

La **COLPOSCOPIA** *in Italia*

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

Affiliata alla International Federation
for Cervical Pathology and Colposcopy

ANNO XIX – N. 1 – DICEMBRE 2002

Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale
Via dei Soldati, 25 – 00186 Roma – Tel 06 6875119 – Fax 06 6868142

GESTIONE DELLA PAZIENTE CON PAP TEST ANORMALE LINEE GUIDA *Edizione 2002*

a cura della Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale

Consiglio Direttivo 2000-2003

Presidente

Antonio Perino

Vice Presidenti

Gaetano Garozzo - Daria Minucci - Aldo Vecchione

Segretario Generale Tesoriere

Fausto Boselli

Segretario Aggiunto

Stefano De Martis

Consiglieri

Maggiorino Barbero - Paolo Cristoforoni - Antonio Frega
Giovanni Miniello - Giancarlo Mojana - Carlo Penna

Revisori dei conti

Melchiorre Fidelbo - Luigi Granato - Marco Palomba
Alberto Agarossi - Francesco Sopracordevole

Comitato Scientifico Permanente

A. Ciavattini, B. Ghiringhello, G. Marelllo, G. Montanari,
M. Origoni, S. Pala, R. Piccoli, M. Preti,
G. Stellato, B. Suligoj, C. Villani, C. Zanardi

GESTIONE DELLA PAZIENTE CON PAP TEST ANORMALE

Linee Guida Edizione 2002

a cura della Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale

Indice

Capitolo I	Referto citologico	Pag. 6
Capitolo II	Metodiche aggiuntive al Pap test: HPV-DNA test	Pag. 7
Capitolo III	Esame colposcopico e bioptico	Pag. 8
Capitolo IV	Trattamento della neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN)	Pag. 10
Capitolo V	Valutazione del cono cervicale	Pag. 11
Capitolo VI	Gestione della paziente con Pap test anormale	Pag. 12
Capitolo VII	Gestione della paziente gravida con Pap test anormale	Pag. 15
Capitolo VIII	Gestione della paziente HIV positiva con Pap test anormale	Pag. 17
Capitolo IX	Esame colposcopico, trattamento e consenso informato: aspetti medico-legali	Pag. 18
Capitolo X	Controllo di qualità ed accreditamento in colposcopia	Pag. 20
Allegato 1	Bethesda System 2001	Pag. 22
Allegato 2	Classificazione Colposcopica Internazionale IFCPC 1990	Pag. 23
Allegato 3	Classificazione Colposcopica Internazionale IFCPC 2002	Pag. 23
Allegato 4	Scheda colposcopica	Pag. 24
Allegato 5	Scheda di consenso informato per l'esame colposcopico ed i trattamenti	Pag. 25
Tabella I	Gestione della paziente con diagnosi citologica: ASC-US o ASC-H	Pag. 12
Tabella II	Gestione della paziente con diagnosi citologica: SIL di basso grado (L-SIL)	Pag. 13
Tabella III	Gestione della paziente con diagnosi citologica: SIL di alto grado (H-SIL) o carcinoma squamocellulare	Pag. 14
Tabella IV	Gestione della paziente con diagnosi citologica: cellule ghiandolari atipiche (AGC-AIS) o adenocarcinoma	Pag. 15
Bibliografia	Pag. 26

PRESENTAZIONE

La Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale, prima tra le Società Scientifiche affiliate alla Società Italiana di Ginecologia ed Ostetricia, ha elaborato, nel 1997, la originaria stesura delle Linee Guida consigliate nella identificazione di percorsi diagnostici e terapeutici per il management di pazienti con Pap test anormale nell'ambito di programmi di screening organizzato e di screening spontaneo.

E tuttavia già nella primitiva presentazione e prefazione si puntualizzava che le Linee Guida sono da sottoporre a periodica revisione ed aggiornamento "sia in base ad eventuali direttive istituzionali che ai dati della letteratura nazionale ed internazionale, sia alla validazione delle esperienze nazionali ed internazionali in corso".

Tali Linee Guida si propongono, quindi, quale modello comportamentale, sia pure in un'ottica di utilizzo flessibile, nella erogazione di prestazioni cliniche di II livello da parte di Centri di Colposcopia e sono in sintonia con il progetto del CNR sulle "Applicazioni cliniche della ricerca oncologica (1966)". Esse ancora prevedono, anche nella stesura aggiornata, che l'indagine colposcopica venga erogata presso Centri qualificati, da parte di personale accreditato e sottoposto a periodico controllo di qualità; inoltre, al fine di raggiungere un elevato standard qualitativo ed un'elevata efficienza dello screening, il personale medico coinvolto, sia esso di Centri pubblici, convenzionati o privati, deve essere sottoposto ad un programma di formazione ad alto livello e deve avere un aggiornamento permanente.

È dunque in questa ottica e sulla scorta di quanto precedentemente elaborato che il Consiglio Direttivo della nostra Società ha inteso realizzare non solamente la revisione delle Linee Guida ma anche la proposta di un programma di Accreditamento per gli operatori della Colposcopia; tale ultima iniziativa prevede infatti la possibilità, per quanti ne facciano specifica richiesta, di sottoporre a verifica le proprie conoscenze e competenze nell'ambito della fisiopatologia del tratto genitale distale divenendo in questo modo Operatore Accreditato della SICPCV.

Per tutto quanto esposto, devo formulare un doveroso ringraziamento al Segretario Generale della Società dott. Fausto Boselli ed al Consiglio Direttivo tutto il cui impegno, in sintonia con quello profuso dai membri del Comitato Scientifico, ha reso possibile la revisione delle Linee Guida e, più in generale, una costante attività propositiva e di elaborazione che si è concretizzata, negli ultimi anni, in una capillare e fruttuosa presenza della nostra Società in ambito nazionale.

Nella piena consapevolezza dell'importanza che tali iniziative devono rivestire non soltanto nell'ambito delle attività della nostra Società ma anche nello sviluppo di relazioni sempre più collaborative con le strutture istituzionali preposte alla tutela della salute e del benessere della collettività, ho il piacere di presentare le rinnovate Linee Guida della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale.

ANTONIO PERINO
Presidente SICPCV

PREFAZIONE

Pubblichiamo in questo numero de "La Colposcopia in Italia" l'Edizione 2002 delle Linee guida per la Gestione della paziente con Pap test anormale. Questa Edizione è un aggiornamento della Edizione del 1997 (La Colposcopia in Italia Anno XV – N. 1 – Dicembre 1997) ed è stata presentata in anteprima, nel Simposio SICPCV, in occasione del Convegno Nazionale SIGO, tenutosi a Perugia il 9-13 Novembre 2002.

Questa Edizione è composta da dieci capitoli, cinque allegati e quattro tabelle. Le linee guida devono essere semplici e chiare così che il lettore troverà tutte le indicazioni per gestire la paziente con Pap test anormale nel capitolo VI. I capitoli precedenti contengono una indispensabile premessa al fine di approfondire i concetti delle terminologie citologica, colposcopica, istologica e del trattamento della CIN. I capitoli successivi, dal VII al X trattano gli aspetti particolari che il colposcopista incontrerà nella sua attività. I cinque allegati rappresentano un vero strumento di lavoro.

Con questa pubblicazione abbiamo pensato di realizzare un testo il più possibile esauriente, pratico e coerente alla realtà socio-sanitaria del nostro Paese. Lo specialista, leggendo attentamente quanto viene riportato, potrà adeguarsi alla politica del controllo di qualità e dell'accreditamento professionale.

Quanto scritto è il risultato della collaborazione fra i componenti del Consiglio Direttivo e del Comitato Scientifico, con l'obiettivo di ottenere un manuale più che mai rappresentativo e rispondente alle esigenze lavorative di tutti i Soci.

FAUSTO BOSELLI
Segretario Generale SICPCV

Gestione della paziente con Pap test anormale

LINEE GUIDA

Edizione 2002

Capitolo I REFERTO CITOLOGICO

Per redigere le linee guida per la "Gestione della paziente con Pap test anormale" è indispensabile iniziare con la stesura e il commento della classificazione citologica attualmente adottata e cioè il sistema Bethesda (TBS).

Molte critiche sono state sollevate al TBS la cui prima versione è del 1988¹ e la seconda del 1991²; tali critiche sono riportate nel forum sul SIL di basso e SIL di alto grado del TBS 2001³.

La prima critica riguarda la collocazione della CIN 2 (displasia moderata) nelle lesioni squamose di alto grado (H-SIL). Infatti, per alcuni clinici, il trattamento di pazienti con diagnosi citologica di CIN 2 o displasia moderata dovrebbe essere diverso da quello a cui sottoporre le pazienti con CIN 3 (displasia grave, carcinoma in situ). La seconda critica riguarda proprio la storia naturale della CIN 2 che sarebbe più vicina a quella della CIN 1 che a quella della CIN 3. Infatti, secondo Mitchell⁴, il 43% delle CIN 2 non trattate regredisce spontaneamente. La regressione riguarda anche il 57% delle CIN 1 non trattate e il 32% delle CIN 3 non trattate. La persistenza della CIN 2 non trattata è pari al 35%, che diventa il 32% per la CIN 1 non trattata e il 56% per la CIN 3 non trattata. Ecco perché si ipotizza che il trattamento dovrebbe essere lo stesso per la CIN 1 e CIN 2 anziché per la CIN 2 e CIN 3; nel Bethesda System, invece, la CIN 2 è sempre accorpata alla CIN 3. Tuttavia, l'uso di una terminologia binaria comporta un alto grado di riproducibilità della diagnosi citologica e la diagnosi di CIN 2 è poco riproducibile^{5,6}.

Lo scopo del TBS, dichiarato nell'introduzione di ogni versione della classificazione (1988-1991-2001), è promuovere la comunicazione effettiva e chiara nel riportare i risultati patologici ai clinici, dando loro gli opportuni suggerimenti per decidere gli ulteriori provvedimenti di diagnosi e trattamento⁷.

Nel TBS 2001, viene ribadita l'intenzione, già manifestata dal 1988, di instaurare un miglior rapporto tra anatomo-patologo e clinico, confermando che il refer-

to citologico è un atto medico; tuttavia le raccomandazioni al clinico non sono obbligatorie come nei precedenti TBS, ma opzionali, a discrezione del patologo. La realtà statunitense è molto legata a problemi medico-legali, per cui la scelta è spesso quella di esporsi il meno possibile, tendendo a non interferire con la responsabilità del clinico. I suggerimenti al clinico devono riguardare procedure terapeutiche utili a chiarire un quadro citologico incerto, metodiche di prelievo che possano migliorarne la qualità, l'identificazione delle pazienti che necessitino di ulteriori provvedimenti, senza consigliarli esplicitamente. Ciò non avviene nello Screening per cervico-carcinoma, nel quale è il Laboratorio di Citologia che decide se inviare la donna al controllo standard triennale o al secondo livello. Nel TBS 2001 viene inoltre data l'indicazione di non interferire con il clinico nel rapporto con la persona che si è sottoposta al Pap test. Nello Screening per cervico-carcinoma questo non avviene perché spesso è il Patologo, su richiesta della donna, che le consegna e spiega il referto citologico, quando la risposta generica del Programma di Screening non viene considerata esaustiva dall'interessata o dal suo medico.

Nel TBS 2001, il Pap test viene definito, in un'ottica cautelativa, test di "screening", perché contribuisce ad una diagnosi e, quindi, non è considerato un test diagnostico vero e proprio. Diversamente, in uno screening organizzato, il test di screening è per sua natura un test dicotomico, che non fa diagnosi, ma invia o meno al II livello (nel nostro caso la colposcopia)⁷. Nello screening la risposta è semplificata perlopiù positiva o negativa ed il controllo è triennale.

Altre variazioni del Bethesda 2001, che lo semplificano rispetto al precedente, sono invece utili per gli screening organizzati: l'eliminazione della categoria "adeguato ma limitato da...", delle modificazioni cellulari benigne come categoria a sé stante, la nuova suddivisione delle anomalie squamose con eliminazione, presente anche nell'AGUS, del "versus reattivo"³.

Concludendo, sono necessari e sono già iniziati incontri europei sul Bethesda System 2001, per adattarlo alle esperienze europee e alle esigenze degli screening per

cervico-carcinoma mediante Pap test. Nello specifico, riportiamo i punti salienti della nuova classificazione TBS 2001 (Allegato 1).

Valutazione dell'adeguatezza

È stata proposta l'eliminazione della categoria "adeguato ma limitato da". L'eliminazione della categoria "adeguato ma limitato da" negli screening per cervico-carcinoma permette la programmazione dicotomica dei richiami (adeguato a tre anni e inadeguato da ripetere).

ACR (MCR e BCC) Anomalie Cellulari Reattive ed infezioni

La categoria ACR (anomalie cellule reattive) viene abolita e i casi vanno riferiti come normali. Viene ribadito che non si deve fare diagnosi di Chlamydia, solo citologica, col Pap test, in quanto la sua riproducibilità è estremamente bassa.

L-SIL e H-SIL (Lesione Squamosa Intraepiteliale di Basso e Alto Grado)

Per ciò che riguarda tali categorie diagnostiche, si ribadisce che la presenza di effetti citopatici da virus HPV viene assimilata alla L-SIL. Quando si sospetta un'invasione in una diagnosi di SIL di alto grado, che non può essere dimostrata con certezza, si usa "H-SIL-l'invasione non può essere esclusa".

ASCUS (Anomalie Squamose di Incerto Significato)

Nel TBS 2001 la categoria viene mantenuta ma, rispetto al TBS 1991, viene suddivisa in ASCUS-NOS e ASCUS-H. Viene eliminato l'ASCUS-R, cioè l'ASCUS reattivo che viene assimilato al negativo ACR.

L'ASCUS-H è l'ASCUS versus H-SIL e non deve superare il 5-15% delle ASCUS, il suo valore predittivo positivo per le lesioni \geq CIN 2 deve essere del 40-67%. L'ASCUS-NOS è in realtà l'ASCUS versus L-SIL. Si ribadisce il concetto, già presente nel Bethesda 1991, che la percentuale di ASCUS nei laboratori deve essere sotto il 5% e il rapporto ASCUS/SIL deve essere di 2 a 1. Tali precisazioni sono molto utili nello screening per cervico-carcinoma così come è importante adottare le raccomandazioni del TBS 2001 per minimizzare la percentuale di diagnosi di ASCUS in un Laboratorio di Citologia, cioè: monitorare la percentuale di ASCUS, monitorare il rapporto ASCUS/SIL, comparare la percentuale di ASCUS di ogni singolo lettore con quella del laboratorio, eseguire un follow-up cito-istologico e correlare con i risultati dell'eventuale test HPV ad alto rischio.

AGUS (Anomalie Ghiandolari di Incerto Significato)

Viene eliminato l'AGUS-R cioè quello reattivo ma

viene introdotto l' AIS (adenocarcinoma in situ). Molte diagnosi di AGUS evidenziano nella biopsia lesioni squamose e non ghiandolari: in genere si tratta dell'interessamento da parte della lesione squamosa delle cripte ghiandolari cervicali.

Cellule Endometriali Normali

La loro presenza va sempre riportata nel referto citologico in donne in menopausa o in quelle di almeno 40 anni, se non si conosce lo stato menopausale. Viene comunque suggerito di aggiungere nel referto anche: negativo per cellule squamose maligne.

Capitolo II METODICHE AGGIUNTIVE AL PAP TEST: HPV-DNA test

La **tipizzazione virale** per l'HPV riconosce quattro possibili indirizzi di applicazione alla clinica:

- screening primario in aggiunta al Pap test (consentirebbe l'allungamento del tempo di intervallo dello screening);
- dopo Pap test dubbio o di basso grado (per selezionare i soggetti da inviare al secondo livello);
- follow-up delle CIN 1-2 (per predirne la regressione, persistenza o progressione);
- follow-up di pazienti trattate per patologia cervicale.

Esiste una chiara evidenza in letteratura che la tipizzazione virale è un metodo capace di migliorare l'efficacia dello screening primario^{8,9,10,11}.

Tuttavia l'applicazione di un test di ricerca del DNA dell'HPV in un programma di screening, benché già proposto¹², rimane attualmente di difficile attuazione per problemi di costi.

Più accettata è invece l'applicazione di test per la ricerca dell'HPV in donne che hanno avuto un esito anormale al Pap test. A questo proposito numerosi studi effettuati su gruppi di donne con esito citologico di ASCUS o L-SIL, evidenziano una ottima sensibilità e una discreta specificità nell'individuare i casi con displasia di alto grado, da inviare subito alla colposcopia^{10,13}.

Il test molecolare per il DNA dell'HPV troverebbe un importante ruolo proprio nella categoria di donne con Pap test L-SIL o ASCUS per la capacità di selezionare gruppi di pazienti a più elevato rischio di presenza di lesioni gravi, oppure di confermare la scarsa rilevanza della lesione che necessita di semplice follow-up¹⁴.

Il test virale potrebbe trovare un razionale di impiego anche in un gruppo a rischio aumentato di malattia, come le donne in follow-up dopo trattamento cervicale.

L'HPV DNA test può essere utile nei casi in cui un Pap test risulta positivo per lesioni dubbie o di basso grado, per la sua capacità di predire le lesioni cervicali di alto grado. Questa strategia incrementa la sensibilità dello screening citologico, senza la necessità di inviare tutte le donne con anomalie citologiche minori all'esame colposcopico.

L'alto valore predittivo negativo dell'HPV DNA test è in grado di escludere con buona attendibilità la presenza di lesioni di grado superiore e pertanto offre alla paziente che risulta negativa il conforto psicologico necessario per affrontare più tranquillamente il follow-up. Anche il clinico può più tranquillamente optare per il follow-up, confortato da un esito virale negativo e ciò consentirebbe di fare accedere alle procedure di trattamento solo le pazienti con effettivo rischio di patologia di grado superiore.

L'impiego del test in Italia è attualmente limitato dal costo eccessivo. Pertanto l'utilizzo che può essere auspicato per il futuro è quello relativo al follow-up di pazienti trattate per pregressa lesione di alto grado, considerando anche che il numero di questi casi è limitato ed al contrario in questo gruppo è molto più frequente il cancro invasivo (per cui anche il rapporto costo-beneficio può essere considerato favorevole). Nuove prospettive si aprono con il sempre crescente utilizzo della citologia su strato sottile in sostituzione di quella convenzionale. Tale metodica, consentendo di effettuare l'HPV test in caso di citologia dubbia o di basso grado senza che la paziente debba ripetere il prelievo, permetterà di avere anche un più favorevole rapporto costo-beneficio, ampliandone così l'utilizzo nella routine clinica. L'eliminazione delle sonde per i tipi virali a basso rischio (che nulla aggiungono alla sensibilità del test e al contrario ne diminuiscono la specificità) già in corso di realizzazione, permetterà inoltre di snellire la procedura, di favorire un più elevato ricorso a questa metodica e conseguentemente di ridurre il costo. Infine, in un prossimo futuro, il test potrebbe venire ulteriormente valorizzato dal sempre più probabile avvento di strategie vaccinali^{15,16}.

Capitolo III ESAME COLPOSCOPICO E BIOPTICO

La colposcopia è l'esame di secondo livello nella diagnosi precoce della neoplasia cervicale, essendo il Pap test l'esame di primo livello; è la guida alle terapie cervicali che mirino a conferire caratteri di normalità alla cervice uterina; viene altresì impiegata nell'accertamento diagnostico su pazienti sintomatiche e asintomatiche quale utile complemento all'esame ginecologico e nella diagnostica delle infezioni a trasmissione sessuale^{17, 18}.

Per un adeguato esame, importante è lo strumentario. Sono stati prodotti diversi tipi di colposcopio; tutti si basano sui principi dell'ingrandimento ottico, di solito variabile tra le sei e le quaranta volte, coadiuvati da un'adeguata illuminazione allo scopo di visualizzare la cervice. Le moderne sorgenti luminose sono rappresentate di solito da lampade al tungsteno, alogene o da un cavo a fibre ottiche. Il colposcopio è abitualmente montato su un sostegno completamente mobile, in alternativa può essere fissato ad un lato del lettino da esame oppure ad una parete o al soffitto della sala di colposcopia. La distanza focale del colposcopio varia in genere tra 200 e 250 mm. Lo strumento è dotato, inoltre, di un filtro verde interposto tra la sorgente luminosa e la lente dell'obiettivo, che assorbe la luce rossa per cui i vasi appaiono molto più scuri rispetto alla mucosa.

La tecnica colposcopica "classica o allargata" è quella di più ampio impiego. Prevede: detersione della cervice con soluzione fisiologica per consentire l'osservazione dei vasi e lo studio, nei minimi particolari, dell'angioarchitettura subepiteliale; applicazione di acido acetico al 3 o al 5%, lasciato in sede per circa 15 secondi. Questo determina il rigonfiamento del tessuto, in parte dell'epitelio colonnare, ma soprattutto di quello anormale, che apparirà biancastro, più o meno ispessito (epitelio aceto bianco).

Dopo l'impiego di acido acetico, si applica la soluzione iodata (soluzione di Lugol) per l'esecuzione del test di Schiller. Si rimanda, ovviamente, ai testi di colposcopia l'interpretazione dei quadri colposcopici.

La colposcopia presenta delle limitazioni diagnostiche: la principale è costituita dall'impossibilità di valutare l'endocoll, sia quando la lesione escocervicale risale nel canale cervicale, sia quando la lesione è in sede esclusivamente endocervicale. Nelle donne in età fertile e in premenopausa il problema non è in verità molto frequente in quanto la giunzione squamo-colonnare (GSC) risulta visibile in colposcopia nell'85-90% dei casi, anche grazie all'aiuto di adeguate pinze come quella di Kogan. Dopo la menopausa, invece, dato che

la giunzione squamocolonnare risale verso l'interno, la valutazione colposcopica può essere insoddisfacente. In queste pazienti pertanto ed in tutte le pazienti con Pap test anormale, ed in cui non sia visibile la giunzione squamocolonnare, si rende necessaria l'integrazione diagnostica con accurato studio del canale cervicale.

Con il rapido sviluppo degli studi sulla patologia cervico-vaginale in questi ultimi decenni e con l'acquisizione di nuove conoscenze in campo epidemiologico, si è resa necessaria una riorganizzazione delle varie terminologie usate dalle diverse comunità scientifiche internazionali. Nel 1987 fu istituito, al 6° Congresso mondiale della International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) a San Paolo del Brasile, un comitato per la terminologia, con lo scopo di sviluppare una classificazione colposcopica che descrivesse le osservazioni fatte durante l'esame colposcopico, osservando la cervice, la vagina, prima e dopo l'applicazione di acido acetico e della soluzione iodo-iodurata. Al 7° Congresso mondiale di Patologia Cervicale e Colposcopia tenutosi a Roma nel 1990, il comitato per la nomenclatura dell'IFCPC, dopo tre anni di studio, raggiunse un accordo su una classificazione che è stata poi approvata dal comitato esecutivo della IFCPC. Questa classificazione è quella accettata e usata da tutte le comunità scientifiche internazionali (Allegato 2). L'uso di questa terminologia ha permesso a operatori diversi di utilizzare una lingua universale per la reciproca comprensione e quindi per il confronto. La scheda colposcopica con la terminologia approvata dall'IFCPC può essere utilizzata direttamente per refertare l'esame colposcopico e può essere inserita in un software per il personal computer, come ha fatto la SICPCV¹⁹.

Al Convegno internazionale della IFCPC di Barcellona (2002) si sono discusse alcune modifiche rispetto alla terminologia di Roma 1990, che riportiamo nell'Allegato 3²⁰. Riteniamo, comunque, che in questo momento di passaggio da una classificazione all'altra, la cartella colposcopica riportata nell'allegato 4 sia valida e possa supportare sia i vecchi che i nuovi concetti.

Nel refertare l'esame colposcopico si consiglia quindi di utilizzare la terminologia proposta e riconosciuta dalle società scientifiche specifiche, evitando tutte le iniziative personali che potrebbero creare confusione ed errori di interpretazione dei quadri colposcopici. Per ottenere risultati omogenei e confrontabili, è necessario lavorare secondo standard diagnostici e terapeutici tali da consentire l'effettuazione del controllo di qualità e cioè: adozione della stessa terminologia; stessa scheda colposcopica; effettuazione di un

numero minimo di colposcopie per anno; soggiorno in centri di secondo livello; partecipazione a corsi di formazione con "slide seminar". Inoltre è importante che il colposcopista abbia conoscenze di istologia e citologia della cervice normale e anormale, e che possieda una grande familiarità con la terminologia utilizzata dall'istopatologo.

Va ricordato che la colposcopia, normalmente, non deve essere considerata una tecnica di screening ma un importante ausilio per la localizzazione e la delimitazione dei precursori della neoplasia cervicale in donne con esame citologico cervico-vaginale anormale. In presenza quindi di uno striscio anormale, prima di adottare una terapia, è necessario localizzare colposcopicamente il sito da cui provengono le cellule anormali, valutarne l'estensione e quindi ottenere la diagnosi istopatologica sulla base di biopsie mirate eseguite, sotto guida colposcopica. Una biopsia cervicale effettuata senza guida colposcopica, comporta il rischio di una diagnosi istologica falsamente negativa in oltre il 20% dei casi. Il colposcopista dovrà, quando necessario, cercare altre localizzazioni di lesioni non visibili sull'esocervice e cioè a livello vaginale, endocervicale o endometriale. La colposcopia conferisce un'altissima accuratezza diagnostica alla biopsia. La sensibilità dell'esame colposcopico è di circa il 90% e la sua specificità può arrivare all'85%^{21,22,23,24,25}. Per biopsia cervicale si deve intendere unicamente: "biopsia mirata sotto guida colposcopica" così come recitato nel decreto ministeriale del 13 maggio 1997 (cod. 67.19.1). Vi sono molti tipi di pinze per biopsia: nella scelta è importante la lunghezza, meglio tra 20 e 30 cm, ed il tipo di morso.

La profondità di un buon prelievo bioptico dovrebbe comprendere almeno 3-4 mm di chorion ed avere una lunghezza di circa 5-6 mm²³. In alcuni casi può essere necessario eseguire un esame bioptico, a fini diagnostici, impiegando l'ansa diatermica a radiofrequenza. A tale scopo si possono utilizzare piccole anse circolari o rettangolari di 5 mm di larghezza. Per il sondaggio del canale cervicale si può impiegare la stessa ansa diatermica o la curette. È importante, in tutti i casi, l'impiego del brush endocervicale per un accurato sondaggio dell'endocollo. Infine, va comunque ricordato che, sia il brush sia la curette, sono gravati da una discreta percentuale di falsi negativi²⁶. Si possono affiancare agli esami precedentemente descritti in base all'esperienza degli operatori di quel centro, anche l'endocervicoscopia²⁷ o la microcolpo-isteroscopia^{28,29}.

Capitolo IV TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA CERVICALE INTRAEPITELIALE (CIN)

Il trattamento della CIN può essere distruttivo o escissionale, in ogni caso deve essere conservativo, quindi, senza altri validi motivi, non si giustifica l'isterectomia nel trattamento della CIN di qualsiasi grado^{22,30}.

Il trattamento della CIN 2/3 deve essere preferenzialmente di tipo escissionale; solo in casi particolari, per piccole lesioni osservabili completamente sull'esocollo e con GSC interamente visibile, è possibile adottare un trattamento distruttivo.

Il trattamento distruttivo può essere impiegato nel caso di CIN 1 e/o condilomi. Anche in questo caso, la GSC deve essere visibile e non ci deve essere discordanza con l'esame citologico, al contrario, si deve preferire un trattamento escissionale.

Nel caso di diagnosi citologica di CIN 1, considerando l'alta percentuale di remissione spontanea di queste lesioni, in assenza di altre controindicazioni, si può decidere di non trattare e rimandare ad un successivo controllo⁴. In questo caso è importante valutare ciò che esprime la paziente in termini di ansietà.

Come raccomandazione generale non si consiglia la tecnica del "see and treat", quindi, il trattamento deve giungere dopo l'esame citologico, l'esame colposcopico e l'esame istologico.

Può accadere, occasionalmente, che un prelievo biotico, in particolare se eseguito con ansa diatermica, risulti terapeutico.

Obiettivo di un trattamento escissionale è l'asportazione completa della lesione displastica e quindi ottenere un pezzo con "margini in sano". In ogni caso, anche se il cono risulta non in sano, la paziente viene inviata al controllo post trattamento. Se questo risulta negativo, la paziente prosegue il normale follow up. Bisogna comunque distinguere se ad essere interessato è il margine endocervicale o quello esocervicale, essendo, il primo caso, molto più significativo.

Inoltre, parlando di follow up post trattamento, si raccomanda di impiegare tecniche chirurgiche che permettano un buon controllo colposcopico e citologico, ad esempio, l'escissione con ansa diatermica o con laser CO₂ sembrano fornire, in tal senso, maggiori vantaggi rispetto ad una conizzazione a lama fredda, con punti di sutura.

Altro aspetto importante è il regime del trattamento, per cui, sono da raccomandare i trattamenti escissionali in anestesia locale, in regime ambulatoriale o in day surgery²³, con un costo contenuto e con una elevata compliance da parte della paziente, ed, in ogni caso, in strutture adeguate.

Considerando la giovane età delle pazienti da sottoporre a trattamento, una particolare attenzione deve essere posta nel preservare la fertilità e la sessualità. Per lesioni che risultassero all'esame biotico sospette o francamente microinvasive, è importante il successivo esame istologico seriato sul cono.

Nel caso di diagnosi sul cono di Stadio IA1³¹, si deve ritenere la conizzazione come trattamento definitivo.

Nel caso di diagnosi sul cono di Stadio IA2³¹, si deve trattare come una neoplasia francamente invasiva.

Descriviamo brevemente le due metodiche di trattamento: distruttive, escissionali.

Metodi distruttivi

Sono metodi distruttivi: la diatermocoagulazione^{23,32}; la crioterapia²³; la termocoagulazione³³; la laser vaporizzazione²³.

È fondamentale il concetto di differenziare la tradizionale diatermocoagulazione, con la quale l'effetto terapeutico cercato è la distruzione del tessuto con un elevato danno termico e conseguente necrosi termica, dall'impiego della radiofrequenza che consente la distruzione del tessuto attraverso l'effetto principale di vaporizzazione^{30,34}. Questa affermazione è molto importante in quanto la tradizionale diatermocoagulazione, che non è da considerarsi un metodo di elezione, deve essere eseguita comunque sempre sotto guida colposcopica ed alla necessaria profondità, al fine di distruggere localizzazioni di cellule displastiche eventualmente presenti nel fondo delle cripte ghiandolari. È importante che la scelta del metodo distruttivo avvenga nei casi indicati come descritto in queste linee guida.

Metodi escissionali

Il metodo escissionale, chiamato anche frequentemente "conizzazione", viene eseguito con lo scopo di asportare un frammento conico o semisferico di cervice uterina, con fini diagnostici e terapeutici.

Sono considerate tecniche chirurgiche escissionali quelle eseguite con: ansa diatermica o ago a radiofrequenza^{23,34}, con lama fredda³⁵, con laser CO₂²³. Ogni tecnica può essere valida, se rapportata all'esperienza dell'operatore.

Normalmente i trattamenti con ansa diatermia e laser CO₂ vengono eseguiti ambulatorialmente ed in anestesia locale. Il trattamento a lama fredda è più frequentemente eseguito con ricovero e in anestesia generale, anche se è possibile l'impiego di anestesia locale o loco regionale.

Se si esegue l'escissione con laser CO₂ o con ansa diatermica, è importante asportare un frammento di tessuto, con danni termici contenuti.

Il trattamento con ansa diatermica sottintende l'impiego di un particolare tipo di elettrodo attivo idoneo a escindere un frammento di cervice uterina.

La sua origine non è recente, ma possiamo dire che recentemente si è chiarito meglio quali possano essere i suoi corretti impieghi e quali le caratteristiche tecniche delle apparecchiature.

Si è così coniato il termine di Elettrochirurgia a radiofrequenza, in quanto, questa metodica chirurgica si avvale dell'impiego di una corrente elettrica ad alta frequenza, paragonabile a quella delle onde radio. Tale frequenza viene usata non solo con le anse diatermiche ma anche con elettrodi con forme particolari quali aghi, palline di diverso diametro, lame.

Con l'ansa diatermica asportiamo, attraverso un unico passaggio, un frammento di tessuto cervicale; con l'ago possiamo tagliare, con la lama possiamo tagliare e coagulare, con la pallina possiamo vaporizzare aree più o meno ampie di tessuto vulvare, vaginale o cervicale.

Le anse possono avere diverse conformazioni (circolare, rettangolare, quadrata) e diametro (0.5-1.0-1.5-2.0-2.5-3.0 cm). La sezione del filo deve essere sottile: circa 0.2 mm.

Il trattamento deve essere eseguito utilizzando uno speculum con raccordo per la connessione all'aspiratore di fumi. Si effettua l'anestesia locale, con vasocostrittore. Il passaggio dell'ansa sulla cervice uterina consente l'asportazione di un frammento conico, o meglio semisferico, che potrà essere sottoposto ad esame istologico seriato e su cui è possibile leggere adeguatamente i margini, in quanto, il danno termico è irrilevante (300 micron): distingueremo un margine endocervicale, uno esocervicale ed un margine di taglio profondo³⁶.

Successivamente, il cratere cervicale può essere vaporizzato con un elettrodo a pallina, sia per completare l'intervento, sia per fornire una sicura emostasi.

Capitolo V VALUTAZIONE DEL CONO CERVICALE

La storia della diagnosi e della terapia delle lesioni della cervice uterina ha visto notevoli cambiamenti passando da interventi demolitori e mutilanti ad interventi sempre più limitati, eseguiti in regime ambulatoriale, volti all'escissione della lesione.

La "conizzazione" rappresenta l'intervento attualmente più eseguito, al tempo stesso diagnostico e terapeutico, sia per le lesioni squamose sia per quelle ghiandolari, anche se va ricordato che la lesione ghiandolare comporta ancora oggi dei problemi perché troppo poco si sa della sua storia naturale e perché, diversamente

dalla lesione pavimentosa, è spesso caratterizzata dalla multifocalità.

Il termine, impiegato in maniera generica, comprende vari tipi di escissione, in blocco unico o sottoforma di prelievi multipli, eseguiti con varie tecniche.

Su tali reperti, compito del patologo è fornire le seguenti risposte³⁷:

- 1 Tipo di escissione
- 2 Dimensione del prelievo
- 3 Diagnosi di lesione (intraepiteliale; invasiva; ghiandolare; squamosa)
- 4 Sede della lesione
- 5 Estensione lineare della lesione
- 6 Interessamento delle cripte ghiandolari
- 7 Volume tumorale
- 8 Figure di embolizzazione
- 9 Stato dei margini di resezione e distanza dalla lesione
- 10 Altre lesioni associate
- 11 Codifica SNOMED, TNM.

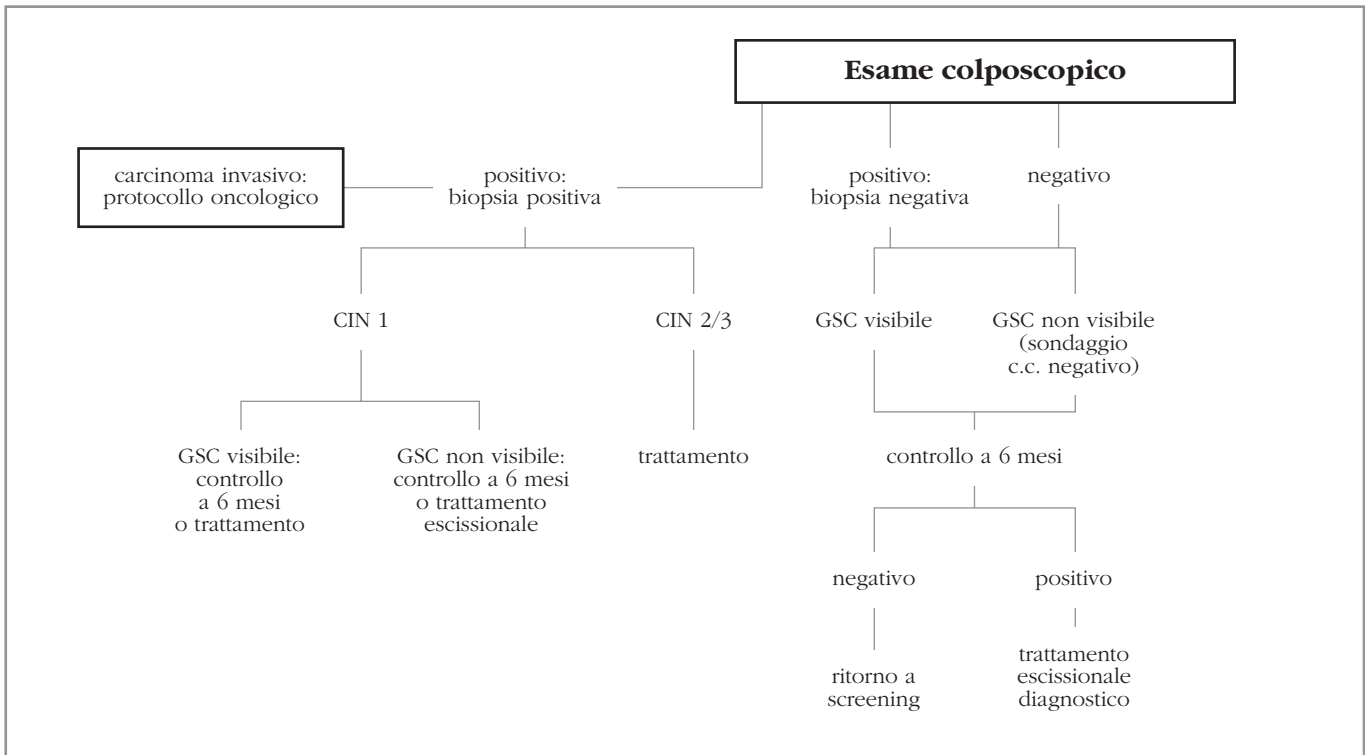
Di questi 11 punti le risposte dalla numero 1 alla numero 8 sono da ritenersi irrinunciabili, mentre le restanti sono opzionali.

Per raggiungere questi obiettivi il patologo deve essere in grado di gestire l'ampia variabilità della forma e delle dimensioni dei prelievi e l'inevitabile presenza degli artefatti termici tessutali^{38,39}; deve seguire dei protocolli nel campionamento e nella fase diagnostica, protocolli derivanti dalle richieste dei ginecologi, e deve impegnarsi a mantenere omogeneità e coerenza nella terminologia, non trascurando mai il colloquio con il ginecologo. In breve, il patologo deve cercare di formulare sempre una diagnosi, evitando di considerare il materiale non idoneo. I prelievi vengono sottoposti ad osservazione (nella maggior parte dei casi irrilevante) e a misurazione: vengono forniti i due assi trasversali corrispondenti alla base del cono (diametri antero-posteriore e latero-laterale) e la lunghezza dall'orifizio uterino esterno (OUE) al margine di resezione endocervicale.

La conizzazione effettuata tradizionalmente con lama fredda rappresenta per il patologo l'optimum perché egli dispone di prelievi di discrete dimensioni, facilmente orientabili, maneggiabili con facilità e senza alterazioni tessutali. A proposito della validità di un metodo rispetto ad un altro sono stati condotti molti studi di comparazione tra le varie tecniche chirurgiche ed elettrochirurgiche e tutti concludono che sono maggiori i vantaggi che portano a preferire le tecniche elettrochirurgiche a fronte dell'unico svantaggio rappresentato dagli effetti termici sui tessuti^{40,41,42,43,44}.

Un altro problema è rappresentato dalla valutazione dell'estensione della lesione displastica e dello stato

Tabella I – Gestione della paziente con diagnosi citologica: ASC-US o ASC-H



dei margini di resezione. Questi parametri sono importanti dal punto di vista prognostico in termini di probabilità di recidiva e di persistenza di lesione. Già sui primi studi effettuati sulle conizzazioni chirurgiche questi parametri erano ritenuti fondamentali^{45,46,47}. Dal controllo della letteratura esistente dagli inizi degli anni '90 ad oggi, risulta che l'interessamento del margine di resezione endocervicale, associato al grado della lesione displastica, rappresenta il fattore maggiormente predittivo di persistenza o di recidiva della lesione; tra gli altri fattori sono presi in considerazione anche l'entità dell'interessamento delle cripte ghiandolari e di più quadranti, l'epoca della diagnosi, l'età della paziente e la sede della giunzione squamocolumnare^{48,49,50,51}. Molti lavori sono stati basati su follow up di pazienti sottoposte a conizzazione per periodi variabili da pochi mesi fino ad un massimo di 30 anni. Le dimensioni del cono non sembrano avere alcun significato nella previsione di persistenza o di recidiva della lesione⁵². La sede endocervicale della lesione displastica anche in presenza di microinvasione stromale ha certamente un significato statisticamente più importante nella previsione di positività del margine di resezione endocervicale e di conseguenza nella previsione di persistenza o di recidiva della lesione^{53,54}. Questo fattore si collega direttamente ad un altro parametro che è l'età della paziente, infatti, in donne non più giovani la naturale tendenza della giunzione squamo-columnare a spostarsi all'interno del canale cervicale determina una maggiore probabilità di localizzazione alta della lesione e

di conseguenza una maggiore possibilità di osservare l'interessamento del margine apicale.

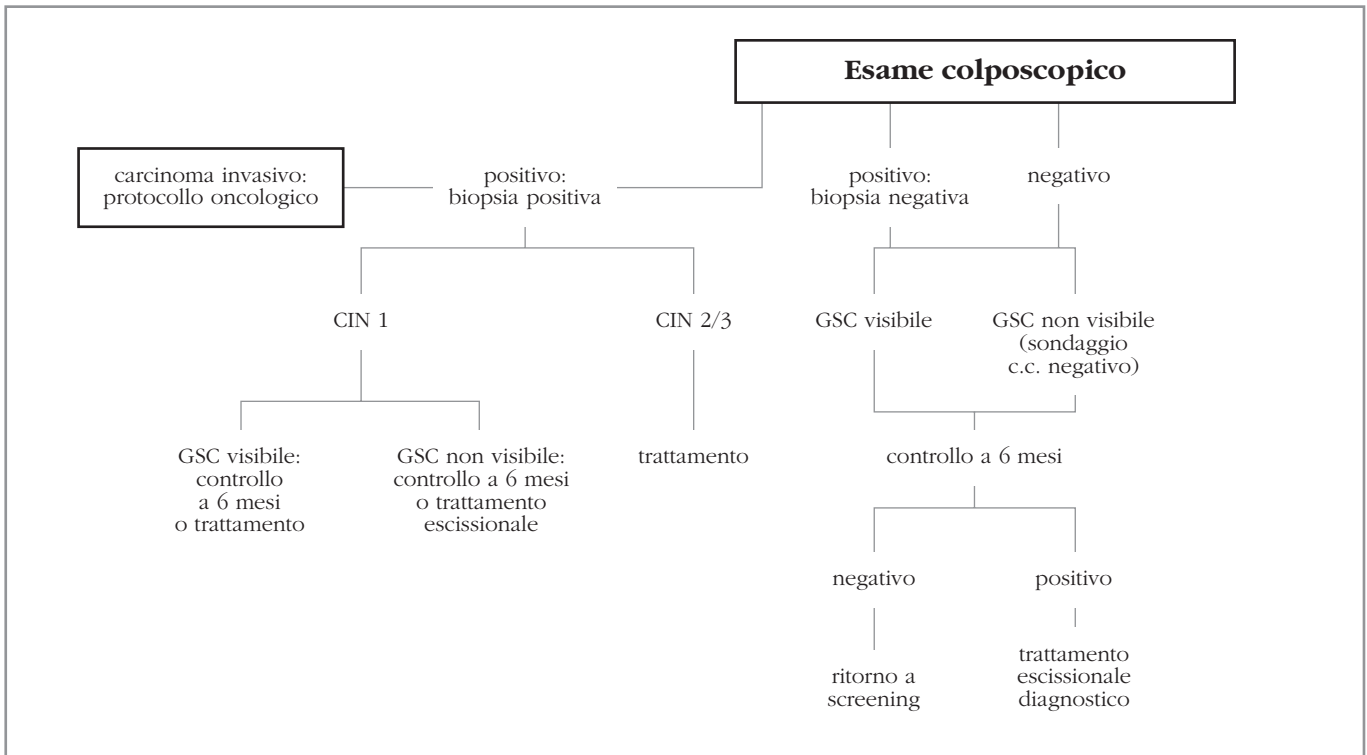
Un discorso analogo non può essere fatto per le lesioni ghiandolari non invasive. Esistono in letteratura dati discordanti: secondo alcuni autori non si dimostra persistenza di lesione residua su isterectomia postconizzazione, secondo altri il margine di resezione endocervicale indenne e il curettage postconizzazione negativo non assicurano la radicalità dell'intervento e non esimono dal considerare l'opportunità di un intervento radicale^{55,56,57}. Una distanza del margine di resezione endocervicale dalla lesione ghiandolare superiore ai 10 mm pare che non dia evidenza di lesione residua su isterectomia post-conizzazione. Non va dimenticato in ogni modo che la lesione ghiandolare può "saltare" zone d'epitelio normale e che cripte ghiandolari, situate più profondamente rispetto all'escissione conforme, possono rappresentare la sede di una lesione che rimane misconosciuta perché non determina desquamazione superficiale.

Capitolo VI GESTIONE DELLA PAZIENTE CON PAP TEST ANORMALE

Gestione della paziente con diagnosi citologica: ASC-US o ASC-H

Le pazienti con diagnosi di ASC-US hanno una previsione di circa il 5÷17% di avere una diagnosi istologi-

Tabella II – Gestione della paziente con diagnosi citologica: SIL di basso grado (L-SIL)



ca di CIN 2, CIN 3^{3,57}. Quelle con ASC-H possono giungere ad una diagnosi istologica di CIN 2, CIN 3 nel 24-94% dei casi. Con la diagnosi di ASC la possibilità di avere una diagnosi istologica di carcinoma è circa dello 0.2%^{59,60}.

Fatte queste premesse, la raccomandazione per queste pazienti è: inviare all'esame colposcopico (Tab. I). Se l'esame colposcopico conduce ad una biopsia mirata con diagnosi di CIN 1, si possono prevedere due percorsi. Il primo è quello in cui la GSC è visibile: in questo caso possiamo rivedere la paziente dopo sei mesi o, in alternativa, in accordo con la paziente, è possibile fare un trattamento.

Se la GSC non è visibile è possibile non trattare la lesione e rinviare ad un controllo a sei mesi: se fosse ancora positiva si consiglia un trattamento escissionale. In questo caso si raccomanda di modulare il procedimento escissionale che deve essere il più possibile conservativo, auspicando, quindi, l'impiego dell'ansa diatermica o del laser CO₂. Se la diagnosi istologica fosse di CIN 2/3 si deve procedere al trattamento. Al contrario se al primo controllo l'esame colposcopico fosse negativo, si raccomanda un attento studio del canale cervicale e della vagina. Se la negatività è confermata si rimanda ad un controllo colposcopico e citologico a sei mesi e se fosse ancora negativo la paziente si rinvia a screening. Nelle donne in postmenopausa con ASC-US, senza controindicazioni, può essere utile un controllo dopo trattamento estrogenico topico. In questi casi l'esame citologico va ese-

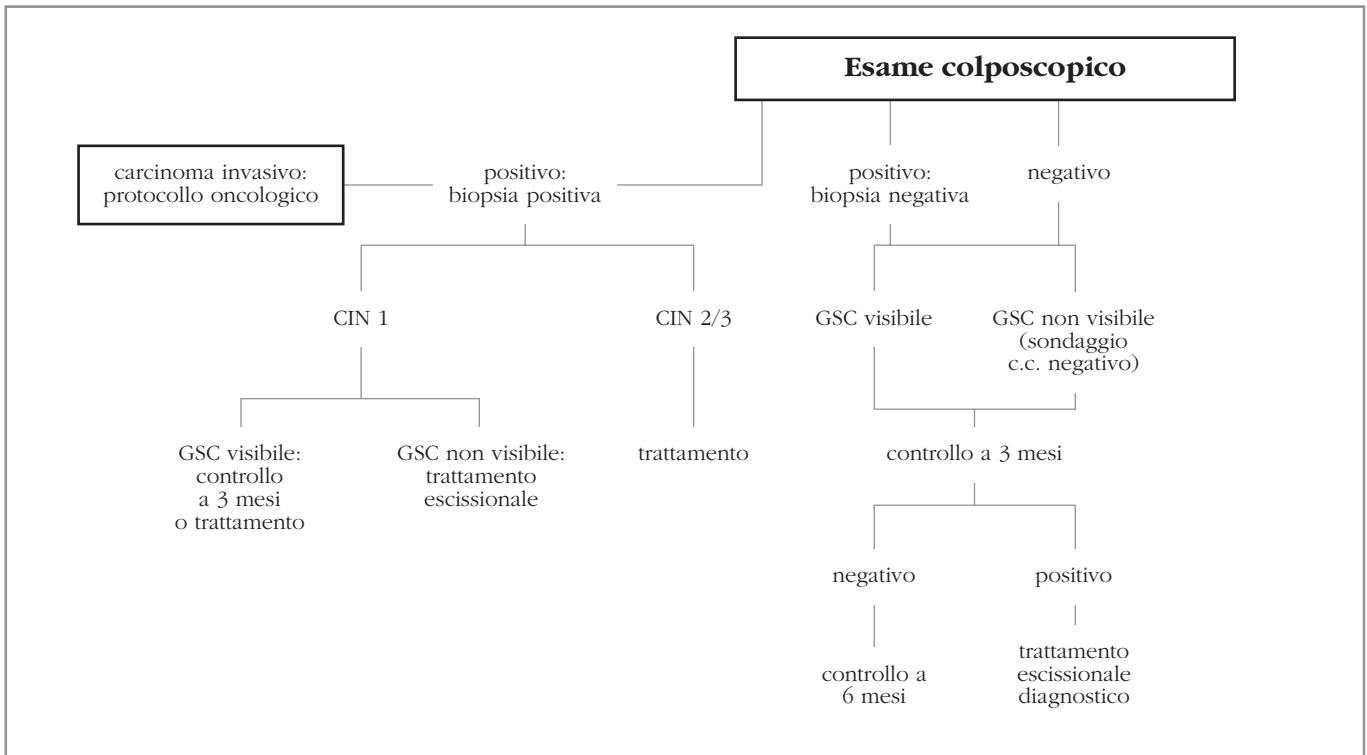
guito dopo una settimana dalla fine del trattamento. Per le pazienti che dopo un primo controllo colposcopico negativo, risultassero dopo sei mesi ancora positive all'esame citologico, in assenza di lesioni vaginali, si consiglia un trattamento escissionale diagnostico. Quest'ultimo evento è ancor più raccomandabile se la GSC non è visibile e se la citologia è ASC-H.

Gestione della paziente con diagnosi citologica: SIL di basso grado (L-SIL)

La diagnosi citologica di L-SIL è correlata, secondo i dati della letteratura, con circa il 15-30% di diagnosi istologica finale di CIN 2-CIN 3^{58,61,62}.

Con questa diagnosi al Pap test, la paziente deve essere inviata ad esame colposcopico⁵⁸ (Tab. II). Se la diagnosi definitiva istologica è di carcinoma invasivo si deve procedere secondo il protocollo oncologico inerente lo stadio di quella neoplasia. Nel caso la diagnosi istologica fosse quella di CIN 2/3 occorre eseguire il trattamento. In caso di CIN 1 alla biopsia, si può attendere e rimandare ad un controllo a sei mesi oppure, in considerazione di quanto discusso con la paziente, si può considerare l'ipotesi del trattamento. Come per l'ASC, anche per il L-SIL se dopo il primo controllo colposcopico non si evidenziasse alcuna lesione, si rimanda ad un controllo colposcopico e citologico a sei mesi e poi, se si conferma la negatività, la paziente ritorna a screening. Al contrario se al secondo controllo fosse positivo l'esame citologico, si procede ad un trattamento escissionale diagnostico.

Tabella III – Gestione della paziente con diagnosi citologica: SIL di alto grado (H-SIL) o carcinoma squamocellulare



Gestione della paziente con diagnosi citologica: SIL di alto grado (H-SIL) o carcinoma squamocellulare

Sicuramente la paziente con SIL di alto grado, o positività citologica per sospetto carcinoma, deve essere inviata ad esame colposcopico⁵⁸ (Tab. III). Se la diagnosi istologica conferma un carcinoma la gestione deve essere quella del protocollo oncologico secondo lo stadio. Invece, se la diagnosi istologica è CIN 2 o CIN 3 si procede al trattamento. In caso di CIN 1 all'istologia, si può rinviare la paziente ad un secondo controllo dopo tre mesi, ma solo se la GSC è visibile. Se, al contrario, non è visibile, in considerazione della iniziale diagnosi citologica di H-SIL, si raccomanda un trattamento escissionale. Infine, se al primo controllo colposcopico nessuna lesione è ritrovata si rimanda ad un secondo controllo colposcopico e citologico a tre mesi. Anche in questo caso viene raccomandato un accurato studio del canale cervicale. Con GSC non visibile, colposcopia negativa, ma Pap test ancora positivo, viene raccomandato un trattamento escissionale diagnostico.

Gestione della paziente con diagnosi citologica: AGC-AIS o adenocarcinoma

La paziente con AGC presenta un rischio di una diagnosi di CIN dal 9 al 54%; di un AIS dallo 0 all'8% e di carcinoma invasivo dall'1 al 9%^{61,63,64,65}.

Per la paziente con questa diagnosi citologica si raccomanda l'esame colposcopico (Tabella IV). Ancor più che per altre categorie, per questa è raccomandato un

accurato esame dell'endocollo.

Un altro aspetto importante è l'età della paziente: in post menopausa si deve porre maggiore attenzione alla patologia endometriale ed alla possibilità di una neoplasia endometriale^{66,67}. Quindi, si deve, in alcuni casi, ricorrere all'isteroscopia, all'endocervicoscopia e/o all'esame ecografico.

Se dopo il primo esame colposcopico non si evidenziano lesioni, si rimanda ad un secondo controllo, colposcopico e citologico, a 6 mesi ed, infine, se anche il terzo controllo fosse negativo, si rimanda la paziente a screening.

Se ad un controllo colposcopico negativo, l'esame citologico endocervicale si conferma positivo, si raccomanda un trattamento escissionale diagnostico.

Se all'esame istologico risulta una diagnosi di carcinoma squamoso o adenocarcinoma, si procede secondo i protocolli oncologici.

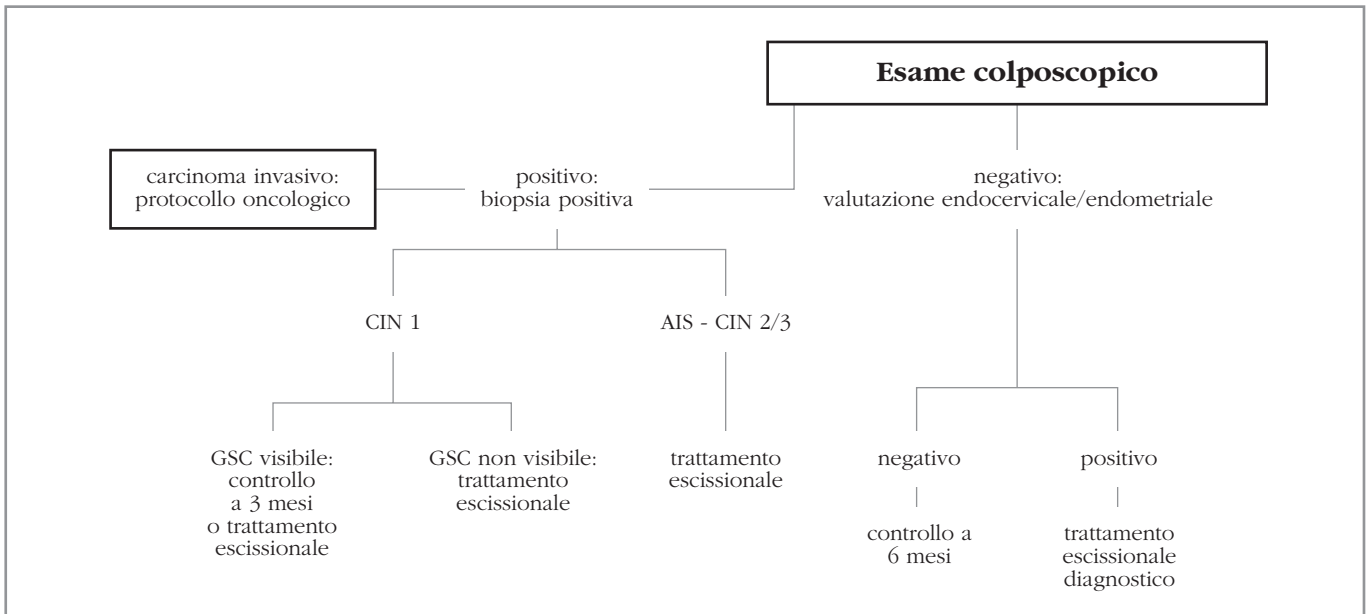
Se la diagnosi istologica è di CIN 2-CIN 3 o AIS si procede con un trattamento escissionale.

Se la diagnosi istologica è di CIN 1, con GSC non visibile, si procede con un trattamento escissionale; se la GSC è visibile, allorché risultassero dopo tre mesi ancora positivi, l'esame citologico e/o istologico, si consiglia un trattamento escissionale diagnostico e/o terapeutico.

Controllo post trattamento

Il controllo post trattamento deve essere inteso come controllo colposcopico e citologico.

Tabella IV – Gestione della paziente con diagnosi citologica: AGC-AIS o adenocarcinoma



A cinque anni dalla prima edizione delle linee guida della nostra Società⁶⁸, riteniamo ancora valida la raccomandazione di eseguire un controllo ogni 6 mesi per 2 anni, dopo il trattamento distruttivo o escissionale. Trascorso questo periodo, normalmente viene consigliato il ritorno a screening e, quindi, ad un controllo citologico ogni 3 anni. Il Centro di riferimento può, comunque, ritenere opportuno un controllo annuale per altri 5 anni, considerando che la paziente trattata per CIN ha, anche dopo il trattamento, un rischio maggiore di sviluppare nuovamente una CIN o un carcinoma invasivo⁶⁹. Sarà cura del Centro di riferimento accertarsi che le pazienti si sottopongano ai controlli. Infine, prima di 3 mesi dal trattamento, è sconsigliato un prelievo citologico perchè risulterebbe falsato dagli esiti del trattamento stesso.

Capitolo VII GESTIONE DELLA PAZIENTE GRAVIDA CON PAP TEST ANORMALE

In questi ultimi anni, l'età media della prima gravidanza si è alzata, essendo compresa tra i 25 ed i 35 anni. Questa condizione ha determinato l'incremento di tutta una patologia della gravidanza fino a pochi anni fa rara e, quindi, poco studiata. La patologia neoplastica, fino ad alcuni decenni fa evento assolutamente raro in gravidanza, è oggi una evenienza clinica che si osserva nello 0.03-1% dei casi con valori fino all'1.3% per la patologia preneoplastica della cervice uterina. Analogamente, la patologia infettiva del tratto genitale inferiore si è arricchita, nel corso degli anni, di una serie di situazioni nuove, di grande interesse per l'oste-

tricia moderna⁷⁰.

Il riscontro della neoplasia intraepiteliale della cervice uterina in gravidanza non è un evento raro; viene, infatti, stimata un'incidenza di 1.3 casi su 1000 gravidanze.

Sulla base di queste stime, tutte le donne in gravidanza in assenza di un esame citologico recente dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione citologica di screening; la gravidanza verrebbe, pertanto, a costituire un momento di sensibilizzazione e di opportunità allo screening per pazienti che per età ed elementi anamnestici sono a rischio.

In presenza di una citologia positiva, l'iter diagnostico è analogo a quello messo in atto al di fuori della gravidanza, e prevede la valutazione colposcopica seguita dalla biopsia mirata.

Le modificazioni che lo stato gravidico determina sulla cervice uterina: eversione della giunzione squamocollare; ipertrofia dell'epitelio ghiandolare; metaplasia squamosa, rendono a volte difficile il giudizio del colposcopista; la frequenza di colposcopia non significativa, in presenza di atipie colpocitologiche per mancata visualizzazione di aree a rischio, si attesta, infatti, attorno a percentuali variabili dall'1 al 13%. Tuttavia, l'esame colposcopico rimane un momento determinante nell'iter diagnostico, ed è segnalata una buona correlazione tra le caratteristiche della lesione colposcopica e la diagnosi istologica. Vi è una certa riluttanza ad eseguire la biopsia cervicale in gravidanza, per timore di sanguinamenti non controllabili in ambito ambulatoriale. I dati della letteratura evidenziano come sia assolutamente ingiustificato tale timore. In una review della letteratura condotta da Hacker⁷¹ su 1.064 casi riferiti in 9 serie, l'incidenza di compli-

cazioni è risultata dello 0.6% a fronte di una accuratezza diagnostica dell'iter colposcopia e biopsia mirata pari al 99.5%.

Una volta definita la diagnosi della lesione intraepiteliale cervicale, indipendentemente dal grado della lesione, il trattamento, sia esso distruttivo o escissionale, viene, generalmente, posticipato a dopo 6-12 settimane dall'espletamento del parto; una condotta di attesa, con controlli seriati citologici e colposcopici è giustificata alla luce del fatto che la gravidanza non modifica in alcun modo la storia naturale della lesione. La lesione displastica diagnosticata in gravidanza può regredire spontaneamente dopo il parto. In una review di 12 studi condotta da Marsh⁷² comprendente 75 pazienti con diagnosi biotipica di carcinoma in situ, la persistenza della lesione è stata osservata nel 79% dei casi sottoposti a biopsia nel puerperio, mentre il restante 21% dei casi ha subito una regressione spontanea.

In casi particolari, con una lesione che risale nel canale cervicale, è comunque possibile eseguire una conizzazione dopo il I trimestre sia a fini diagnostici, per escludere la presenza di una eventuale lesione infiltrante, che terapeutici. L'intervento va eseguito in regime ospedaliero mantenendo la sorveglianza ostetrica per almeno 24-48 ore⁷³.

Vi è uniformità di opinioni in letteratura circa l'opportunità di un trattamento di attesa nel carcinoma in situ durante la gravidanza; la condotta clinica prevede periodiche rivalutazioni nel corso della gestazione e trattamento definitivo solo dopo il parto, effettuato a termine e per via vaginale. La validità terapeutica della conizzazione in gravidanza sembra essere inferiore a quella normalmente descritta al di fuori della gravidanza. Hacker⁷¹, in una review di 7 casistiche consistenti in 376 casi totali di conizzazione per CIS in gravidanza, ha segnalato una persistenza di CIS su coni od isterectomie dopo il parto nel 43.4% dei casi. La valutazione in puerperio quindi, sia che la paziente sia stata conizzata sia che il comportamento sia stato di attesa per l'epoca di gravidanza, è fondamentale per le scelte terapeutiche definitive.

I dati riferiti in letteratura sul trattamento del carcinoma cervicale microinvasivo non sono pienamente indicativi, in quanto i vari autori riferiscono esperienze su definizioni di microinvasione assolutamente diverse. In particolare la definizione non è uniforme, riferendosi a casistiche antecedenti l'attuale definizione FIGO di stadio IA, perché non va considerata la infiltrazione minima stromale e l'esclusione o meno di casi con invasione degli spazi capillaro-simili⁷⁴.

Le attuali definizioni di microcarcinoma secondo la Società di Ginecologia Oncologica e la FIGO richiedono la conizzazione; pertanto, l'atteggiamento da

proporre è la conizzazione dopo il primo trimestre di gravidanza con l'obiettivo di definire la diagnosi ed escludere la presenza di una lesione invasiva. La gravidanza verrà portata avanti sino ad epoca di presunta maturità fetale; seguirà l'induzione del travaglio di parto ed il parto vaginale, non essendoci l'indicazione all'espletamento del parto per via cesarea. In puerperio si deve procedere alla rivalutazione della paziente per la definizione del trattamento. Rinviare la valutazione dell'eventuale trattamento definitivo dopo il parto implica comunque un'adeguata informazione alla paziente, con un consenso tanto più informato sui rischi quanto più precoce è il momento della gravidanza in cui viene posta diagnosi.

Il trattamento del carcinoma invasivo dipende da una molteplicità di fattori che ne condizionano le scelte. Tra questi, i principali sono ovviamente lo stadio di diffusione della malattia e l'età gestazionale, i convinimenti etici della coppia e dei terapisti.

Come riportato in letteratura, possiamo affermare che l'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica e conservazione delle ovaie non trova significativi aumenti di rischio di complicazioni quando eseguita nel primo trimestre di gravidanza, rispetto all'intervento su paziente non gravida. L'edema gestazionale e i più pronunciati piani di clivaggio possono addirittura facilitare la dissezione.

Pertanto, il trattamento di scelta nel cervicocarcinoma in gravidanza è quello chirurgico così come al di fuori della gravidanza. La radioterapia non è mai un'alternativa al trattamento del cervicocarcinoma in gravidanza negli stadi iniziali. La chirurgia, infatti, è più prontamente risolutiva, gravata da una minore incidenza di complicazioni e offre un'alta percentuale di successi^{75,76}.

Se la diagnosi di cervico carcinoma avviene dopo la 28a settimana, la letteratura è concorde nel suggerire una condotta di attesa sino all'epoca di maturità fetale. L'isterectomia radicale è preceduta dal taglio cesareo con tecnica classica. Ovviamente tali casi vanno concentrati in strutture che, oltre ad uno standard ottimale di oncologia ginecologica, possano offrire anche un qualificato livello di assistenza e rianimazione neonatale.

L'isterectomia radicale con linfadenectomia pelvica dopo parto cesareo o in primo puerperio espone al rischio di maggiori sanguinamenti^{76,77}, rispetto a quando eseguita in pazienti non gravide o nel primo trimestre. Ma, oltre tale complicazione, non sono segnalate difficoltà tecniche o morbilità aggiuntive.

Problemi decisionali importanti nel consigliare una condotta di attesa o di trattamento immediato nascono nel periodo gestazionale compreso tra le 24 e le 28 settimane gestazionali.

Come abbiamo già detto, il caso va studiato in partico-

lare non solo sulle caratteristiche della neoplasia (istotipo, grado istologico, tipo di crescita, stadio, linfoangiotropismo...) ma anche in rapporto al tipo di paziente e di coppia (nullipara o pluripara, atteggiamento psicologico, ecc.). Ovviamente un limite accettabile è quello di poter raggiungere le 32 settimane gestazionali in un tempo non superiore alle 6 settimane, ma comunque è difficile porre aprioristicamente dei limiti rigorosi.

Capitolo VIII GESTIONE DELLA PAZIENTE HIV POSITIVA CON PAP TEST ANORMALE

Mentre l'HIV continua a diffondersi in tutte le regioni del mondo, un numero sempre maggiore di donne infette è in grado di vivere più a lungo e meglio, grazie alle nuove terapie antiretrovirali e ai trattamenti delle infezioni opportunistiche.

L'infezione da HIV e la relativa immunodepressione sono associate ad una maggior persistenza e ad una minore risoluzione spontanea della infezione da HPV^{78,79}. Proprio questa persistenza potrebbe spiegare l'aumentato rischio di SIL nelle donne HIV infette⁸⁰.

La prevalenza dell'infezione da HPV è aumentata di almeno 2 volte rispetto alle donne non infette, con il più frequente riscontro di ceppi virali ad alto rischio, di infezioni multiple, di tipi virali rari o nuovi⁷⁹.

In letteratura viene riportata: una prevalenza di SIL dal 20 al 60% (vs 3-10% nelle donne HIV negative); una incidenza di H-SIL fino a 4659/100.000/anno; una minore regressione spontanea (27-31%), con persistenza fino al 46% e progressione dal 8 al 38% delle lesioni^{81,82,83}. È segnalato fino al 13% di interessamento plurisetoriale del basso tratto genitale⁸³.

Questi parametri si sono dimostrati correlati alla gravità della malattia da HIV, come indicato dai livelli di linfociti T CD4, viremia, stadio clinico.

Nel 1993 il cervicocarcinoma è stato incluso nel sistema di classificazione dei CDC come patologia che definisce lo stato di AIDS, tuttavia le evidenze di una sua aumentata incidenza come conseguenza della epidemia da HIV non sono univoche (RR 1 ÷ 15.5)^{84, 85, 86, 87,88}. Il cervicocarcinoma nelle donne HIV infette si presenta mediamente ad una età più giovane, circa 10 anni prima; ad uno stadio clinico più avanzato e con una prognosi peggiore per più frequenti recidive dopo le usuali terapie.

La mancanza di un chiaro aumento dell'incidenza del carcinoma cervicale nelle pazienti HIV infette può dipendere dall'alta incidenza e mortalità per le altre patologie AIDS-correlate. Il miglioramento dell'aspet-

tativa di vita, legato alla diffusione delle nuove terapie antiretrovirali di combinazione altamente attive (HAART), potrebbe portare in futuro ad un aumento significativo di tale patologia.

Attualmente non esistono dati univoci sul possibile effetto dell'HAART sulla patologia cervicale, in conseguenza del recupero immunitario da questa prodotto: alcuni autori hanno riportato una minore progressione ed una maggiore regressione nelle donne che assumono tale terapia, al contrario di altri che non hanno osservato alcun effetto sulla patologia HPV-correlata^{89,90,91}.

Tale discrepanza può essere dovuta alla persistenza di HIV nelle mucose genitali (compartimentalizzazione) con conseguente deficit dell'immunità locale anche in donne "responder" alla terapia antiretrovirale (20%)⁹². Sulla base dei precedenti dati tutti gli autori concordano sulla necessità di un monitoraggio più frequente del tratto genitale inferiore nelle donne HIV positive, ma sulla strategia ottimale di screening non vi è ancora consenso unanime⁹².

Poiché la sensibilità e specificità della citologia cervicale sono sovrapponibili a quelle riscontrabili nella popolazione generale, i CDC di Atlanta hanno raccomandato per lo screening un Pap test annuale dopo 2 citologie semestrali negative. Si deve però considerare che l'alta prevalenza di patologia cervicale in presenza di infezione da HIV comporta un basso valore predittivo negativo del Pap test con un numero significativo di SIL che possono sfuggire alla diagnosi.

Per questo motivo, altri autori suggeriscono di eseguire Pap test semestrali e molti altri concordano sull'uso estensivo della colposcopia dell'intero basso tratto genitale già al primo livello dello screening^{93,94,95,96,97}.

L'esame colposcopico ed eventualmente bioptico è comunque mandatario in ogni caso di citologia anormale, anche per anomalie di lieve entità.

Nonostante sia un grosso problema clinico l'alta percentuale di recidive dopo terapia adeguata (fino ad oltre il 60% dei casi nelle donne fortemente immunocompromesse), l'unica limitazione al trattamento delle CIN, quando indicato, è rappresentata da una bassa aspettativa di vita (AIDS terminale)⁹³.

Il tasso di recidive non sembra dipendere dalla modalità terapeutica utilizzata, tranne che per la crioterapia che ha dimostrato una minore efficacia.

Ciò significa che molte pazienti possono essere sottoposte a più interventi ablativi o escissionali e che, in casi selezionati, l'isterectomia può diventare la soluzione "definitiva" quando ulteriori resezioni non siano più tecnicamente possibili.

Il management di queste pazienti deve in definitiva essere modulato sulla situazione immunitaria, sulla

viremia, sulle condizioni cliniche generali, sulla terapia antiretrovirale assunta dalla paziente e, non ultimo, sulla sua compliance al follow up.

In attesa di dati definitivi sembra corretto suggerire:

- controlli cito-colposcopici annuali nelle donne HIV infette immunocompetenti, e semestrali, in quelle immunodepresse.
- per CIN 1: nelle donne immunodepresse, trattamento delle lesioni estese o persistenti nel tempo; nelle donne immunocompetenti e disposte al follow up, l'osservazione può essere proposta per piccole lesioni.
- per CIN 2-3: trattamento preferibilmente escissionale, come nelle donne HIV negative.
- follow up dopo terapia: esame citologico e colposcopico semestrale.

Capitolo IX ESAME COLPOSCOPICO, TRATTAMENTO E CONSENSO INFORMATO: ASPETTI MEDICO-LEGALI

Attualmente la dottrina ha identificato la liceità dell'atto medico nel consenso informato, che ha determinato non solo una modifica nel tempo del codice di deontologia medica, ma soprattutto ha portato ad un mutamento del rapporto medico-paziente, che se da un lato ha ottenuto un rapporto paritetico cliente - curante, dall'altro ha prodotto una sorta di burocratizzazione della medicina con sottoscrizione di numerosi moduli, di per sé non sufficienti alla dimostrazione dell'ottenimento del consenso informato⁹⁹.

È perciò ormai punto di riferimento, da tutti accettato, il principio costituzionalistico del consenso, quale limite soggettivo della liceità all'atto medico, nella salvaguardia della vita e della salute del paziente.

Limite soggettivo in quanto l'atto può divenire illecito quando superi i limiti oggettivi della salvaguardia della vita, della salute e della dignità umana

Storicamente Benjamin Rush ha propugnato l'informazione non ai fini dell'ottenimento di un consenso, ma solo per ottenere una migliore adesione da parte del paziente alle prescrizioni.

Thomas Percival sostenne invece per primo il diritto del paziente all'informazione anche se raccomandava l'inganno caritatevole per la salvaguardia della salute del malato.

Su queste basi nacque il primo codice di Deontologia Medica dell'A.M.A., che si è andato modificando nel tempo fino ad arrivare al concetto contemporaneo di "informed consent"⁹⁹.

Santosuosso scrive autorevolmente "informazione e

comunicazione richiedono impegno, fatica, coinvolgimento emotivo; la non informazione, forse, solo in apparenza, rende più facile la relazione in quanto è spesso limitata a poche spiegazioni sul trattamento e la distanza emotiva dal malato è più facile da gestire".

Un consenso lecito, infatti, non può che essere informato.

Il contenuto, la completezza e le modalità di informazione sono stati oggetto di numerosi scritti.

Sono stati identificati numerosi modelli del rapporto medico-paziente che possono essere così sintetizzati:

- paternalistico, teso ad assicurare al paziente le prestazioni che meglio garantiscano la sua salute ed il suo benessere;
- informativo, teso a fornire tutte le informazioni indispensabili lasciando il paziente libero di scegliere le prestazioni;
- interpretativo, teso ad individuare i valori di riferimento del paziente ed aiutarlo a scegliere gli interventi in armonia;
- deliberativo, nel quale i valori non sono precostituiti e fissi, ma aperti allo sviluppo ed alla revisione attraverso la discussione.

È evidente che il modello di ispirazione, conformemente agli scritti del Comitato Nazionale per la Bioetica è quello interpretativo, in quanto il medico deve aiutare la propria paziente a crescere nella propria autodeterminazione.

L'obbligo della informazione deriva dal Codice di deontologia medica FNOMCeO, 3 ottobre 1998, al TITOLO III: Rapporti con il cittadino - Capo IV Informazione e consenso si legge all'art. 30 - Informazione al cittadino: "Il medico deve fornire al paziente la più idonea informazione sulla diagnosi, sulla prognosi, sulle prospettive e le eventuali alternative diagnostico-terapeutiche e sulle prevedibili conseguenze delle scelte operate; il medico nell'informarlo dovrà tenere conto delle sue capacità di comprensione, al fine di promuoverne la massima adesione alle proposte diagnostico-terapeutiche. Ogni ulteriore richiesta di informazione da parte del paziente deve essere soddisfatta.

Il medico deve, altresì, soddisfare le richieste di informazione del cittadino in tema di prevenzione. Le informazioni riguardanti prognosi gravi o infauste o tali da poter procurare preoccupazione e sofferenza alla persona, devono essere fornite con prudenza, usando terminologie non traumatizzanti e senza escludere elementi di speranza. La documentata volontà della persona assistita di non essere informata o di delegare ad altro soggetto l'informazione deve essere rispettata".

L'informazione non è diretta solo a colmare la differen-

za di conoscenze tecniche tra medico e paziente e non deve essere soltanto una trasmissione di dati e notizie, essa deve permettere al paziente di esercitare correttamente i suoi diritti e quindi di formarsi una volontà che sia effettivamente tale ponendo il paziente nelle condizioni di scegliere.

L'informazione deve essere attenta, compiuta e personalizzata ed è prodromica alla prestazione di un consenso valido.

Il soggetto attivo della informazione è lo specialista, cui il paziente si rivolge, nell'ambito del rapporto fiduciario insito nella scelta del professionista da parte del cliente.

Nel colloquio il medico dovrà accertare l'effettiva volontà del paziente ad essere informato e fino a quale livello, in quanto il sanitario non dovrà imporre una informazione non richiesta addentrandosi in particolari eccessivi, che possono allarmare od impaurire la paziente.

L'informazione di norma dovrà vertere sui seguenti argomenti:

- stato di salute;
- diagnosi;
- prognosi spontanea;
- natura e rischio degli accertamenti diagnostici necessari;
- terapia farmacologica e/o chirurgica;
- metodica chirurgica ed anestesilogica;
- percentuale di successo dei vari tipi di terapia;
- rischi ed effetti collaterali;
- tempi di degenza;
- decorso postoperatorio;
- sui riflessi che gli esiti residuati potranno avere sulla vita futura.

L'operatore deve dare notizia delle complicanze e degli effetti collaterali non solo altamente probabili, ma anche di quelli che si verificano con probabilità inferiore.

In caso di informazione incompleta potrà verificarsi un vizio di consenso civilmente rilevante (Cassazione 25/11/1994, n. 10014). Quando il medico abbia agito senza richiedere il consenso del paziente, senza informarlo adeguatamente o contro la sua volontà (in altre parole abbia violato la regola del consenso informato) egli risponde dei danni conseguenti al trattamento, a prescindere dalla sussistenza di una colpa professionale (anche se abbia eseguito la sua prestazione in modo corretto).

Il principio del consenso è richiamato in numerose norme a partire dalla Legge 23 dicembre 1978 n. 833 istitutiva del Servizio Sanitario Nazionale (Art. 33: *Gli accertamenti ed i trattamenti sanitari sono di norma volontari. ...omissis*).

Infine di grande rilevanza, in quanto viene a concludere il dibattito fin ad ora svolto, la legge 28 marzo 2001, n. 145: Ratifica ed esecuzione della Convenzione del Consiglio d'Europa per la protezione dei diritti dell'uomo e della dignità dell'essere umano riguardo all'applicazione della biologia e della medicina.

In questa si afferma infatti all'art. 5: "Un intervento nel campo della salute non può essere effettuato se non dopo che la persona interessata abbia dato consenso libero e informato. Questa persona riceve innanzitutto una informazione adeguata sullo scopo e sulla natura dell'intervento e sulle sue conseguenze e suoi rischi. La persona interessata può, in qualsiasi momento, liberamente ritirare il proprio consenso".

All'art. 6 la stessa legge prevede le disposizioni relative al minore: "Sotto riserva degli articoli 17 e 20, un intervento non può essere effettuato su una persona che non ha capacità di dare consenso, se non per diretto beneficio della stessa. Quando, secondo legge, un minore non ha la capacità di dare consenso a un intervento, questo non può essere effettuato senza l'autorizzazione del suo rappresentante, di un'autorità o di una persona o di un organo designato dalla legge. Il parere di un minore è preso in considerazione come un fattore sempre più determinante, in funzione della sua età e del suo grado di maturità. ... omissis ...".

Relativamente al consenso si deve inoltre ricordare che questo può essere prestato dalla persona inabilitata, ma non dalla persona interdetta per la quale è prevista la figura di un tutore.

Il consenso, espresso in forma scritta (Allegato 5) nei casi previsti dalla legge e nei casi in cui per la particolarità delle prestazioni diagnostiche e/o terapeutiche o per le possibili conseguenze delle stesse sulla integrità fisica si renda opportuna una manifestazione inequivoca della volontà della persona, è integrativo e non sostitutivo del processo informativo di cui all'art. 30.

Il procedimento diagnostico e/o il trattamento terapeutico che possano comportare grave rischio per l'incolumità della persona, devono essere intrapresi solo in caso di estrema necessità e previa informazione sulle possibili conseguenze, cui deve far seguito una opportuna documentazione del consenso.

In ogni caso, in presenza di documentato rifiuto di persona capace di intendere e di volere, il medico deve desistere dai conseguenti atti diagnostici e/o curativi, non essendo consentito alcun trattamento medico contro la volontà della persona, ove non ricorrano le condizioni di cui al successivo art. 34".

Si può quindi conclusivamente affermare che la paziente debba essere adeguatamente informata dal medico esaminatore in colposcopia delle modalità, delle caratteristiche e delle finalità dell'esame colpo-

scopico e degli eventuali prelievi bioptici, con particolare riguardo ai tempi ed ai disagi (Allegato 5).

La paziente deve inoltre essere adeguatamente informata nell'ipotesi di un sovratrattamento di lesioni che si riveleranno poi di basso grado come anche di sotto-trattamento di lesioni eventualmente di alto grado.

La paziente deve infine esprimere il consenso scritto all'esecuzione della biopsia ed all'esecuzione dell'intervento terapeutico secondo la modulistica in uso nei diversi centri (Allegato 5).

Anche se la informazione è fornita oralmente, potranno essere adottate delle integrazioni scritte mediante moduli preordinati, che dovranno essere sottoscritti dalla paziente e forniti in copia alla stessa.

Il consenso espresso per scritto è solo l'ultimo atto della informazione, esso non deve però portare alla burocratizzazione del consenso, degradato ad una pura formalità, intesa come liberatoria da parte del medico, ma in realtà non tale a fronte di eventuali responsabilità scaturite da un successivo errore professionale.

Il rifiuto, ossia la negazione del consenso, non è un semplice dissenso. Il rifiuto dovrà pertanto scaturire solo dopo una completa informazione.

Il rifiuto dovrà sempre essere documentato per scritto e dovrà risultare la consapevolezza dei rischi connessi alla mancata esecuzione della indagine diagnostica o della terapia.

Capitolo X CONTROLLO DI QUALITÀ ED ACCREDITAMENTO IN COLPOSCOPIA

La colposcopia è un'indagine diagnostica per le neoplasie intraepiteliali e invasive della cervice uterina ed è soggettiva, richiede quindi abilità e competenza, affinché le sue potenzialità possano essere realizzate. Per una diagnosi colposcopica ed un successivo trattamento, adeguati, sono necessari non solo una corretta formazione, ma anche la possibilità di attingere casi da un sufficiente bacino d'utenza, cioè lavorare o confrontarsi in un ambiente clinico che preveda una casistica di casi sospetti e positivi per mantenere adeguata e accrescere, l'esperienza del colposcopista. È necessario inoltre adottare una classificazione uniforme (Allegato 2 e 3).

La formazione deve avere una componente teorica ed una pratica¹⁰⁰, da eseguire sotto guida di un supervisore, e deve comprendere nozioni sulla fisiologia e patologia cervicale, vaginale e vulvare e sui relativi quadri colposcopici, sull'esecuzione di una corretta biopsia e di un corretto trattamento.

Il colposcopista preparato deve anche saper documentare i quadri colposcopici evidenziati: nella accurata registrazione dei reperti colposcopici devono essere incluse:

- la visualizzazione o meno della giunzione squamo-colonnare;
- la presenza o meno di una lesione visibile;
- il giudizio colposcopico finale e le eventuali indicazioni al trattamento.

Il colposcopista inoltre deve saper comunicare con la donna e partecipare ad esperienze di audit, almeno con il clinico ed il patologo.

L'esame di II livello, cioè la colposcopia, deve, secondo l'NHSCSP¹⁰¹, mantenere i seguenti standard:

- 1) Tutti i casi con due o più colpocitologie con lesioni ASCUS / AGUS, L-SIL e con un'area di trasformazione anormale dovrebbero avere un esame istologico su campione bioptico (salvo non partecipino a studi clinici controllati).
- 2) Le pazienti inviate alla colposcopia per strisci inadeguati persistenti o in assenza di aree di trasformazione anormale possono non aver bisogno di una biopsia dopo colposcopia.
- 3) Più del 90% delle biopsie dovrebbe essere adeguato ad una lettura istologica accurata. L'adeguatezza delle biopsie dovrebbe essere sottoposta a verifica.
- 4) Tutti i casi di H-SIL dovrebbero avere un esame istologico su campione bioptico guidato dalla colposcopia (la gravidanza non può costituire un'eccezione).
- 5) La percentuale di CIN all'esame istologico deve essere pari o maggiore all'85%.
- 6) L'accuratezza nel predire una lesione di alto grado dovrebbe essere almeno del 70%.
- 7) Il tempo d'attesa della colposcopia in donne con Pap test di lesione di alto grado non deve superare le 4 settimane, e non deve superare le 8 settimane per tutti gli altri invii in colposcopia.

Per ciò che riguarda il trattamento, gli standard dell'NHSCSP inglese riguardano i seguenti parametri:

1. Gestione di almeno 100 nuovi casi / anno. Se responsabile di formazione: supervisione diretta di almeno di 50 casi / anno.
2. Trattamenti ambulatoriali $\geq 80\%$.
3. Controlli colpocitologici negativi dopo 6 mesi $\geq 90\%$.
4. Percentuale di fallimenti del trattamento istologicamente comprovati $\leq 5\%$.
5. Casi di tumore invasivo dopo trattamento per displasia grave / ca in situ $\leq 3 \times 1000$.
6. Durata del trattamento < 10 minuti $\geq 85\%$.
7. Emorragia primaria $\leq 5\%$.
8. Discomfort rilevante $\leq 5\%$.

9. Riammissioni per emorragia $\leq 2\%$.

10. Stenosi cervicali $\leq 2\%$.

È anche da valutare il numero di colposcopisti per ogni centro di colposcopia, che non deve superare i cinque - sei, pena la perdita di un'omogeneità diagnostica che nasce dal confronto.

Il tempo medio per un esame colposcopico di II livello, globalmente comprensivo di anamnesi, consenso informato, e delle opportune procedure biottiche, può essere valutato intorno ai 15-20 minuti per donna; su questo dato si devono basare i carichi di lavoro.

La SICPCV ha studiato la possibilità di fornire a tutti i suoi iscritti una procedura per l'Accreditamento professionale per gli operatori in colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore e a tale proposito ha elaborato un manuale specifico¹⁰⁰.

Questa iniziativa è diventata particolarmente importante in questo momento nel quale la Società e tutti i soci vivono il periodo "post-attuazione delle Linee Guida" e in molte Regioni d'Italia vengono largamente praticati i programmi di screening organizzati per il cervicocarcinoma.

Infatti il primo passo per innalzare il livello qualitativo di una qualunque prestazione diagnostica o terapeutica è stabilire dei percorsi e delle procedure specifiche per ogni tipo di situazione patologica, poi seguono le procedure di "Controllo di qualità" che sovente nell'ambito colposcopico sono interne alla procedura stessa (rapporto fra diagnosi colposcopica - citologica

- istologica) ma infine bisogna trovare un momento di confronto e di verifica della propria preparazione e della propria cultura specifica. Questa verifica, del tutto volontaria e spontanea, trova nell'Accreditamento professionale la sua naturale esplicazione. La necessità di ripetere periodicamente questa esperienza servirà sicuramente da stimolo all'aggiornamento e al mantenimento di elevati livelli qualitativi nell'attività colposcopica.

Il significato dell'Accreditamento professionale in colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore non sta solo nel fatto di potersi distinguere, in maniera positiva, rispetto ad altri operatori che non hanno fatto questa scelta, ma consente di ottenere una certificazione di raggiungimento degli standard qualitativi definiti dalle Linee Guida della Società, certificazione che attualmente ha solo una valenza qualitativa ma in un prossimo non lontano futuro potrà costituire la base ed il substrato su cui organizzare la propria attività lavorativa, sia in ambito privatistico, sia nel pubblico.

La SICPCV si è fortemente impegnata nella definizione di un percorso per offrire al colposcopista che lo desidera la possibilità di ottenere l'accreditamento professionale. A tal fine ha definito¹⁰⁰ le modalità per conseguirlo. Il percorso prevede una prova d'esame mediante test e la verifica dell'attività svolta attraverso indicatori valutati con l'impiego del software "SICPCV Quality"¹⁹ o programma equivalente.

ADEGUATEZZA DEL PREPARATO

- Soddisfacente per la valutazione (*segnalare la presenza/assenza di cellule cilindriche endocervicali / di componenti della zona di trasformazione*)
- Insoddisfacente per la valutazione (*specificare la ragione*)
- Rifiutato e non sottoposto a colorazione (*specificare la ragione*)
- Insoddisfacente per la valutazione di anomalità delle cellule epiteliali a causa di... (*specificare la ragione*)

CLASSIFICAZIONE GENERALE

- Negativo per lesioni intraepiteliali o maligne
- Anormalità delle cellule epiteliali
- Altro

DIAGNOSI DESCRITTIVA

NEGATIVO PER LESIONI INTRAEPITELIALI O MALIGNI

Organismi

- *Trichomonas vaginalis*
- Microrganismi fungini morfologicamente suggestivi di specie di *Candida*
- Presenza di flora suggestiva di "*vaginosi batterica*"
- Batteri compatibili con *Actinomiceti*
- Modificazioni cellulari compatibili con *Herpes simplex virus*

Modificazioni non neoplastiche

- Modificazioni cellulari reattive associate a:
- Infiammazione (compresa la riparazione tipica)
- Radiazioni
- Dispositivi intrauterini (IUD)
- Presenza di cellule ghiandolari dopo isterectomia totale
- Atrofia

ANORMALITÀ DELLE CELLULE EPITELIALI

Cellule squamose

- Cellule squamose atipiche (**ASC**) di incerto significato (**ASC-US**) non si può escludere l'**H-SIL (ASC-H)**
- Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (**L-SIL**) includenti: HPV/displasia lieve/CIN 1
- Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (**H-SIL**) includenti: displasia moderata e grave /CIN 2 e CIN 3/CIS
- Carcinoma squamocellulare

Cellule ghiandolari

- Cellule ghiandolari atipiche (**AGC**) (specificare se endocervicali, endometriali o non specificabili)
- Cellule ghiandolari atipiche suggestive di neoplasia (specificare se endocervicali, endometriali o non specificabili)
- Adenocarcinoma endocervicale in situ (**AIS**)
- Adenocarcinoma

Altro

- Cellule endometriali in donne \geq 40 anni di età

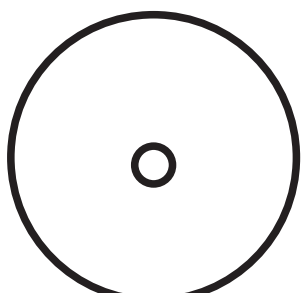
Allegato 2 - Classificazione Coloscopica Internazionale IFCPC 1990

A) REPERTI COLPOSCOPICI NORMALI <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio pavimentoso originario • Epitelio cilindrico • Zona di trasformazione normale
B) REPERTI COLPOSCOPICI ANORMALI <ol style="list-style-type: none"> 1. Entro la zona di trasformazione <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio aceto-bianco*: <ul style="list-style-type: none"> - piatto - micropapillare o microconvoluto • Puntato* • Mosaico* • Leucoplachia* • Area iodonegativa • Vasi atipici 2. Fuori dalla zona di trasformazione (esocervice, vagina) <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio aceto-bianco*: <ul style="list-style-type: none"> - piatto - micropapillare o microconvoluto • Puntato* • Mosaico* • Leucoplachia* • Area iodonegativa • Vasi atipici
C) SOSPETTO CARCINOMA INVASIVO
D) COLPOSCOPIA INSODDISFACENTE <ul style="list-style-type: none"> • Giunzione squamo-colonnare non visualizzata • Infiammazione grave o atrofia grave • Cervice non visibile
E) MISCELLANEA <ul style="list-style-type: none"> • Micropapille non acetoreattive • Condiloma esofitico • Infiammazione • Atrofia • Ulcerazione • Altri
<p>* Specificare il grado:</p> <p>Grado 1 (modificazioni minori): epitelio aceto-bianco sottile, mosaico regolare, puntato regolare, leucoplachia sottile.</p> <p>Grado 2 (modificazioni maggiori): epitelio aceto-bianco ispessito, mosaico regolare, puntato irregolare, leucoplachia spessa, vasi atipici.</p>

Allegato 3. - Classificazione Coloscopica Internazionale IFCPC 2002²⁰

I REPERTI COLPOSCOPICI NORMALI <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio pavimentoso originario • Epitelio cilindrico • Zona di Trasformazione Normale
II REPERTI COLPOSCOPICI ANORMALI <ul style="list-style-type: none"> • Epitelio aceto-bianco piatto • Epitelio aceto-bianco ispessito* • Mosaico regolare • Mosaico irregolare* • Puntato regolare • Puntato irregolare* • Area parzialmente iodocaptante • Area iodonegativa* • Vasi atipici*
III QUADRO COLPOSCOPICO SUGGESTIVO PER CARCINOMA INVASIVO
IV COLPOSCOPIA INSODDISFACENTE <ul style="list-style-type: none"> • Giunzione squamo-colonnare non visualizzata • Infiammazione grave, atrofia grave, trauma • Cervice non visibile
V REPERTI MISCELLANEI <ul style="list-style-type: none"> • Condiloma esofitico • Cheratosi • Erosione • Infiammazione • Atrofia • Deciduiosi • Polipi
<p>* Modificazioni maggiori</p>

Allegato 4. - Scheda colposcopica

CONCLUSIVO: giunzione squamocolonnare (GSC)		<input type="checkbox"/> visibile esocervicale <input type="checkbox"/> visibile endocervicale
INSODDISFACENTE PER:		<input type="checkbox"/> GSC non visibile <input type="checkbox"/> cervice non completamente evidenziabile
INSODDISFACENTE PER:		<input type="checkbox"/> flogosi intensa <input type="checkbox"/> atrofia grave
QUADRO COLPOSCOPICO NORMALE		
Epitelio originale:	<input type="checkbox"/> trofico <input type="checkbox"/> atrofico	Epitelio cilindrico: <input type="checkbox"/> fino a 1/3 <input type="checkbox"/> fino a 2/3 <input type="checkbox"/> superiore a 2/3
Zona di trasformazione normale (ZTN):	<input type="checkbox"/> incompleta <input type="checkbox"/> completa	<input type="checkbox"/> sbocchi ghiandolari <input type="checkbox"/> cisti di Naboth
QUADRO COLPOSCOPICO ANORMALE		
	<input type="checkbox"/> dentro la zona di trasformazione <input type="checkbox"/> fuori dalla zona di trasformazione	
Trasformazione anormale Grado 1 (G 1):	<input type="checkbox"/> epitelio bianco sottile piatto <input type="checkbox"/> epitelio bianco sottile micropapillare/microconvoluto <input type="checkbox"/> mosaico regolare <input type="checkbox"/> puntato regolare	
Trasformazione anormale Grado 2 (G 2):	<input type="checkbox"/> epitelio bianco ispessito piatto <input type="checkbox"/> epitelio bianco ispessito micropapillare/microconvoluto <input type="checkbox"/> mosaico irregolare <input type="checkbox"/> puntato irregolare	
	<input type="checkbox"/> sbocchi ghiandolari ispessiti <input type="checkbox"/> vasi atipici	
	<input type="checkbox"/> sospetta neoplasia invasiva	
REPERTI MISCELLANEI		
Sospetta condilomatosi: <input type="checkbox"/> florida; <input type="checkbox"/> leucoplasiforme; <input type="checkbox"/> a punti bianchi; <input type="checkbox"/> mosaiciforme; <input type="checkbox"/> mista		
<input type="checkbox"/> Leucoplachia/Cheratosi	<input type="checkbox"/> Esiti di trattamento	<input type="checkbox"/> Erosione/ulcera
<input type="checkbox"/> Colpite (.....)	<input type="checkbox"/> Endometriosi	<input type="checkbox"/> Vescicole/bolle
<input type="checkbox"/> Area iodochiara, non acidofila	<input type="checkbox"/> Decidui	<input type="checkbox"/> Cupola vaginale
<input type="checkbox"/> Superficie micropapillare non acidofila	<input type="checkbox"/> Polipo	<input type="checkbox"/> Tessuto di granulazione
TEST DI SCHILLER		
<input type="checkbox"/> Captante <input type="checkbox"/> Non captante <input type="checkbox"/> Captazione disomogenea	

Allegato 5. - Scheda di consenso informato per l'esame colposcopico ed i trattamenti

Paziente

Nata a il / /

Dichiaro liberatamente ed in piena consapevolezza di essere stata messa al corrente dal Dottore

.....

- in merito al tipo ed alle caratteristiche degli esami strumentali, a ben determinare l'eventuale stato di malattia;
- in merito alla natura ed alle caratteristiche cliniche della malattia della quale sono affetta:

.....

.....

- di essere stata informata sulle possibilità terapeutiche;
- di essere stata messa al corrente dei rischi e delle possibili sequele correlate con il trattamento;

CIÒ PREMESSO DICHIARO DI ACCETTARE:

- a) di essere sottoposta a biopsia/e della lesione per l'accertamento istologico definitivo, dando il mio consenso a documentazione fotografica della/e lesione/i come anche alla esecuzione di accertamenti qui specificati:

.....

*Firma della Paziente.....

**Firma del Medico

- b) di essere sottoposta all'intervento terapeutico propostomi di:

.....

*Firma della Paziente.....

**Firma del Medico

Pur essendo stata informata esaurientemente del mio stato di salute e consapevole dei rischi connessi alla mancata esecuzione dell'indagine diagnostica o della terapia

RIFIUTO IL MIO CONSENSO A TALI METODICHE

*Firma della Paziente.....

**Firma del Medico

..... li / /

* Firma della paziente o della persona autorizzata ad acconsentire per la paziente se questa è minore o se portatrice di incapacità o limitazioni legalmente riconosciute
** Firma del medico che raccoglie il consenso

Bibliografia

- National Cancer Institute Workshop. The 1988 Bethesda System for reporting cervical / vaginal cytologic diagnoses. *JAMA*. 262: 931, 1989.
- The 1991 Bethesda System for reporting cervical / vaginal cytologic diagnoses: report of the 1991 Bethesda Workshop. *JAMA*. 267: 1892, 1992.
- The 2001 Bethesda System. Terminology for reporting results of Cervical Cytology. *JAMA*, 287: 2114, 2002.
- Mitchell M.F., Tortolero- Luna G., Wright T., et al.: Cervical human papillomavirus infection and intraepithelial neoplasia: a review. *J. Natl. Cancer Inst. Monogr.* 21: 17, 1996.
- Robertson A.J., Anderson J.M., Beck J.S., et al.: Observer variability in histopathological reporting of cervical biopsy specimens. *J. Clin. Pathol.* 42: 231, 1989.
- Genest D.R., Stein L., Cibas E., et al.: A binary (Bethesda) system for classifying cervical cancer precursors: criteria, reproducibility, and viral correlates. *Hum. Pathol.* 24: 730, 1993.
- Montanari G.R.: Referto citologico: Bethesda System. In: *Atti "Fisiopatologia del tratto genitale inferiore"* Mediacom Ed. 2002; pag. 33.
- Reid R, Greenberg MD, Lorincz A, et al.: Should cervical cytologic testing be augmented by cervicography or human papillomavirus deoxyribonucleic acid detection? *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:1461-71.
- Koutsky LA, Holmes KK, Critchlow CW, et al.: A cohort study of the risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 in relation of papillomavirus infection. *N Engl J Med* 1992; 327:1272-78.
- Cox JT, Schiffman MH, Winzellberg AJ, et al.: An evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics. *Obstet Gynecol* 1992; 80:389-95.
- Schneider A, Zham DM, Kirchmayr R et al.: Screening for cervical intraepithelial neoplasia grade 2/3. Validity of cytologic study, cervicography, and human papillomavirus detection. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174:1534-41.
- Meijer CJ, van den Brule AJ, SnijdersPJ et al.: Detection of human papillomavirus in cervical scrapes by the polymerase chain reaction in relation to cytology. Possible implications for cervical cancer screening. In: Munoz N, Bosch FX, Shah KV, Meheus A eds. *The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer*. IARC Sci Publ 1992; 119:271-81.
- Wright TC, Sun XW, Koulos J.: Comparison of management algorithms for the evaluation of women with low-grade cytologic abnormalities. *Obstet Gynecol* 1995; 85:202-10.
- Cox TJ, Lorincz AT, Schiffman MH, et al.: The evaluation of human papillomavirus testing as part of referral to colposcopy clinics. *Obstet Gynecol* 1992; 80:389-95.
- Mojana G., Liverani C.A., Frigerio A., Rosa C.: *Storia naturale dell'infezione da HPV*. *Patologia Genitale Inf. e Neopl.* Anno II N. 2 Giugno 2001.
- Mojana G., Liverani C.A.: Indicazioni e ruolo dell'HPV test *Atti "Fisiopatologia del tratto genitale inferiore"* Mediacom Ed. 2002; pag. 33.
- Boselli F., Georgopoulou E., De Martis S.: Tipizzazione dell'infezione genitale da Human Papilloma Virus In: "Diagnosi precoce della neoplasia cervicale: attualità e prospettive". *Critical Medicine Publishing Ed.* 2001.
- Boselli F.: *Infezioni Sessualmente Trasmesse Testi Atlante* Mediacom Ed. 2002.
- SICPCV Quality: Programma (CD ROM) per la gestione dell'ambulatorio di colposcopia e ginecologia oncologica preventiva a cura della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale (2000-2003).
- Walker P., Dexeus S., De Palo G., Barrasso R., Campion M., Girardi F., Jakob C., Roy M., Roy M.: *International terminology of colposcopy: an update report from international federation for cervical pathology and colposcopy*. *Obstet Gynecol* 2003; 101:175-177.
- De Palo G.: *Manuale di colposcopia e patologia del tratto genitale inferiore*. 1994 Masson, Milano.
- Peroni M.: *Colposcopia e fisiopatologia cervico-vaginale Testi Atlante* 1991 Arti grafiche
- Piccoli R, Boselli F, Santoro M.G.: *La terapia chirurgica ginecologica ambulatoriale* 1997 E.L.I. Ed. Internazionali.
- Singer A., Monagan JM.: *Lower genital tract precancer: colposcopy, pathology and treatment* Blackwell Science, Inc 1995.
- Boselli F., De Martis S.: *Colposcopia In: "Diagnosi precoce della neoplasia cervicale: attualità e prospettive"* Critical Medicine Publishing Ed. 2001.
- Anderson D.J., Strachan F., Parkin D.E.: *Cone biopsy: has endocervical sampling a role?* *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 668.
- Barbero M., Gallia L., Canni M., Bertini U., Bocci F., Ghiringhello B., Fessia L.: *Metodiche per la valutazione dell'estensione endocervicale della CIN: punto cruciale per il risultato e la scelta del trattamento*. *La Colposcopia in Italia Anno XVII - N. 2 Ottobre 2000*, pag.4-7.
- Gilbert L., Saunders N., Sharp F.: *Microcolposcopic tailoring of cervical conization* *Obstet Gynecol* 1990; 76:101.
- Guerra B. et al.: *Microscopic topographic endocervical assessment before excisional treatment of cervical intraepithelial neoplasia* *Obstet Gynecol* 1996; 88: 77.
- Lesioni virali e preinvasive del basso tratto genitale. *Ruolo del trattamento a radiofrequenza*. *Atti del III Corso Teorico-Pratico a cura di M. Barbero*. Mediacom Ed. 2001.
- Shepherd J.H.: *Cervical and vulva cancer: change in FIGO definition of staging* *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 405.
- Chanen W.: *The efficacy of electrocoagulation diathermy performed under local anaesthesia for the eradication of precancerous lesions of the cervix* *Aust. N.Z.J. Obstet Gynecol* 1989; 29: 189.
- Duncan L.D.: *The Semm cold coagulator in the management of cervical intraepithelial neoplasia* *Clin Obstet Gynaecol* 1983; 26: 996.
- Barbero M., Gallia L., Canni M., Bertini U., Bocci F., Ghiringhello B., Massobrio M.: *Il ruolo della spatola (radiobisturi) nella patologia del basso tratto genitale*. In: *Lesioni virali e preinvasive del basso tratto genitale*. *Ruolo del trattamento a radiofrequenza*. *Atti del III Corso Teorico-Pratico a cura di M. Barbero*. Mediacom Ed. 2001.
- Burghardt E.: *Atlante di Colposcopia Edizione Italiana* Masson, 1985; Milano.
- Boselli F.: *Elettrochirurgia a radiofrequenza nel trattamento della neoplasia cervicale intraepiteliale* CD-ROM.
- Ghiringhello B., Piccoli E., Privitera S.: *Valutazione del cono cervicale*. In: *Atti "Fisiopatologia del tratto genitale inferiore"* Mediacom Ed. 2002; pag. 33.
- Dalrymple C. et al.: *"Thermal artefact after diathermy loop excision and laser excision cone biopsy"* *Int J Gynecol Cancer* 9 (3): 238-242 (1999)

39. Wright V.C. et al.: "comparison of the specimens removed by CO₂ laser conization and the loop electrosurgical excision procedure" *Obstet Gynecol* 79 (1): 1471 (1992)
40. Akahira J. et al.: "Conization by harmonic scalpel for cervical intraepithelial neoplasia: a clinicopathologic study" *Gynecol Obstet Invest* 50 (4): 264-268 (2000)
41. Naumann R.W. et al.: "LLETZ is an acceptable alternative to diagnostic cold-knife conization" *Gynecol Oncol* 55 (2): 224-228 (1994)
42. Duggan B.D.: "Cold.knife conization versus conization by the loop electrosurgical excision procedure: a randomized, prospective study" *Am J Obstet Gynecol* 180 (2 pt 1): 276-282 (1999)
43. Simmons J.R. et al.: "Evaluating cervical neoplasia: LEEP as an alternative to cold knife conization" *J Reprod Med* 43 (12): 1007-1013 (1998); comment in *J Reprod Med* 44 (3): 313-314 (1999)
44. Dietrich C.S. et al.: "Risk factors for hearly cytologic abnormalities after loop electrosurgical excision procedure" *Obstet Gynecol* 99 (2): 188-192 (2002)
45. Frauchiger W.L. et al.: "the immediate postconization endocervical smear: evaluation of its utility in the detection of residual dysplasia" *Acta Cytol* 42 (5): 1139-1143 (1998)
46. Soutter W.P. et al.: "Is conservative treatment for adenocarcinoma in situ of the cervix safe?" *BJOG* 108 (11): 1084-1089 (2001)
47. Reich O. et al.: "Cervical intraepithelial neoplasia III: long-term follow-up after cold-knife conization with involved margins" *Obstet Gynecol* 99 (2): 193-196 (2002)
48. Skjelestad F.E. et al.: "Residual and recurrent disease after laser-conization for cervical intraepithelial neoplasia" *Obstet Gynecol* 90 (3): 428-433 (1997)
49. Goldstein N.S. and Mani A.: "The status and distance of cone biopsy margins as a predictor of excision adequacy for endocervical carcinoma in situ" *Am J Clin Pathol* 109 (6): 727-732 (1998)
50. Denehy T.R. et al.: "Endocervical curettage, cone margins end residual adenocarcinoma in situ of the cervix" *Obstet Gynecol* 90 (1): 1-6 (1997)
51. Schermerhorn T.J. et al.: "Clinicopathologic variables predictive of residual dysplasia after cervical conization" *J Reprod Med* 42 (4): 189-192 (1997)
52. Giacalone P.L. et al.: "Randomized suty comparing two techniques of conization: cold knife versus loop excision" *Gynecol Oncol* 75 (3): 356-360 (1999)
53. Marana H.R. et al.: "Microinvasive carcinoma of the cervix. Analysis of prognostic factors" *Eur J Gynaecol Oncol* 22 (1): 64-66 (2001)
54. Roman L.D. et al.: "Risk of residual invasive disease in women with microinvasive squamous cancer in conization specimen" *Obstet Gynecol* 90 (5): 759-764 (1997)
55. Krivak T.C. et al.: "cervical adenocarcinoma in situ: a systematic rewiev of therapeutic options and predictors of persistent or recurrent disease" *Obstet Gynecol Surv* 56 (9): 567-575 (2001)
56. Lee K.R. et al.: "Endocervical intraepithelial glandular atypia (dysplasia): a histopathologic, human papillomavirus, and MIB 1 analysis of 25 cases" *Hum Pathol* 31 (6): 656.664 (2000)
57. Shipman S.D. et al.: "Adenocarcinoma in situ and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix" *Curr Opin Oncol* 13 (5): 394-398 (2001).
58. Wright CT, Cox JT, Massad ST, Twigg LB, Wilkinson EJ: 2001 Consensus Guidelines for the Management of Women with Cervical Cytological Abnormalities. *Jama*, April 24, 2002 – Vol 287, n. 16.
59. Solomon D., Schiffman M., Tarrone R.: Comparison of three management strategies for patients with atypical squamous cells of undetermined significance. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93:293-299.
60. Quddus MR, Sung CJ, Steinhoff MM, Lauchlan SC, Singer DB, Hutchinson ML.: Atypical squamous metaplastic cells. *Cancer* 2001; 93:16-22.
61. Jones B.A, Novis D.A.: Follow-up of abnormal gynaecologic cytology: a college of American Pathologists Q-probes study of 16132 cases from 306 laboratories. *Arch Pathol Lab Med.* 2000;124:665-671.
62. Lonky N.M., Sadeghi M., Tsadik G.W., Petitti D.: The clinical significance of the poor correlation of cervical dysplasia and cervical malignancy with referral cytologic results. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:560-566.
63. Ronnett BM, Manos MM, Ransley JE, et al.: Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS). *Hum Pathol* 1999;30:816-825.
64. Zweigig S., Noller K., Reale F., Collis S., Resseguie L.: Neoplasia associated with atypical glandular cells of undetermined significance cervical cytology. *Gynecol Oncol.* 1997; 65: 314-318.
65. Duska L.R., Flynn C.F., Chen A., Whall-Strojwas D., Goodman A.: Clinical evaluation of atypical glandular cells of undetermined significance on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 1998;91:278-282.
66. Kinney WK, Manos MM, Hurley LB, Ransley JE: Where's the high-grade cervical neoplasia? *Obstet Gynecol.* 1998;91:973-976.
67. Chin AB, Bristow RE, Korst LM, Walts A, Lagasse LD: The significance of atypical glandular cells on routine cervical cytologic testing in a community-based population. *Am J Obstet Gynecol.* 2000; 182:1278-1282.
68. Linee guida per la gestione delle pazienti con Pap test anormale nell'ambito di programmi di screening organizzato e di screening spontaneo. *La colposcopia in Italia Anno XV – N. 1 – dicembre 1997.*
69. Taylor RR, Guerrieri JP, Nash JD, Henry MR, O'Connor DM: Atypical cervical cytology: colposcopic follow-up using the Bethesda System. *J Reprod Med* 1993;38:443-447.
70. Ciavattini A., Zoccatelli M., Tsiroglou D., Garzetti G.G.: Gestione della patologia neoplastica della cervice uterina in gravidanza. *Atti "Fisiopatologia del tratto genitale inferiore" Mediacom Ed.* 2002.
71. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al.: Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet Gynec* 1982;59(6):735-746.
72. Marsh M, Fitzgerald PJ: Carcinoma in situ of the uman uterine cervix in pregnancy: prevalence and post-pregnancy persistence. *Cancer* 1956;9:1193.
73. Benedetti Panici P. et al.: Lesioni preneoplastiche della cervice uterina *APOG* 1997.
74. Hopkins MP, Morley GW: The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy. *Obstet Gynecol* 1992;80:9-13.
75. Monk BJ, Montz FJ: Invasive cervical complicating intrauterine pregnancy: treatment with radical hysterectomy. *Obstet Gynecol* 1992;80:199-203.
76. Prem KA, Mokowski EC, MCKELVEY JC: Carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1996;95:99-108.
77. Thomson JD, Caputo TA, Franklin EWM, et al.: The surgical management of invasive cancer of the cervix in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1975;121:8532-34.

78. Ahdieh L et al.: Prevalence, incidence, and type-specific persistence of HPV in HIV-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis* 2001;184:682-690
79. Sun X et al.: Human Papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1997; 337: 1343-1349
80. Wright TC et al.: Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors and validity of Papanicolaou smears. *Obstet. Gynecol.* 1994; 84:591-597
81. Mandelblatt JS et al.: Association between HIV infection and cervical neoplasia: implications for clinical care of women at risk for both conditions. *AIDS* 1992;6:173-178.
82. Massad LS et al.: Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the Women's Interagency HIV Study. *J AIDS* 2001;27:432-442
83. Sopracordevole F. et al.: Multifocalità delle SIL del basso tratto anogenitale in donne HIV positive in: AAVV – Colposcopia e PATOLOGIA cervico vaginale 1997. CIC ED. 1997:101-104.
84. Goedert JJ et al.: Spectrum of AIDS-associated malignant disorders. *Lancet* 1998; 351(9119):1833-9
85. Chokunonga E et al.: AIDS and cancer in Africa: the evolving epidemic in Zimbabwe. *AIDS* 1999;13:2583-8
86. Sitas F et al.: The spectrum of HIV1 related cancers in South Africa. *Int J Cancer* 2000; 88:489-492
87. Frisch M et al.: Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1500-10
88. Serraino D et al.: Risk of invasive cervical cancer among women with or at risk for, HIV infection. *Int J Cancer* 1999; 82:334-337
89. Minkoff H et al.: The effect of HAART on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 2001; 15:2157-2164
90. Lillo FB et al.: Human Papillomavirus infection and associated cervical disease in HIV-infected women: effect of HAART. *J Infect Dis* 2001; 184:547-551
91. Dorrucchi M et al.: Incidence of invasive cervical cancer in a cohort of HIV-seropositive women before and after the introduction of HAART. *J AIDS* 2001; 26:377-380
92. Fiore JR et al.: Frequent cervicovaginal shedding of HIV-1 in asymptomatic, not severely immunodeficient women. *AIDS* 1999; 13:626-630.
93. Vonau B, Boag F.: HIV-positive women and cervical screening. *Int J STD AIDS* 2000;11:767-773
94. Conti M. et al.: HPV, HIV Infection and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers. *Gynecol Oncol* 1993;49:344-348.
95. Sopracordevole F et al.: Squamous intraepithelial cervical lesions in human immunodeficiency virus seropositive women *J Reprod Med* 1996;41:580-590.
96. Maiman M.: Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women *J Natl Cancer Inst Monogr* 1998;23:43-49.
97. Agarossi A, Casolari E, Valieri M, Ferrazzi E.: Management of lower genital tract abnormalities in HIV patients. Proceedings of the International XI Congress of Cervical Pathology and Colposcopy, Monduzzi Editore 2002
98. Fruchter RG et al.: Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Ostet Gynecol* 1996;338-344.
99. Marellò G.: Esame colposcopico, trattamento e consenso informato: aspetti medico-legali. In: Atti "Fisiopatologia del tratto genitale inferiore" Mediacom Ed. 2002.
100. Manuale di accreditamento di eccellenza per operatori in colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore. A cura della SICPCV. Testi redatti da M. Barbero, F. Boselli, A. Perino, in collaborazione con G. Montanari, E. Viora.
101. NHSCSP Publication n° 2 January 1996. Standards and Quality in Colposcopy. David Lusley Ed.