato di possibili problemi riproduttivi rappresenta invece un danno reale (7).

I programmi di prevenzione del cancro cervicale nelle adolescenti devono basarsi piuttosto sulla vaccinazione universale anti-HPV, che è sicura, altamente efficace e – praticata nelle adolescenti prima dell'inizio dell'attività sessuale – anche altamente costo-efficace (8,9). Le vaccinazioni ed il counseling sono strategie fondamentali per la prevenzione di tutta la patologia HPV-correlata; il vaccino bivalente (Cervarix) o quadrivalente (Gardasil) è raccomandato in tutte le ragazze di 11 e 12 anni. La vaccinazione di "catch up" è raccomandata per le ragazze dai 13 ai 26 anni. Il vaccino quadrivalente (Gardasil) può essere utilizzato nelle donne fino ai 45 anni di età e nei maschi e nelle femmine dai 9 ai 26 anni per la prevenzione anche delle condilomatosi ano genitali (10,11).

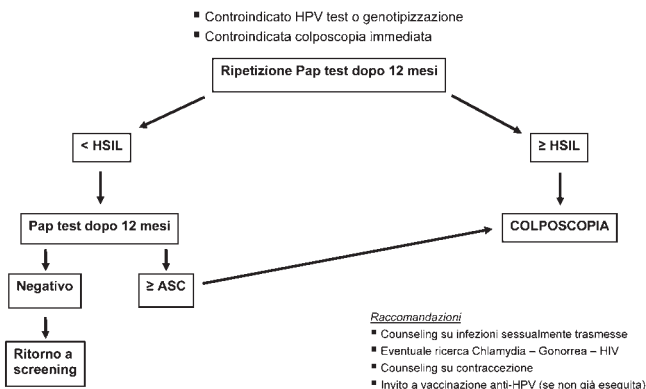
La vaccinazione può essere tranquillamente praticata in tutte le adolescenti, anche nei casi di Pap test e/o HPV test (qualora eseguiti) anormali.

Citologia ASC-US e L-SIL (Tabella 1)

Referti citologici dubbi (ASC-US) e di basso grado (L-SIL) sono comuni nelle adolescenti e vengono considerati modificazioni reattive ad infezioni da HPV transito-

rie. Nella popolazione delle adolescenti questi referti vengono gestiti mediante la sola ripetizione di un primo prelievo citologico a distanza di un anno (con invio a colposcopia solo per referti \geq H-SIL) e di un secondo prelievo citologico a distanza di due anni (con invio a colposcopia per referti \geq ASC-US). Una lesione CIN 1 istologicamente documentata viene semplicemente ri-controllata solo con il Pap test a 12 e 24 mesi di distanza, con le medesime modalità sopra descritte (invio a colposcopia per referti \geq H-SIL dopo un anno o per referti \geq ASC-US dopo due anni) (12-15).

Tabella 1
Gestione delle Adolescenti (fino al compimento del 21° anno di età) con Pap test dubbio (ASC-US) o di basso grado (LSIL)

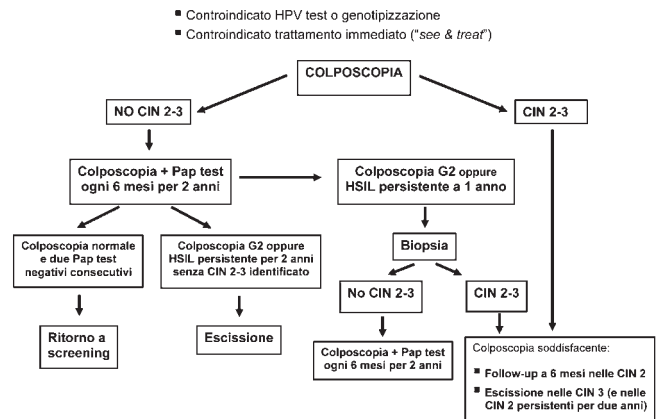


Citologia H-SIL (Tabella 2)

I referti citologici di alto grado (H-SIL) vengono osservati in circa lo 0,7% delle adolescenti (esattamente come nelle donne adulte) e sono inviati subito ad esame colposcopico.

Nel caso non venga identificata una lesione CIN 2-3, è da preferirsi un approccio con citologia e colposcopia ogni 6 mesi (fino a due anni), con prelievo bioptico se viene evidenziata colposcopicamente una lesione di alto grado o se persiste un referto H-SIL alla successiva citologia. Le adolescenti possono ritornare a screening citologico annuale dopo due referti citologici negativi consecutivi, se la colposcopia non mostra lesioni di alto grado. Una procedura escissionale è raccomandata solo qualora un referto H-SIL persista per due anni senza che venga riscontrata una lesione CIN 2-3. Nei casi invece in cui sia istologicamente confermata una lesione CIN 2-3 e la colposcopia sia soddisfacente, sarà possibile scegliere fra follow-up citologico e colposcopico semestrale per due anni (“wait & see”) o trattamento (raccomandato per CIN 3, accettabile per CIN 2). In ogni caso non è mai accettabile una procedura escissionale in assenza di conferma istologica, onde evitare potenziali complicazioni ostetriche future. Quando è specificato CIN 2, nelle adolescenti è preferita l’osservazione (12-15).

Tabella 2
Gestione delle Adolescenti (fino al compimento del 21° anno di età) con Pap test ASC-H o di alto grado (HSIL)



Conclusioni

L’efficacia dello screening nel ridurre l’incidenza del cancro invasivo nelle donne al di sotto dei 20 anni di età non è stata dimostrata. Lo screening cervicale nelle adolescenti e nelle giovanissime può rilevare lesioni “prevalenti” di basso grado, che si sarebbero risolte spontaneamente se lo screening fosse stato iniziato ad un’età maggiore. Ciò può risultare in invii non necessari a colposcopia, con le risultanti possibili conseguenze negative di aumentare ansietà, costi e potenziali danni. La decisione di fare un Pap test in un’adolescente è su base strettamente individuale (pazienti gravide, HIV-positive, etc.). Tuttavia, anche in assenza di screening per il cancro del collo uterino, è fondamentale che le adolescenti possano avere accesso a strutture sanitarie appropriate, che comprendano programmi di informazione sulla pianificazione familiare e la contraccezione, la prevenzione dei rischi per la salute, lo screening e il trattamento delle infezioni sessualmente trasmesse (7). Infatti i più alti tassi di prevalenza di molte malattie a trasmissione sessuale si registrano proprio fra gli adolescenti: per esempio i più alti tassi di infezione da chlamydia e gonorrea sono stati riportati fra le ragazze di 15-19 anni di età (16-20). Questa è la ragione per cui in tutti gli adolescenti sessualmente attivi in USA viene raccomandato lo screening di laboratorio di routine per le più comuni infezioni sessualmente trasmesse (chlamydia trachomatis e gonorrea in tutte le ragazze sessualmente attive con età minore o uguale a 25 anni; HIV negli adolescenti sessualmente attivi e in quelli che fanno uso di sostanze stupefacenti) (21-24). In Italia la prevalenza di queste infezioni è probabilmente inferiore o comunque non sufficientemente documentata e quindi i test di laboratorio vengono solitamente richiesti in soggetti sintomatici oppure appartenenti a gruppi a rischio.

La prevalenza di infezioni da HPV ad alto rischio è invece molto elevata ovunque nelle adolescenti fino ai 21 anni di età. Come noto, queste infezioni tendono a regredire più o meno rapidamente ed anche le lesioni da esse causate hanno alti tassi di regressione spontanea. Pertanto le adolescenti con citologia dubbia (ASC-US) o di basso grado (L-SIL) devono essere gestite mediante la semplice ripetizione del Pap test dopo un anno e dopo due anni. Solo in caso di persistenza oltre i due anni oppure in tutti i casi di citologia di alto grado (H-SIL) le adolescenti devono

essere sottoposte ad esame colposcopico (25). La ricerca del DNA o mRNA virale non ha alcun ruolo nell'adolescente.

La vaccinazione anti-HPV va consigliata a tutti, indipendentemente dall'orientamento sessuale individuale o del partner, secondo gli schemi previsti. L'HPV test prima di iniziare il programma vaccinale non è raccomandato, in quanto non esistono buoni indicatori di passata esposizione al virus, oltre al fatto che i test clinicamente disponibili riflettono solo lo shedding virale al momento dell'esame (8).

Bibliografia

- Shew M, Ermel A, Weaver B et al. HPV detection from adolescent women with prolonged follow-up. 27th International Papillomavirus Conference. Berlin 2011, Epidemiology/Public Health Abstract Book;O-08.07:pg 160.
- Gravitt PE. The known unknowns of HPV natural history. *J Clin Invest* 2011;121(12):4593-99.
- Liverani CA, Monti E, Bolis G. Patologia Preneoplastica del Tratto Genitale Inferiore. In: Bolis G. - *Manuale di Ginecologia e Ostetricia*, Ed. Edises 2011;Capitolo 19:235-60.
- Saslow D, Solomon D, Lawson HW et al. American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. *Am J Clin Pathol* 2012;137(4):516-42. Edito anche in: *J Low Genit Tract Dis* 2012; *CA Cancer J Clin* 2012.
- Castle PE, Carreon JD. Practice improvement in cervical screening and management: symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:238-240; author reply 240.
- Sasieni P, Castanon A, Cuzick J. Effectiveness of cervical screening with age: population based case-control study of prospectively recorded data. *BMJ* 2009;339:b2968.
- Moscicki AB, Cox JT. Practice improvement in cervical screening and management (PICSM): symposium on management of cervical abnormalities in adolescents and young women. *J Low Genit Tract Dis* 2010;14:73-80.
- Saslow D, Castle PE, Cox JT, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. *CA Cancer J Clin* 2007;57:7-28.
- Markowitz LE, Dunne EF, Saraiya M, Lawson HW, Chesson H, Unger ER; Centers for Disease Control and Prevention (CDC); Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep*. 2007;56(RR-2):1-24.
- CDC. FDA licensure of bivalent human papillomavirus vaccine (HPV2, Cervarix) for use in females and updated HPV vaccination recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59:626-9.
- CDC. FDA licensure of quadrivalent human papillomavirus vaccine (HPV4, Gardasil) for use in males and guidance from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2010;59:630-2.
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):340-5. Review.
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ et al. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol* 2007;197(4):346-55. Review.
- Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 1. *Cytopathology* 2008;19(6):342-54.
- Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M et al. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, Part 2. *Cytopathology* 2009;20(1):5-16.
- Scott ME, Wildsmith E, Welti K et al. Risky adolescent sexual behaviors and reproductive health in young adulthood. *Perspect Sex Reprod Health* 2011;43(2):110-8.
- Wellings K, Collumbien M, Slaymaker E et al. Sexual behaviour in context: a global perspective. *Lancet* 2006;368(9548):1706-28.
- Forhan SE, Gottlieb SL, Sternberg MR, et al. Prevalence of sexually transmitted infections among female adolescents aged 14 to 19 in the United States. *Pediatrics* 2009;124:1505-12.
- CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2008. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2009.
- CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 2010;59(No RR-12):10-11.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for chlamydial infection: recommendation statement. *Ann Intern Med* 2007;147:128-34.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for gonorrhea: recommendation statement. *Ann Fam Med* 2005;3:263-7.
- CDC. Revised recommendations for HIV testing of adults, adolescents, and pregnant women in health-care settings. *MMWR* 2006;55(No. RR-14).
- U.S. Preventive Services Task Force. Human immunodeficiency virus infection. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2007. Disponibile su: <http://www.ahrq.gov/clinic/uspstf/uspshivi.htm>.
- CDC. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. *MMWR* 2010;59(No RR-12):77.

Il controllo nel tempo delle pazienti con CIN 1

P. Cattani, R. Colombari^o, D. Dalfior^o, M. Mantello, B. Bertolin

Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva ULSS 20 – Verona
^o UOC Anatomia Patologica ULSS 20 - Verona

La Colposcopia in Italia Anno XXIV – N. 3 – Dicembre 2012 - pagg. 25 - 27

Introduzione

È ormai un dato acquisito su cui concorda tutta la letteratura scientifica ritenere che la CIN1 non sia una vera lesione preinvasiva ma rappresenti piuttosto l'espressione dell'infezione da papilloma virus a livello della cervice uterina. Per questo motivo l'atteggiamento clinico nei confronti delle pazienti con CIN1 è sempre più spesso attendistico con controlli colposcopici e citologici nel tempo; questi controlli, tuttavia, per confermare la stabilizzazione della clearance dell'infezione e quindi la caduta del rischio di progressione, proseguono ripetutamente per mesi anche dopo la negativizzazione del quadro citologico con notevole impegno sia per le pazienti sia per i Centri di Colposcopia che vengono a ritrovarsi con carichi di lavoro pesanti e progressivamente più gravosi. Acquistano pertanto notevole importanza le modalità di follow up di queste pazienti per poter garantire sia la sicurezza clinica sia la fattibilità del percorso dal punto di vista organizzativo ed economico.

Anche il Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva dell'ULSS 20 di Verona (che ha come bacino di utenza 131000 donne per quanto riguarda lo screening organizzato ma che accoglie anche pazienti in libero accesso provenienti da altre ULSS o affette da patologie del basso tratto genitale non cervicale) si è trovato ad affrontare problemi gestionali legati ai lunghi controlli nel tempo di alcune categorie di pazienti con Pap test anormale. Per trovare una soluzione che, pur essendo in sintonia con le indicazioni delle Società Scientifiche e con le evidenze della letteratura (1-17), sia anche adeguata alla realtà veronese, abbiamo ritenuto opportuno seguire un gruppo di pazienti con diagnosi certa di CIN1 formulata per la prima volta a seguito di un Pap test anormale cercando di evidenziare i tempi di clearance dell'infezione, la sua stabilità nel tempo e quindi le modalità e la durata del follow up da effettuare.

Metodi e risultati

Dal gennaio al dicembre 2008 175 pazienti, afferenti al Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva dell'ULSS 20 di Verona per Pap test anormale, sono state sottoposte a biopsia cervicale con risultato istologico di CIN1. 68 di queste pazienti sono state escluse dallo studio in quanto presentavano o anamnesi positiva per CIN o fattori clinici di rischio di progressione (sieropositività, malattie autoimmuni, neoplasie di altri organi, trapianti) o erano gravide al momento della diagnosi.

Le 107 pazienti così selezionate sono state sottoposte a controlli colposcopici e citologici semestrali per 2 anni in caso di persistenza della L SIL; in caso di negativizzazione della citologia ad ulteriori 2 anni di controlli semestrali per confermare la stabilizzazione della negatività citologica. Le pazienti ancora positive per LSIL allo scadere dei 2 anni o quelle con progressione citologica nel follow up sono state sottoposte a trattamento escissionale.

Delle 107 pazienti selezionate 97 (90,6%) sono state regolarmente seguite secondo questi criteri: 6 (5,6%) infatti sono state perse al follow up e 4 (3,7%) hanno deciso per un trattamento anticipato rispetto ai tempi prestabiliti.

L'età delle pazienti osservate era compresa tra i 25 ed i 56 anni con una media di 38 anni; le pazienti in post menopausa erano 10.

La citologia di primo livello motivo dell'invio al nostro Centro è stata in 92 casi di ASCUS – LSIL ed in 5 casi di ASCH - HSIL.

I controlli nel tempo sono riportati nella tabella 1. Le pazienti negativizzatesi nei 24 mesi di osservazione sono state 88 (90,7%): 70 pazienti (72,2%) sono risultate negative già al primo controllo, 12 (12,4%) al secondo, 5 (5,1%) al terzo ed 1 (1%) al quarto. Tutte queste pazienti si sono poi mantenute negative nei controlli semestrali successivi.

Le persistenze citologiche di LSIL dopo 2 anni sono risultate 6 (6,2%), le progressioni durante il follow up 2 (2,1%) ed 1 paziente (1%) ha presentato un'alternanza di citologie negative e LSIL senza una stabile negativizzazione del quadro citologico. Queste 9 pazienti (9,3% delle donne seguite) sono state sottoposte a trattamento escissionale con ansa a radiofrequenza: i risultati istologici ottenuti (Tabella 2) sono stati in 5 casi di CIN1 ed in 4 casi di CIN 2 (le 2 progressioni citologiche, la paziente con LSIL fluttuante ed 1 caso di LSIL persistente); il Pap test di primo livello di queste pazienti in 1 caso era stato di HSIL ed in 8 di LSIL.

Discussione e conclusioni

I risultati ottenuti da questo studio confermano l'alta percentuale di regressione spontanea della CIN1 e supportano pienamente l'atteggiamento attendistico di controllo nel tempo da noi adottato per queste pazienti. La percentuale di negativizzazione da noi rilevata nei 2 anni di osservazione è stata particolarmente alta (90,7%) e mediamente superiore ai dati della letteratura: tale risultato può essere giustificato dalle modalità organizzative del nostro Centro che ci hanno consentito una severa selezione delle pazienti con conseguente esclusione di quelle che presentavano fattori di rischio per la progressione dell'infezione virale. Questo rapporto di fidelizzazione ha portato anche ad un'alta adesione al follow up (101 pazienti su 107 pari al 94,5%) e ad una continuità di rapporto anche con quelle pazienti trasferitesi in altre ULSS o seguite dal ginecologo di fiducia.

La negativizzazione delle alterazioni citologiche si è verificata nella maggior parte dei casi (84,6%) nel primo anno di follow up: nei tempi successivi la clearance è risultata sempre meno frequente a supporto del fatto che la persistenza del virus rappresenta il vero rischio di progressione della malattia comportando l'instaurarsi di fenomeni che rendono meno efficaci le risposte di difesa dell'ospite (18-28). Già al primo controllo la negativizzazione citologica si è rivelata altissima (72,2%): ciò è certamente dovuto alla fugacità dell'infezione da HPV, soprattutto nelle donne giovani, ma può essere anche attribuito ai fenomeni riparativi e all'attivazione della difesa immunitarie indotti a livello cervicale dalla biopsia.

I risultati istologici definitivi ottenuti dai trattamenti escisionali eseguiti in queste pazienti presentano, come già riportato in un altro nostro studio (17), un'alta percentuale (44,4%) di CIN di alto grado. Questo riscontro tuttavia ci lascia assolutamente tranquilli sulla durata del follow up delle CIN1 in quanto anche in questa casistica non si sono evidenziati casi di neoplasia invasiva o di CIN3 ma la progressione è sempre stata

colta all'inizio del suo instaurarsi con alterazioni istologiche ascrivibili a CIN2. Da questa nostra esperienza viene pertanto confermato che 2 anni di follow up rappresentino un lasso di tempo adeguato per il controllo di queste lesioni.

Nella nostra casistica l'età delle donne non è risultata influente sull'andamento della CIN: l'età media delle donne trattate per la progressione o per la persistenza della CIN1 è risultata di 36 anni e nessuna di loro era in postmenopausa.

Tutte le pazienti, dopo i primi 2 controlli colpocitologici negativi, hanno mantenuto nel tempo la negatività citologica dimostrando una stabile clearance dell'infezione (l'unico caso di LSIL fluttuante si è infatti rivelato tale fin dai primi momenti). Questo risultato ci suggerisce, in sintonia con quanto proposto da molti autori, modalità di controllo delle CIN 1 meno aggressive di quelle da noi adottate in questo studio: riteniamo infatti proponibile, pur mantenendo invariata la durata del follow up, ridurre il numero delle visite programmate dopo la negativizzazione della citologia aumentando a 12 mesi l'intervallo tra i controlli ed ottenendo così una netta riduzione dello stress delle pazienti ed una consistente diminuzione dei carichi di lavoro dei Centri di Colposcopia.

Tabella 1. – Negativizzazione del Pap test in pazienti con CIN 1

Pazienti con CIN 1	Pap test negativizzati al				Totale
	1° contr (6m)	2° contr (12m)	3° contr (18m)	4° contr (24m)	
97	70 (72.2%)	12 (12.4%)	5 (5.1%)	1 (1%)	88 (90.7%)

Tabella 2. - Risultati istologici definitivi nelle pazienti trattate

Pazienti trattate per CIN 1	Esame istologico definitivo		
	CIN 1	CIN 2	CIN 3
Persistenze 6	5	1	-
Progressioni 2	-	2	-
LSIL fluttuanti 1	-	1	-
Totale 9	5	4	-

Bibliografia

- Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale. Gestione della paziente con pap test anormale. Linee guida edizione 2006. La Colposcopia in Italia. 2006 XXI, 1
- Pretorius RG, Peterson P, Azizi F, Burchette RJ. Subsequent risk and presentation of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) 3 or cancer after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Nov;195(5):1260-5.
- T.C.Wright Jr, L.S. Massad, C.J. Dunton, M. Spitzer, E.J.Wilkinson, D. Solomon, for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, October 2007
- T.C.Wright Jr, L.S. Massad, C.J. Dunton, M. Spitzer, E.J.Wilkinson, D. Solomon, for the 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, October 2007
- British Columbia Cancer Agency. Screening for cancer of the cervix, Vancouver 2007
- M. Arbyn, A. Anttila, J. Jordan G., Ronco U., Schenck N., Segnan H., G. Wiener A., Herbert J., Daniel (technical editor, L. von Karsa. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2008
- Rouzier R. Management of CIN1. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008 Feb;37 Suppl 1:S114-20.
- Patel M, Guido R, Chang JC, Meyn LA. What are patient preferences for follow-up after low-grade cervical intraepithelial neoplasia? *J Low Genit Tract Dis*. 2008 Apr;12(2):122-6.
- N.Z. National Screening Unit. Review of the Guidelines for Cervical Cancer in New Zealand. Wellington, New Zealand 2008
- Benard VB, Howe W, Saraiya M, Helsel W, Lawson HW. Assessment of follow-up for low-grade cytological abnormalities in the National Breast and Cervical Cancer Early Detection Program, 2000-2005. *J Low Genit Tract Dis*. 2008 Oct;12(4):300-6. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008 Dec;35(4):599-614.
- Toward Optimized Practice Program. Guidelines for Screening for Cervical Cancer. Edmonton, Alberta 2009
- Yoost JL, Goetzl L, Hoda R, Soper DE, Barry A. Management of the low grade squamous intraepithelial lesion Pap smear in a cross-sectional, observational cohort. *J Reprod Med*. 2009 Jul;54(7):421-4
- South African Department of Health. National guideline for cervical cancer screening program. Pretoria 2010
- NHS Cancer Screening Program. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. Colposcopy and Programme Management. Second edition Publication No 20. Sheffield 2010.
- Elit L, Levine MN, Julian JA, Sellors JW, Lytwyn A, Chong S, Mahony JB, Gu C, Finch T, Zeferino LC. Expectant management versus immediate treatment for low-grade cervical intraepithelial neoplasia : a randomized trial in Canada and Brazil. *Cancer*. 2010
- American Cancer Society, American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, and American Society for Clinical Pathology screening guidelines for the prevention and early detection of cervical cancer. Saslow D, Solomon D, Lawson HW, Killackey M, Kulasingam SL, Cain J, Garcia FA, Moriarty AT, Waxman AG, Wilbur DC, Wentzensen N, Downs LS Jr, Spitzer M, Moscicki AB, Franco EL, Stoler MH, Schiffman M, Castle PE, Myers ER; American Cancer Society; American Society for Colposcopy and Cervical Pathology; American Society for Clinical Pathology. *Am J Clin Pathol*. 2012 Apr;137(4):516-42.
- P. Cattani, R. Colombari, D. Dalfior, B. Bertolin, MT Iannone. LSIL persistenti: l'esperienza del Centro di Ginecologia Oncologica Preventiva di Verona. *La Colposcopia in Italia 2011 XXIV*, 1
- Schlecht NF, Kulaga S, Robitaille J, Ferreira S, Santos M, Miyamura RA, Duarte-Franco E, Rohan TE, Ferenczy A, Villa LL, Franco EL. Persistent human papillomavirus infection as a predictor of cervical intraepithelial neoplasia. *JAMA*. 2001 Dec 26;286(24):3106-14.
- Schiffman M, Kjaer SK. Chapter 2: Natural history of anogenital human papillomavirus infection and neoplasia. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2003;(31):14-9.
- Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Chapter 5: Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine*. 2006 Aug 31;24 Suppl 3:S3/42-51.
- Syrjänen K, Kulmala SM, Shabalova I, Petrovichev N, Kozachenko V, Zakharova T, Pajanidi J, Podistov J, Chemeris G, Sozaeva L, Lipova E, Tsidaeva I, Ivanchenko O, Pshpurko A, Zakharenko S, Nerovjna R, Kljukina L, Erokhina O, Branovskaja M, Nikitina M, Grunjberga V, Grunjberg A, Juschenko A, Santopietro R, Cintonino M, Tosi P, Syrjänen S. Epidemiological, clinical and viral determinants of the increased prevalence of high-risk human papillomavirus (HPV) infections in elderly women. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(2):114-22
- Dunn TS, Charnsangavej C, Wolf D. Are there predictors for failed expectant management of cervical intraepithelial neoplasia 1? *J Reprod Med*. 2008 Mar;53(3):213-6
- Syrjänen K. New concepts on risk factors of HPV and novel screening strategies for cervical cancer precursors. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2008;29(3):205-21.
- Bae J, Seo SS, Park YS, Dong SM, Kang S, Myung SK, Park SY. Natural history of persistent high-risk human papillomavirus infections in Korean women. *Gynecol Oncol*. 2009 Oct;115(1):75-80.
- Guo YL, You K, Qiao J, Zhao YM, Liu CR, Geng L. Natural history of infections with high-risk HPV in Chinese women with abnormal cervical cytology findings at baseline. *Int J Gynaecol Obstet*. 2010 Aug;110(2):137-40.
- Kjær SK, Frederiksen K, Munk C, Iftner T. Long-term absolute risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse following human papillomavirus infection: role of persistence. *J Natl Cancer Inst*. 2010 Oct 6;102(19):1478-88
- Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, Mitsuhashi A, Fujii T, Hirai Y, Iwasaka T, Yae-gashi N, Watanabe Y, Nagai Y, Kitagawa T, Yoshikawa H; Japan HPV And Cervical Cancer Study Group. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2011 Jun 15;128(12):2898-910. doi: 10.1002/ijc.25630. Epub 2010 Oct 13.
- Kim JW, Song SH, Jin CH, Lee JK, Lee NW, Lee KW. Factors affecting the clearance of high-risk human papillomavirus infection and the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *J Int Med Res*. 2012;40(2):486-96.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

MECLON® "20% + 4% crema vaginale"

MECLON® "200 mg/10 ml + 1 g/130 ml soluzione vaginale"

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Crema vaginale. 100 g contengono: Principi attivi: Metronidazolo 20 g; Clotrimazolo 4 g. **Eccipienti:** contiene sodio metil p-idrossibenzoato e sodio propil p-idrossibenzoato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **Soluzione vaginale.** Flacone da 10 ml. 10 ml contengono: Principio attivo: Clotrimazolo 200 mg. **Flacone da 130 ml.** 130 ml contengono: Principio attivo: Metronidazolo 1 g. **Eccipienti:** contiene sodio metil p-idrossibenzoato e sodio propil p-idrossibenzoato. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA:

Crema vaginale. Soluzione vaginale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1 Indicazioni terapeutiche: Crema vaginale. Cervico-vaginiti e vulvo-vaginiti causate da *Trichomonas vaginalis* anche se associato a *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* ed altra flora batterica sensibile. MECLON® crema vaginale può essere impiegato anche nel partner a scopo profilattico. **Soluzione vaginale.** Coadiuvante nella terapia di cervico-vaginiti, vulvo-vaginiti causate da *Trichomonas vaginalis* anche se associato a *Candida albicans*, *Gardnerella vaginalis* ed altra flora batterica sensibile. MECLON® soluzione vaginale può essere impiegato anche dopo altra terapia topica od orale, allo scopo di ridurre il rischio di recidive. **4.2 Posologia e modo di somministrazione: Crema vaginale.** Somministrare profondamente in vagina il contenuto di un applicatore una volta al giorno per almeno sei giorni consecutivi, preferibilmente alla sera prima di coricarsi, oppure secondo prescrizione medica. Nelle trichomoniasi, maggior sicurezza di risultato terapeutico si verifica con il contemporaneo uso di Metronidazolo per via orale sia nella donna non gestante che nel partner maschile. Per un'ottimale somministrazione si consiglia una posizione supina, con le gambe leggermente piegate ad angolo. Per ottenere una migliore sterilizzazione è preferibile spalmare un pò di MECLON® crema vaginale anche esternamente, a livello perivulvare e perianale. Se il medico prescrive il trattamento del partner a scopo profilattico, la crema deve essere applicata sul glande e sul prepuzio per almeno sei giorni. Istruzioni per l'uso: Dopo aver riempito di crema un applicatore, somministrare la crema in vagina mediante pressione sul pistone, fino a completo svuotamento. **Soluzione vaginale.** Somministrare la soluzione vaginale pronta una volta al giorno, preferibilmente al mattino, oppure secondo prescrizione medica. Nella fase di attacco l'uso della soluzione vaginale deve essere associato ad adeguata terapia topica e/o orale. L'irrigazione va eseguita preferibilmente in posizione supina. Un lento svuotamento del flacone favorirà una più prolungata permanenza in vagina dei principi attivi e quindi una più efficace azione antimicrobica e detergente. Istruzioni per l'uso: Dopo aver versato il contenuto del flaconcino nel flacone, inserire la cannula vaginale sul collo del flacone stesso. Introdurre la cannula in vagina e somministrare l'intero contenuto.

4.3 Controindicazioni: Ipersensibilità verso i principi attivi od uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego: Evitare il contatto con gli occhi. Il consigliato impiego contemporaneo di Metronidazolo per via orale è soggetto alle controindicazioni, effetti collaterali ed avvertenze descritte per il prodotto summenzionato. Evitare il trattamento durante il periodo mestruale. Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini. **4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:** Nessuna.

4.6 Gravidanza e allattamento: In gravidanza il prodotto deve essere impiegato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari:** MECLON® non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. **4.8 Effetti indesiderati:** Dato lo scarso assorbimento per applicazione locale dei principi attivi Metronidazolo e Clotrimazolo, le reazioni avverse riscontrate con le formulazioni topiche sono limitate a: **Disturbi del sistema immunitario:** Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): reazioni di ipersensibilità. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** Molto rari (frequenza <1/10.000): fenomeni irritativi locali quale prurito, dermatite allergica da contatto, eruzioni cutanee. L'eventuale manifestarsi di effetti indesiderati comporta l'interruzione del trattamento. **4.9 Sovradosaggio:** Non sono stati descritti sintomi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:

5.1 Proprietà farmacodinamiche: Categoria farmacoterapeutica: Antinfettivi ed antisettici ginecologici/Associazioni di derivati imidazolici - Codice ATC: G01AF20. Meccanismo d'azione/effetti farmacodinamici: Il MECLON® è una associazione tra Metronidazolo (M) e Clotrimazolo (C). Il (M) è un derivato nitroimidazolico ad ampio spettro di azione antiprotozoaria e antimicrobica. Ha effetto trichomonocida diretto ed è attivo su cocchi Gram-positivi anaerobi, bacilli sporigeni, anaerobi Gram-negativi. Presenta attività spiccata sulla *Gardnerella vaginalis*. Non è attivo sulla flora acidofila vaginale. Il (C) è un imidazolico con spettro antifungino molto ampio (*Candida*, etc.). È attivo anche su *Trichomonas vaginalis*, cocchi Gram-positivi, Toxoplasmi, etc. È stato documentato che l'associazione Clotrimazolo-Metronidazolo dà luogo ad effetti di tipo additivo, pertanto essa è in grado di conseguire tre vantaggi terapeutici

principali: 1) Ampliamento dello spettro d'azione antimicrobica, per sommazione degli effetti dei due principi attivi; 2) Potenziamento dell'attività antimicotica, antiprotozoaria ed antibatterica; 3) Abolizione o ritardo della comparsa dei fenomeni di resistenza. Studi microbiologici in vitro hanno dimostrato che l'attività trichomonocida e antimicotica risulta potenziata quando il (M) e il (C) sono associati nelle stesse proporzioni che sono presenti nel MECLON®. Anche l'attività antibatterica esaminata su diversi ceppi di microorganismi è risultata elevata ed è emerso un potenziamento di essa quando i due principi attivi del MECLON® vengono associati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche: Dalle indagini farmacocinetiche sui conigli, cani e ratti risulta che dopo ripetute applicazioni topiche di MECLON® non si rilevano concentrazioni apprezzabili di Clotrimazolo e Metronidazolo nel sangue. Per applicazione vaginale nella donna il (M) e il (C) vengono assorbiti in una percentuale che varia tra il 10% e il 20% circa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza: La tossicità acuta del MECLON® nel topo e nel ratto (os) è risultata molto bassa, con una mortalità di appena il 20% dopo 7 giorni, a dosi molto elevate (600 mg/Kg di (C) e 3000 mg/Kg di (M), sia da soli che associati). Nelle prove di tossicità subacuta (30 giorni) il MECLON®, somministrato per via locale (genitale) nel cane e nel coniglio, non ha determinato alcun tipo di lesione né locale né sistemica anche per dosi molte volte superiori a quelle comunemente impiegate in terapia umana (3-10 Dtd nel cane e 100-200 Dtd nel coniglio; 1 Dtd = dose terapeutica/die per l'uomo = ca. 3,33 mg/Kg di (C) e ca. 16,66 mg/Kg di (M)). Il MECLON® somministrato durante il periodo di gravidanza per via topica vaginale nel coniglio e nel ratto non ha fatto evidenziare alcun segno di sofferenza fetale per dosi die di 100 Dtd, né influssi negativi sullo stato gestazionale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1 Elenco degli eccipienti: Crema vaginale. Eccipienti: Stearato di glicole e polietilenglicole; Paraffina liquida; Sodio metile p-idrossibenzoato; Sodio propile p-idrossibenzoato; Acqua depurata. **Soluzione vaginale.** Flacone da 10 ml. Eccipienti: Alcool ricinoleilico; Etanolo; Acqua depurata. Flacone da 130 ml. Eccipienti: Sodio metile p-idrossibenzoato; Sodio propile p-idrossibenzoato; Acqua depurata. **6.2 Incompatibilità:** Non sono note incompatibilità con altri farmaci. **6.3 Periodo di validità: Crema vaginale:** 3 anni. **Soluzione vaginale:** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione:** Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore:** MECLON® **crema vaginale.** Tubo in alluminio verniciato internamente con resine epossidiche e fenoliche. Gli applicatori monouso sono di polietilene. Tubo da 30 g + 6 applicatori monouso. MECLON® **soluzione vaginale.** Flaconi di polietilene a bassa densità; flaconcini di polietilene; cannule vaginali di polietilene. 5 flaconi da 10 ml + 5 flaconi da 130 ml + 5 cannule vaginali monouso.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione: Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

ALFA WASSERMANN S.p.A. - Sede legale: Via E. Fermi, n. 1 - Alano (PE).

Sede amministrativa: Via Ragazzi del '99, n. 5 - Bologna.

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

MECLON **crema vaginale:** A.I.C. n. 023703046.

MECLON **soluzione vaginale:** A.I.C. n. 023703059.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

11.05.1991 (GU 07.10.1991) / 01.06.2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del 27 Ottobre 2010.

20% + 4% crema vaginale, tubo da 30 g + 6 applicatori

Prezzo: € 10,50

200 mg/10 ml + 1 g/130 ml soluzione vaginale, 5 flac. 10 ml + 5 flac. 130 ml + 5 cannule

Prezzo: € 13,80

Medicinale soggetto a prescrizione medica

CLASSE C

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE:

MECLON® "100 mg + 500 mg ovuli".

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA:

Un ovulo da 2,4 g contiene:

Principi attivi: Metronidazolo 500 mg; Clotrimazolo 100 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA:

Ovuli.

4. INFORMAZIONI CLINICHE:

4.1 Indicazioni terapeutiche:

Cerviciti, cervico-vaginiti, vaginiti e vulvo-vaginiti da *Trichomonas vaginalis* anche se associato a *Candida* o con componente batterica.

4.2 Posologia e modo di somministrazione:

Lo schema terapeutico ottimale risulta il seguente:

1 ovulo di MECLON® in vagina, 1 volta al dì.

4.3 Controindicazioni:

Ipersensibilità verso i principi attivi od uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e opportune precauzioni d'impiego:

Evitare il contatto con gli occhi. Il consigliato impiego contemporaneo di Metronidazolo per via orale è soggetto alle controindicazioni, effetti collaterali ed avvertenze descritte per il prodotto summenzionato. MECLON® ovuli va impiegato nella prima infanzia sotto il diretto controllo del medico e solo nei casi di effettiva necessità. Tenere il medicinale fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione:

Nessuna.

4.6 Gravidanza e allattamento:

In gravidanza il prodotto deve essere impiegato solo in caso di effettiva necessità e sotto il diretto controllo del medico.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari:

MECLON® non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati:

Dato lo scarso assorbimento per applicazione locale dei principi attivi Metronidazolo e Clotrimazolo, le reazioni avverse riscontrate con le formulazioni topiche sono limitate a: **Disturbi del sistema immunitario:** Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): reazioni di ipersensibilità. **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo:** Molto rari (frequenza <1/10.000): fenomeni irritativi locali quale prurito, dermatite allergica da contatto, eruzioni cutanee. L'eventuale manifestarsi di effetti indesiderati comporta l'interruzione del trattamento.

4.9 Sovradosaggio:

Non sono stati descritti sintomi di sovradosaggio.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE:

5.1 Proprietà farmacodinamiche:

Categoria farmacoterapeutica: Antinfettivi ed antisettici ginecologici Associazioni di derivati imidazolici - Codice ATC: G01AF20. Meccanismo d'azione/effetti codinamici: Il MECLON® è una associazione tra metronidazolo (M) e clotrimazolo (C). Il (M) è un derivato nitroimidazolico ad ampio spettro di azione antiprotozoaria e antimicrobica. Ha effetto trichomonocida diretto ed è attivo su cocchi Gram-positivi anaerobi, bacilli sporigeni, anaerobi Gram-negativi. Presenta attività spiccata sulla *Gardnerella vaginalis*. Non è attivo sulla flora acidofila vaginale. Il (C) è un imidazolico con spettro antifungino molto ampio (*Candida*, etc.). È attivo anche su *Trichomonas vaginalis*, cocchi Gram-positivi, Toxoplasmi, etc. È stato documentato che l'associazione Clotrimazolo-Metronidazolo dà luogo ad effetti di tipo additivo, pertanto essa è in grado di conseguire tre vantaggi terapeutici principali: 1) Ampliamento dello spettro d'azione antimicrobica, per somministrazione degli effetti dei due principi attivi; 2) Potenziamiento dell'attività antimicotica, antiprotozoaria ed antibatterica; 3) Abolizione o ritardo della comparsa dei fenomeni di resistenza. Studi microbiologici in vitro hanno dimostrato che l'attività trichomonocida e antimicotica risulta potenziata quando il (M) e il (C) sono associati nelle stesse proporzioni che sono presenti nel MECLON®. Anche l'attività antibatterica esaminata su diversi ceppi di microrganismi è risultata elevata ed è emerso un potenziamento di essa quando i due principi attivi del MECLON® vengono associati.

5.2 Proprietà farmacocinetiche:

Dalle indagini farmacocinetiche sui conigli, cani e ratti risulta che dopo ripetute applicazioni topiche di MECLON® non si rilevano concentrazioni apprezzabili di Clotrimazolo e Metronidazolo nel sangue. Per applicazione vaginale nella donna il (M) e il (C) vengono assorbiti in una percentuale che varia tra il 10% e il 20% circa.

5.3 Dati preclinici di sicurezza:

La tossicità acuta del MECLON® nel topo e nel ratto (os) è risultata molto bassa, con una mortalità di appena il 20% dopo 7 giorni, a dosi molto elevate (600 mg/Kg di (C) e 3000 mg/Kg di (M), sia da soli che associati). Nelle prove di tossicità subacuta (30 giorni) il MECLON®, somministrato per via locale (genitale) nel cane e nel coniglio, non ha determinato alcun tipo di lesione né locale né sistemica anche per dosi molte volte superiori a quelle comunemente impiegate in terapia umana (3-10 Dtd nel cane e 100-200 Dtd nel coniglio; 1 Dtd = dose terapeutica/die per l'uomo = ca. 3,33 mg/Kg di (C) e ca. 16,66 mg/Kg di (M)). Il MECLON® somministrato durante il periodo di gravidanza per via topica vaginale nel coniglio e nel ratto non ha fatto evidenziare alcun segno di sofferenza fetale per dosi die di 100 Dtd, né influssi negativi sullo stato gestazionale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE:

6.1 Elenco degli eccipienti:

Eccipienti: Miscela idrofila di mono, di, tri-gliceridi di acidi grassi saturi.

6.2 Incompatibilità:

Non sono note incompatibilità con altri farmaci.

6.3 Periodo di validità:

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione:

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione per la conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore:

10 ovuli in valve in PVC, racchiusi in scatola di cartone.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione:

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

ALFA WASSERMANN S.p.A. - Sede legale: Via E. Fermi, n. 1 - Alanno (PE).

Sede amministrativa: Via Ragazzi del '99, n. 5 - Bologna.

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO:

A.I.C. n. 023703010.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE:

27.11.1978 (GU 16.01.1979) / 01.06.2010.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO:

Determinazione AIFA del 27 Ottobre 2010.

100 mg + 500 mg ovuli, 10 ovuli

Prezzo: € 10,50

Medicinale soggetto a prescrizione medica

CLASSE C



DOMANDA DI ACCREDITAMENTO

IL/LA SOTTOSCRITTO/A chiede di essere ammesso a sostenere la prova per l'Accreditamento Professionale in Coloscopia e Fisiopatologia del Tratto Genitale Inferiore a cura della S.I.C.P.C.V.,

nella Sessione

ALLO SCOPO DICHIARA: • di essere nato/a a il ___/___/___

• di essersi laureato in Medicina e Chirurgia a il ___/___/___

• di possedere le seguenti specializzazioni

.....

• di allegare dichiarazione di autocertificazione ai sensi dell'art. 1 del D.P.R. 20/10/98 n 403;

• di aver eseguito il proprio training in coloscopia e patologia del basso tratto genitale presso le seguenti sedi (indicare anche il periodo):

.....

.....

• di svolgere attualmente l'attività presso

con una media di esami settimanali (indicare la tipologia dell'attività svolta)

.....

• di svolgere/non svolgere trattamenti ambulatoriali (n/settimana ...) • di aver partecipato ai seguenti congressi e/o corsi di coloscopia e patologia del basso tratto genitale negli ultimi due anni (indicare i 4 più rappresentativi allegando il certificato di frequenza

.....

.....

• di voler ricevere eventuali ulteriori comunicazioni al seguente indirizzo

..... Tel.

Cell. Fax E-mail

• di accettare di essere contattato in prima persona o attraverso il referente di seguito indicato, se la Commissione Esaminatrice ritenesse necessarie ulteriori informazioni; • di indicare come referente per la tipologia dell'attività diagnostico-terapeutica di coloscopia e patologia del basso tratto genitale il:

Prof./Dott. Ruolo Struttura

Indirizzo Tel. E-mail

In fede

Data ___/___/___

DICHIARAZIONE SOSTITUTIVA DELL'ATTO NOTORIO Art. 1 del D.P.R. 20/10/98 n. 403

Il/La sottoscritto/a nato/a a il ___/___/___

residente a prov in via n.

DICHIARA

sotto la propria responsabilità e consapevole delle sanzioni penali previste dall'art. 26 della Legge n. 15/68 in caso di dichiarazione mendace, che le affermazioni e le notizie contenute nella domanda di Accredimento allegata alla presente dichiarazione corrispondono al vero.

In fede

Data ___/___/___

Requisiti di idoneità

1. Laurea in Medicina e Chirurgia - **2.** Iscrizione all'Albo Professionale - **3.** Iscrizione alla SICPCV - **4.** Almeno 2 anni di attività coloscopica, di cui 1 sotto il controllo di tutor esperto, certificata da Direttore di Clinica Universitaria o di S.O.C. o da un titolare di studio privato con documentato indirizzo coloscopico - **5.** Partecipazione ad almeno 4 eventi negli ultimi 2 anni (può essere incluso il corso propedeutico all'accREDITAMENTO): • corsi e congressi nazionali patrocinati dalla SICPCV • corsi o congressi internazionali • corsi di perfezionamento attinenti all'attività coloscopica di elevato livello qualitativo

Compilare la Domanda e la Dichiarazione sostitutiva, inviarle, insieme alla documentazione, all'attenzione del Segretario Generale Dott. Fausto Boselli al Fax n. 059 5160097. I documenti, in originale, devono essere presentati al momento dell'esame.

• La Domanda, la Dichiarazione e la documentazione devono pervenire almeno 30 giorni prima della Sessione d'esame.

• Una volta accettata la domanda, verranno comunicate: data e ora della Sessione d'esame.

AVVERTENZE

Il Bollettino deve essere compilato in ogni sua parte (con inchiostro nero o blu) e non deve recare abrasioni, correzioni o cancellature.

La causale è obbligatoria per i versamenti a favore delle Pubbliche Amministrazioni.

Le informazioni richieste vanno riportate in modo identico in ciascuna delle parti di cui si compone il bollettino.



Notiziario della Società

a cura del dr. Fausto Boselli

Le notizie e gli aggiornamenti di Corsi e Convegni saranno disponibili nel nostro sito:

www.colposcopiaitaliana.it

Per contattare la Segreteria della SICPCV potete scrivere a

segreteria.sicpcv@colposcopiaitaliana.it

Infine vi ricordo le modalità di iscrizione o di rinnovo della quota associativa.

La Quota Associativa Annuale è di € 55,00.

Essa dà diritto a:

- diventare Socio effettivo della S.I.C.P.C.V.;
- ricevere la rivista "La Colposcopia in Italia";
- partecipare gratuitamente al Congresso Nazionale annuale della Società.

Rinnovo Quota Annuale (per chi è già Socio):

- ritagliare il bollettino stampato a fianco;
- compilare, in modo leggibile, il frontespizio con i propri dati anagrafici;
- barrare la casella che indica:
Rinnovo quota sociale;
- effettuare il versamento presso l'Ufficio Postale;
- conservare la Ricevuta.

Iscrizione alla Società (per diventare Socio):

- ritagliare il bollettino stampato a fianco;
- compilare, in modo leggibile, il frontespizio con i propri dati anagrafici;
- barrare la casella che indica:
Nuovo Socio, Prima iscrizione;
- effettuare il versamento presso l'Ufficio Postale;
- conservare la Ricevuta;
- inviare alla Sede della Società la domanda di iscrizione, allegando copia del versamento;
- la domanda e copia del versamento devono essere inviate al seguente indirizzo:
S.I.C.P.C.V. Via dei Soldati, 25 – 00186 Roma
- la domanda deve essere scritta su carta intestata o retrotario, occorre specificare: titolo di studio, specializzazione, telefono, attività svolta, luogo di lavoro, recapito per la corrispondenza.

Variazioni di Indirizzo

Si ricorda a tutti i Soci di comunicare tempestivamente le variazioni di indirizzo. La comunicazione deve essere inviata sia alla sede di Roma, sia alla Redazione della Rivista:

- S.I.C.P.C.V. Via dei Soldati, 25 – 00186 Roma
tel. e fax 06/6868142;
- dr. Boselli Fausto Redazione "La Colposcopia in Italia"
Via Brescia, 5 – 41041 Casinalbo MO – tel. 059/551685 –
fax 059/5160097 – email: boselli@unimore.it (indirizzo da utilizzare anche per la corrispondenza che riguarda la Rivista).