

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

**ANNO XXI – N. 1  
DICEMBRE 2006**

**Comitato di Redazione**

**Coordinatore Scientifico**  
Vecchione Aldo (Roma)

**Comitato Scientifico**  
Carinelli Silvestro (Milano)  
Cattani Paolo (Verona)  
Chioffi Giuseppe (Modena)  
Fidelbo Melchiorre (Catania)  
Gallia Laura (Asti)  
Marello Giovanni (Firenze)  
Montanari Gioia (Torino)  
Ricci Maria Grazia (Siena)  
Stellato Giovanni (Napoli)  
Tortolani Francesca (Modena)

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

**Direttore Responsabile**  
Fausto Boselli

**Redazione**  
41041 Casinalbo (Mo)  
Via Brescia, 5  
Tel. 059 551685  
Fax 059 5160097  
Autorizzazione del Tribunale  
di Ascoli Piceno  
Iscr. al Reg. Stampa n. 196  
del 14-03-1983

**Stampa/Pubblicità**  
Artioli Editore  
Poligrafico Artioli S.p.A.  
41100 Modena  
Via Emilia Ovest, 669  
Tel. 059 827181  
Fax 059 826819

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

Finito di stampare nel mese di  
Dicembre 2006

# GESTIONE DELLA PAZIENTE CON PAP TEST ANORMALE

## Linee Guida Edizione 2006

a cura della Società italiana di Colposcopia e Patologia Cervico Vaginale

### Indice

Capitolo I	<b>Referto citologico</b> .....	Pag. 5
Capitolo II	<b>HPV-TEST</b> .....	Pag. 6
Capitolo III	<b>Esame colposcopico e bioptico</b> .....	Pag. 7
Capitolo IV	<b>Trattamento della neoplasia cervicale intraepiteliale, cervicale e vaginale</b> .....	Pag. 9
Capitolo V	<b>Valutazione del cono cervicale</b> .....	Pag. 10
Capitolo VI	<b>Gestione della paziente con Pap test anormale</b> .....	Pag. 11
Capitolo VII	<b>Gestione della paziente gravida con Pap test anormale</b> .....	Pag. 14
Capitolo VIII	<b>Gestione della paziente HIV positiva con Pap test anormale</b> .....	Pag. 16
Capitolo IX	<b>Esame colposcopico e trattamento: consenso informato e aspetti medico-legali</b> .....	Pag. 18
Capitolo X	<b>Controllo di qualità ed accreditamento in colposcopia</b> .....	Pag. 18
Allegato 1	<b>Bethesda System 2001</b> .....	Pag. 20
Allegato 2	<b>Classificazione Colposcopica Internazionale IFCPC 2002</b> .....	Pag. 21
Allegato 3	<b>Scheda colposcopica</b> .....	Pag. 22
Allegato 4	<b>Scheda di consenso informato per l'esame colposcopico ed i trattamenti</b> .....	Pag. 23
Tabella I	<b>Diagnosi citologica: ASC-US</b> .....	Pag. 12
Tabella II	<b>Diagnosi citologica: SIL di basso grado o ASC-H</b> .....	Pag. 13
Tabella III	<b>Diagnosi citologica: SIL di alto grado/ carcinoma squamocellulare</b> .....	Pag. 14
Tabella IV	<b>Diagnosi citologica: cellule ghiandolari atipiche/adenocarcinoma</b> .....	Pag. 15
Bibliografia	.....	Pag. 24



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

## Consiglio Direttivo

### Presidente

Aldo Vecchione

### Vice Presidenti

Maggiorino Barbero Daria Minucci Giancarlo Mojana

### Segretario Generale Tesoriere

Fausto Boselli

### Segretario Aggiunto

Stefano De Martis

### Consiglieri

Massimo Capodanno Andrea Ciavattini Antonio Frega  
Brunella Guerra Carlo Penna Francesco Sopracordevole

### Revisori dei Conti

Marco Palomba  
Andrea Amadori Paolo Scirpa

### Revisori dei Conti Supplenti

Maria Antonietta Bova Melania Caruso

## Comitato Scientifico Permanente

### Coordinatore

Antonio Perino

### Referente per gli screening

Gioia Rita Montanari

### Referenti per i protocolli terapeutici

#### *Carcinoma invasivo*

Mauro Marchionni

#### *Neoplasia Intraepiteliale*

Roberto Piccoli Claudio Zanardi

### Forum per le attività didattiche e la formazione

Alberto Agarossi Gaetano Garozzo Bruno Ghiringhello

### Referente per la patologia vulvare

Mario Preti

### Forum per le linee guida

Paolo Cristoforoni Carlo Liverani Giovanni Miniello  
Gaetano Nardo Massimo Origoni Fabio Parazzini  
Sebastiano Pace Paolo Procaccianti Sergio Votano

## **PRESENTAZIONE**

Le linee guida sono uno strumento importante per lo specialista; sono “punti fermi” per la sua attività, ma possono e devono essere regolarmente aggiornate, in relazione alle nuove tecnologie ed alle evidenze che le stesse hanno determinato. Siamo così giunti alla terza edizione, dopo quella del 1997 e quella del 2002. Coerentemente, le nostre raccomandazioni iniziano là dove finisce il primo livello dello screening, quello citologico, sia esso programmato, che spontaneo. Questa edizione si diversifica soprattutto per l’opzione HPV-Test, nell’ASC-US e nel follow up post-trattamento. Nel capitolo del trattamento siamo entrati un po’ di più nella gestione dell’Adenocarcinoma in situ e del carcinoma microinvasivo; ma il lettore troverà anche indicazioni per il trattamento della VaIN. Anche per quest’ultimo aspetto, vogliamo ribadire quello che lo specialista del secondo livello deve fare di fronte a lesioni vaginali in pazienti con o senza utero, indipendentemente da quelle che sono le raccomandazioni dello screening per le pazienti isterectomizzate. Infine accenniamo, in questa presentazione, alla novità di questi ultimi mesi e cioè, molto probabilmente, l’avvento dei programmi di vaccinazione verso l’HPV, per la prevenzione del cervico-carcinoma. Dobbiamo prepararci a questo nuovo periodo, per gestirlo al meglio e nella speranza di vedere realmente ridursi il numero dei cervico-carcinomi, ma, ora, i programmi di screening devono continuare la loro attività ed, anzi, dove ancora non sono presenti, si dovrà cercare di realizzarli, nella speranza che in futuro possano testimoniare la diminuzione delle lesioni cervicali. La stesura delle Linee Guida è frutto del continuo lavoro dei membri del Consiglio Direttivo e del Comitato Scientifico della nostra Società e del costante confronto con i nostri numerosi ed attivi soci. Speriamo, anche con questa edizione, di dare un buono strumento di lavoro a tutti i nostri soci e comunque a tutti coloro che si occupano di prevenzione.

ALDO VECCHIONE  
Presidente SICPCV

FAUSTO BOSELLI  
Segretario Generale SICPCV

# Gestione della paziente con Pap test anormale

## LINEE GUIDA

Edizione 2006

### Capitolo I REFERTO CITOLOGICO

**P**er 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 sistema di Bethesda la cui prima versione è del 1988<sup>1</sup> e la seconda del 1991<sup>2</sup>; tali critiche sono riportate nel forum sul Lesione Squamosa Intraepiteliale (SIL) di basso e SIL di alto grado del Bethesda System del 2001<sup>3</sup>.

La prima critica riguarda la collocazione del CIN II (displasia moderata) nelle lesioni squamose di alto grado (HSIL). Infatti, per alcuni clinici, il trattamento di pazienti con diagnosi citologica di CIN II o displasia moderata dovrebbe essere diverso da quello a cui sottoporre le pazienti con CIN III (displasia grave, carcinoma in situ). La seconda critica riguarda proprio la storia naturale del CIN II che sarebbe più vicina a quella del CIN I che a quella del CIN III. Infatti, secondo Mitchell<sup>4</sup>, il 43% dei CIN II non trattati regredisce spontaneamente. La regressione riguarda anche il 57% dei CIN I non trattati e il 32% dei CIN III non trattati. La persistenza della CIN II non trattata è pari al 35%, che diventa il 32% per la CIN I non trattata e il 56% per la CIN III non trattata. Ecco perché si ipotizza che il trattamento dovrebbe essere lo stesso per il CIN I e CIN II anziché per il CIN II e CIN III; nel Bethesda System, invece, il CIN II è sempre accorpato al CIN III. Tuttavia, l'uso di una terminologia binaria comporta un alto grado di riproducibilità della diagnosi citologica e la diagnosi di CIN II è poco riproducibile<sup>5,6</sup>.

Lo scopo del Sistema Bethesda (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 trattamento<sup>7</sup>.

Nel TBS 2001, viene ribadita l'intenzione, già manifestata dal 1988, di instaurare un miglior rapporto tra

anatomo-patologo e clinico, confermando che il referto 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 necessitano 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 esauritiva 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)<sup>7</sup>. 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"<sup>3</sup>.

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 solo della Chlamydia solo citologica, col Pap test, in quanto la sua riproducibilità è estremamente bassa.

### **LSIL e HSIL (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 al LSIL. Quando si sospetta un'invasione in una diagnosi di SIL di alto grado, che non può essere dimostrata con certezza, si usa "HSIL-l'invasione non può essere esclusa".

### **ASCUS (Anomalie Squamose di Incerto Significato)**

Nel TBS 2001 la categoria viene mantenuta con la terminologia ASC (anomalie squamose cellulari) ma, rispetto al TBS 1991, viene suddivisa in ASC-NOS e ASC-H. Viene eliminato l'ASCUS-R, cioè l'ASCUS reattivo che viene assimilato al negativo ACR.

L'ASC-H è l'ASC versus HSIL e non deve superare il 5-15% delle ASCUS, e il suo valore predittivo positivo per le lesioni  $\geq$ CIN II deve essere del 40-67%.

L'ASC-NOS è in realtà l'ASC versus LSIL. Si ribadisce il concetto, già presente nel Bethesda 1991, che la percentuale di ASC nei laboratori deve essere sotto il 5% e il rapporto ASC:SIL deve essere di 2:1. 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 ASC in un Laboratorio di Citologia, cioè: monitorare la percentuale di ASC, monitorare il rapporto ASC/SIL, comparare la percentuale di ASC 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 mantenuta questa categoria con la terminologia

AGC (anomalie ghiandolari cellulari). Viene eliminato l'AGUS-R cioè quello reattivo ma viene introdotto l' AIS (adenocarcinoma in situ). Molte diagnosi di AGC 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 HPV TEST**

Le evidenze che il Papillomavirus umano (HPV) rappresenta probabilmente la causa determinante nell'insorgenza e nella progressione del carcinoma dellaervice uterina, hanno significativamente implementato le modalità di interpretazione e di gestione diagnostico-terapeutica di questa malattia, soprattutto nelle fasi preinvasive della sua storia naturale.

Sia dal punto di vista epidemiologico che clinico, infatti, non è più possibile attualmente prescindere da questo dato di fatto; di conseguenza, il ruolo e l'importanza dell'introduzione delle metodiche di identificazione dell'HPV nel triage della patologia preneoplastica cervicale sono oggi ritenuti ausili di prioritaria utilità.

Recenti evoluzioni, in termini di metodica, applicabilità e riproducibilità, hanno progressivamente spostato l'utilizzo di questa metodologia dall'iniziale ambito puramente speculativo e di ricerca ad una più ampia e diffusa pratica quotidiana sul piano clinico<sup>8</sup>.

Molte delle iniziali diffidenze e dei giustificati scetticismi circa la reale dimensione dell'utilità di queste metodiche sono state ridimensionate da innumerevoli dati della recente letteratura.

Numerose sono le evidenze pubblicate negli ultimi anni che dimostrano come, in relazione ai vari utilizzi del test, i costi sociali di questa strategia, pur ovviamente incrementati se considerati singolarmente, in termini di valore aggiunto non risultano significativamente aumentati. Uno degli studi più autorevoli, pubblicato recentemente dal Dipartimento di Politica Sanitaria dell'Università di Harvard<sup>9</sup>, prendendo in considerazione due modalità di utilizzo del test per l'HPV – screening primario e triage della citologia borderline – in Gran Bretagna, Francia, Paesi Bassi e Italia, conclude che entrambe le scelte in tutti questi Paesi presentano vantaggi in

termini di salute pubblica a fronte di costi accettabili, in confronto con le attuali strategie adottate nei singoli paesi. Questi dati, evidentemente non conclusivi, anche se altamente significativi, indicano che il problema dei costi non appare più, attualmente, motivo di prioritaria esclusione del HPV-DNA test dai programmi clinici.

Poiché oltre il 97% dei carcinomi cervicali riconosce la presenza di HPV ad alto rischio (HPV-HR), il razionale per l'introduzione dell'HPV-DNA test nello screening primario viene riconosciuto nell'alto Valore Predittivo Negativo (NPV) di questo test in associazione alla citologia tradizionale (99.7-100%). Ad oggi sono stati pubblicati numerosi studi di screening primario in cui il test per L'HPV è stato utilizzato da solo o in associazione al Pap test, per un totale di circa 80.000 casi distribuiti in 11 paesi di 4 continenti. La sensibilità dell'associazione HPV test-Pap test è sempre risultata maggiore a quella di ciascun test considerato singolarmente e, come era attendibile, il NPV dell'associazione dei test è risultata nella maggior parte dei casi del 100%<sup>10</sup>. Questi risultati sono estremamente interessanti e indicativi della tendenza attuale. Ovviamente le realtà locali sono enormemente diversificate, i programmi di screening non sono tutti identici e di conseguenza questi dati non possono essere assimilati ovunque nello stesso modo; per questo motivo appare ancora prematuro codificare ufficialmente l'utilizzo dell'HPV test in uno screening primario; si aprono tuttavia interessanti scenari in prospettiva, l'elemento predominante dei quali è sicuramente la garanzia della negatività dello screening con l'associazione dei due test<sup>8</sup>.

La gestione del Pap test ASC-US e ASC-H e delle Low Grade SIL (LSIL) citologiche è stata recentemente oggetto di un notevole interesse a livello internazionale, e numerosi sono stati gli studi clinici che hanno affrontato la questione nelle sue varie sfumature. La problematica emergente è stata sicuramente quella relativa a quale deve essere, in questi casi, la più opportuna delle scelte di triage diagnostico. Come sappiamo, tradizionalmente le opzioni previste in questi casi prevedono principalmente l'invio diretto alla colposcopia oppure, in alcune circostanze, la ripetizione dell'esame citologico. Ovviamente, a monte di tutto il problema, sta l'indicazione perentoria, ormai fatta propria da tutte le Società di Colposcopia, che la prevalenza di refertazione citologica ASC debba essere il più possibile contenuta entro percentuali ridotte, con il limite ottimale del 2%, circa, per un buon centro di citodiagnostica. Il triage del Pap test dubbio è sicuramente uno degli argomenti in cui l'introduzione dell'HPV-DNA test ha ottimizzato le scelte di gestione clinica. Infatti il suo utilizzo in questi casi viene attualmente riconosciuto in molte Linee Guida internazionali. A

questo proposito è d'obbligo fare riferimento ai risultati dello studio ALTS (ASCUS Low SIL Triage Study)<sup>11</sup>. A questo sono seguiti altri studi analoghi che ne hanno ricalcato il disegno, giungendo a risultati sovrapponibili. L'unicità dello studio ALTS sta nel fatto di essere l'unico studio clinico controllato randomizzato, che ha reclutato 3488 pazienti, suddivise nei tre bracci di trattamento: colposcopia immediata, ripetizione della citologia in fase liquida e HPV-DNA test. Considerando globalmente i risultati degli 8 studi pubblicati ad oggi, si conclude che la sensibilità e specificità dell'HPV-DNA test vs. CIN2-3 (96.3% e 49%) sono superiori a sensibilità e specificità della ripetizione citologica su fase liquida (85.3% e 45%). I risultati longitudinali dello studio ALTS<sup>12</sup> dopo 2 anni di follow up indicano la superiorità in termini di sensibilità dell'HPV-DNA test anche nei confronti della colposcopia. Sulla base di questi dati, negli Stati Uniti, l'American Society for Colposcopy and Cervical Pathology, indica oggi l'HPV-DNA test come opzione ottimale per il triage del Pap test ASCUS.

Il razionale circa l'utilizzo dell'HPV-DNA test come test di cura nel follow up dei casi sottoposti a trattamento escissionale di lesioni di alto grado (CIN 2-3) per determinare il rischio di persistenza o di recidiva della CIN, è riconducibile all'evidenza che in assenza di HPV-DNA identificabile esiste un rischio quasi nullo di presenza di CIN di alto grado. Questa ipotesi è stata pressoché completamente confermata dai risultati di circa 10 studi pubblicati negli ultimi anni. Considerando infatti globalmente i risultati di questi studi, il 97% dei casi di CIN 2-3 identificati nel corso del follow up post trattamento risultavano HPV-positivi. La sensibilità e il NPV complessivi dell'HPV-DNA test sono risultati del 96.5% e del 98.8% rispettivamente, in tutti gli studi superiori a quelle della citologia in fase liquida. In quest'ottica appare giustificato affermare che l'associazione dell'HPV-DNA test alla citologia nel follow up post trattamento delle lesioni di alto grado presenta un significativo vantaggio in termini di sensibilità e di esclusione della persistenza/recidiva della malattia<sup>8</sup>. In un prossimo futuro risulterà interessante valutare il ruolo del test per HPV E6/E7 mRNA e p16, con alta sensibilità e specificità nell'individuare pazienti con attiva espressione oncogenica<sup>13</sup>

### 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 tera-

pie cervicali che mirino a conferire caratteri di normalità alla cervice uterina; viene altresì impiegata nell'acertamento diagnostico su pazienti sintomatiche e asintomatiche quale necessario complemento all'esame ginecologico, e nella diagnostica delle infezioni a trasmissione sessuale<sup>14-15</sup>.

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, coadiuvato 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, ma 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 ed è dotata, inoltre, di un filtro verde interposto tra la sorgente luminosa e la lente dell'obiettivo, che assorbe la luce rossa per cui i vasi diventano molto più scuri rispetto alla restante 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 il 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'endocollo, sia quando la lesione escervicale 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 stu-

dio 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 Patology 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.

Al Convegno internazionale della IFCPC di Barcellona (2002) si sono discusse alcune modifiche rispetto alla terminologia di Roma 1990, che riportiamo nell'Allegato 2<sup>16</sup>.

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 (Allegato 3); 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, valutare 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%<sup>17</sup>.

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: 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 dimensione complessiva di almeno 5-6 mm<sup>17</sup>. In alcuni casi può essere necessario eseguire un esame biptico, a fini diagnostici, impiegando l'ansa diatermica a radiofrequenza. A tale scopo può essere utile l'impiego di 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 che la curette sono gravati da una discreta percentuale di falsi negativi<sup>18</sup>. Si possono affiancare agli esami precedentemente descritti in base all'esperienza degli operatori di quel centro, anche l'endocervicoscopia<sup>19</sup> o la microcolposcopia<sup>20,21</sup>.

## Capitolo IV TRATTAMENTO DELLA NEOPLASIA CERVICALE INTRAEPITELIALE (CIN), DELL'ADENOCARCINOMA IN SITU (AIS), DEL CARCINOMA MICROINVASIVO CERVICALE E DELLA NEOPLASIA INTRAEPITELIALE VAGINALE (VaIN)

Obiettivo primario del trattamento è l'eliminazione di lesioni potenzialmente evolutive (CIN2-3 e AIS) ed il riconoscimento di lesioni eventualmente già invasive, al fine di abbattere la mortalità da tumori invasivi della cervice uterina<sup>22,23,24</sup>.

### a) *Trattamento della 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<sup>22,23,24,25,26</sup>.

Il trattamento della CIN II/III deve essere preferenzial-

mente di tipo escissionale per riconoscere un eventuale carcinoma microinvasivo (presente in circa il 6-12% dei casi con biopsia CIN3) o francamente invasivo (fino al 2% dei CIN3); solo in casi particolari, per piccole lesioni osservabili completamente sull'esocollo e con GSC interamente visibile, è possibile adottare un trattamento distruttivo dopo adeguata biopsia rappresentativa della lesione.

Il trattamento distruttivo può essere impiegato, dopo adeguata biopsia, nel caso di CIN I con GSC completamente visibile, in assenza di discordanza cito-istologica.

In caso di CIN I con GSC non visibile, di incongruenza cito-istologica, di sospetto, anche colposcopico, di microinvasione il trattamento deve essere escissionale.

In letteratura è dimostrato come non ci sia una differenza di invasivi al follow-up in caso di CIN I trattato o meno. Tali lesioni, sia da HPV-HR che da HPV a basso rischio (HPV-LR), regrediscono nella maggior parte dei casi spontaneamente in pochi anni soprattutto in donne giovani. Al di sotto dei 35 anni è preferenzialmente indicato solo il follow-up; al di sopra dei 35 anni preferenzialmente il trattamento in caso, soprattutto, di lesioni persistenti; di lesioni colposcopiche ampie, ed, in ogni caso, di bassa compliance socio-economica al follow-up.

In genere il trattamento deve essere conseguente alla citologia e all'istologia su biopsia colposcopicamente mirata. Il "see and treat" non viene raccomandato per l'alta percentuale di sovra e sottotrattamenti, se non in donne con bassa compliance ai protocolli diagnostico-terapeutici.

Può accadere, occasionalmente, che un prelievo bioptico risulti terapeutico con negatività nell'istologia della successiva escissione<sup>27,28,29</sup>.

Tutti i trattamenti debbono essere colposcopicamente guidati, al fine di essere radicali sulla lesione e conservativi sui tessuti sani. Il trattamento conservativo è indicato anche nelle recidive di lesioni di alto grado. Nei trattamenti escissionali il cono deve essere ottenuto con margini in sano, possibilmente in un unico pezzo. In caso di margine o apice positivo per lesione squamosa in situ non è indicato il reintervento ma solo il follow-up: un reintervento sarà indicato solo con follow-up positivo<sup>30</sup>. Il trattamento deve consentire il ripristino di una nuova GSC accessibile al follow-up cito-colposcopico. Recenti metanalisi hanno dimostrato che il trattamento escissionale può essere eseguito sia con il Laser CO<sub>2</sub> che con l'ansa diatermica, che con l'ago a radiofrequenza<sup>31,32</sup>; il trattamento con bisturi a lama fredda raggiunge risultati paragonabili alle tecniche precedenti, quando eseguito sotto guida colposcopica e senza punti introflettenti<sup>33</sup>. La vaporizzazione o l'elettrofolgorazione del letto chirurgico dopo l'escissione

può far diminuire il tasso di recidive.

I trattamenti debbono essere di norma eseguiti in anestesia locale, in regime ambulatoriale o di day surgery, contenendo i costi e favorendo la compliance della paziente<sup>34,35,36,37</sup>.

#### **b) Trattamento dell'AIS**

Nel sospetto di AIS è indicata la conizzazione o cilindrizazione diagnostica. Anche se da alcuni Autori viene suggerito di usare la lama fredda, non esistono in letteratura prove definitive sulla superiorità di una metodica rispetto alle altre nel trattamento conservativo dell'AIS. Si raccomanda una stretta collaborazione con il proprio patologo<sup>38</sup>.

Il riscontro di AIS è in gran parte inaspettato nel cono asportato per CIN; in presenza di margini negativi, in età fertile, il trattamento conservativo può essere considerato definitivo dopo consenso informato; in queste condizioni la presenza di apice o margine positivo per AIS richiede una ulteriore conizzazione; in donne che hanno finito il percorso riproduttivo e in menopausa il trattamento di elezione dell'AIS è, allo stato attuale delle conoscenze, preferenzialmente l'isterectomia, per la scarsa affidabilità del follow-up, dopo cilindrizazione diagnostica<sup>39,40,41,42,43</sup>.

#### **c) Trattamento del carcinoma microinvasivo**

Per carcinoma microinvasivo si intende lo stadio FIGO IA1 e IA2 secondo la stadiazione di Montreal 1995. La diagnosi di carcinoma microinvasivo può essere posta solo sul pezzo istologico di conizzazione (o di isterectomia) e non può essere formulata su biopsie<sup>44</sup>.

Il trattamento conservativo del carcinoma microinvasivo è possibile solo se la stadiazione è affidabile e completa, e necessita di stretta collaborazione con il patologo. Nel caso di diagnosi sul cono di Stadio IA1, in assenza di infiltrazione degli spazi linfovaskolari (ISLV), la conizzazione deve ritenersi trattamento definitivo, almeno nelle donne in età fertile, dopo consenso informato. In presenza di ISLV il trattamento conservativo è proponibile nella donna in età fertile, desiderosa di prole, dopo studio dei linfonodi pelvici mediante linfadenectomia (anche laparoscopica) allo stadio IA1 (raccomandabile) e allo stadio IA2 (mandatario). In presenza di positività linfonodale è indicata l'asportazione dei parametri (trachelectomia radicale sec Dargent o isterectomia radicale). In assenza di positività linfonodale il trattamento definitivo demolitivo è costituito dall'isterectomia semplice (non sono presenti dati in letteratura a sostegno della demolizione dei parametri allo stadio IA)<sup>22,45,46,47,48</sup>.

#### **d) Trattamento della VaIN**

La diagnosi di VaIN è istologica. Le lesioni di basso grado (VaIN1) vanno trattate solo se persistenti, in

quanto è alta la frequenza di regressione spontanea. Le lesioni di alto grado (VaIN2-3) vanno trattate con terapia escissionale o combinata escissionale/distruttiva, dopo adeguate biopsie rappresentative, in quanto possono nascondere fino al 10-12% di lesioni già inizialmente invasive<sup>22,49</sup>.

Le tecniche distruttive sono preferenzialmente quella laser CO<sub>2</sub> o l'elettrochirurgia a radiofrequenza.

L'escissione locale può essere eseguita con laser CO<sub>2</sub>, lama fredda, ago a radiofrequenza, LEEP. Si tratta di interventi che debbono essere riservati a operatori esperti, potendo essere gravati da importanti complicanze. Con il laser e con la lama fredda è possibile anche la colpectomia parziale per via vaginale; se eseguita con la lama fredda può essere maggiore l'accorciamento della vagina. La frequenza di recidive è comunque alta anche con interventi parzialmente o totalmente demolitivi.

In caso di recidive di VaIN3 ricorrenti sulla cupola vaginale dopo isterectomia è indicata la colpectomia parziale superiore per via addominale, al fine di asportare eventuali nidi anche già invasivi occulti nella cicatrice della precedente isterectomia. La colpectomia totale trova indicazione solo in casi selezionati, in pazienti con diffuse lesioni recidivanti; se non operabili può essere indicata la radioterapia endocavitaria<sup>50,51,52</sup>.

## **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 come 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 risposte<sup>53,54</sup>:

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. stato dei margini di resezione
8. presenza di embolizzazione vasculo-linfatica
9. volume tumorale
10. Altre lesioni associate
11. Codifica SNOMED TNM.

Di questi 11 punti le risposte da 1 a 8 sono da ritenersi irrinunciabili; l'embolizzazione (evidente o non evidente) va sempre riportata anche nei carcinomi microinvasivi in quanto fa variare il tipo di trattamento chirurgico. Gli altri parametri seppure importanti possono essere ritenuti 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, 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.

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

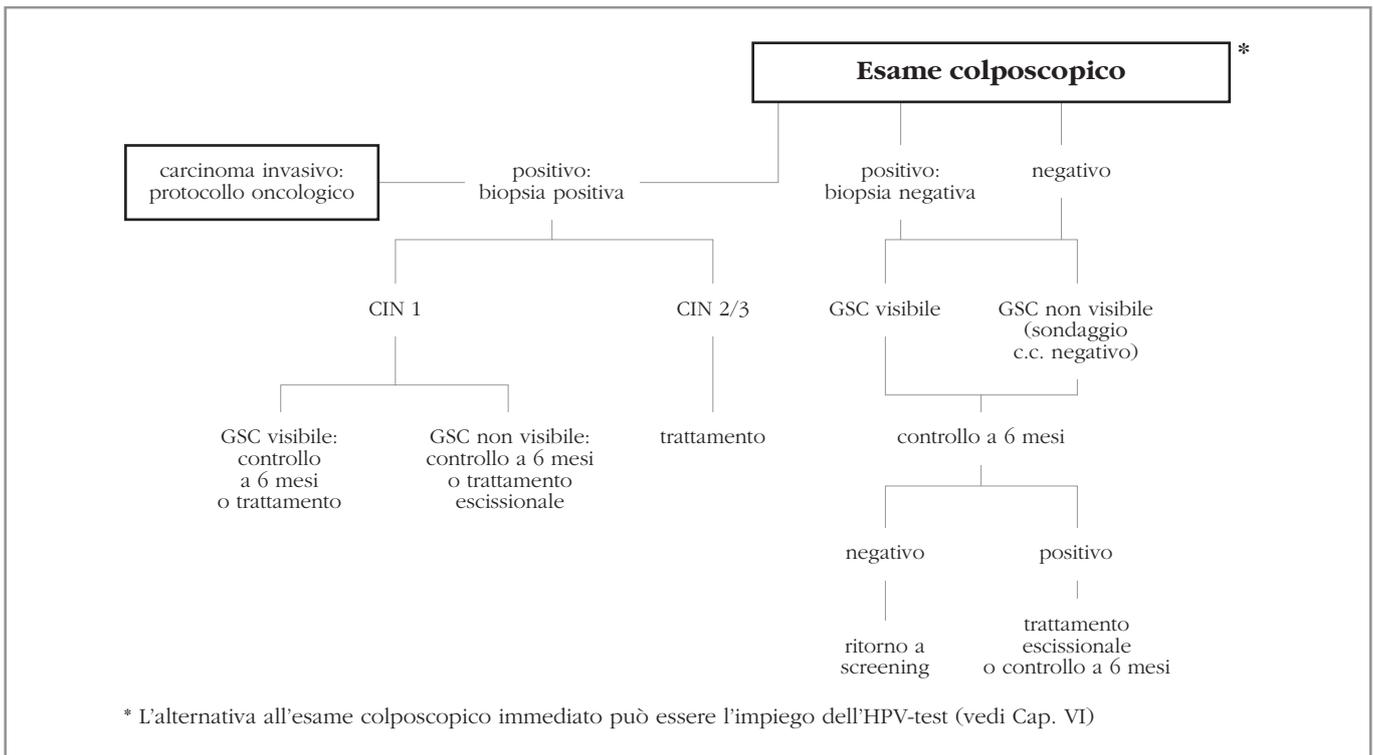
tra gli altri fattori sono presi in considerazione anche l'entità dell'interessamento delle cripte ghiandolari e di più quadranti, l'epoca della diagnosi, l'età della paziente e la sede della giunzione squamocolonnare. Molti lavori sono stati basati su follow up di pazienti sottoposte a conizzazione 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 lesione. 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. 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-colonnare 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. 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 coniforme, 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

Le pazienti con diagnosi di ASC-US hanno una previsione di circa il 5÷17% di avere una diagnosi istologica di CIN II CIN III. Quelle con ASC-H possono giungere ad una diagnosi istologica di CIN II CIN III nel 24-94% dei casi. Con la diagnosi di ASC la possibilità

Tabella I – Diagnosi citologica: ASC-US



di giungere ad una diagnosi istologica di carcinoma è di circa dello 0.2%<sup>54</sup>.

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 I, 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 CO<sub>2</sub>.

Se la diagnosi istologica fosse di CIN II/III 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 post-menopausa con ASC-US, senza controindicazioni, può essere utile un controllo dopo trattamento estrogenico topico. In questi casi l'esame citologico va eseguito 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 consi-

glia un trattamento escissionale diagnostico.

In aggiunta a quanto sopra riportato riteniamo, attualmente, ugualmente valida l'opzione, per il solo ASC-US, dell'invio immediato alla esecuzione del test per l'HPV, con esecuzione dell'esame colposcopico nel solo gruppo di pazienti risultate positive per HPV ad alto rischio. Le pazienti con HPV-test negativo possono essere inviate a controllo citologico a 12 mesi; se risultano negative, ritornano a screening. Una nuova positività per ASC-US o superiori rinvia direttamente a colposcopia<sup>9,10,11,12,13,55,56</sup>.

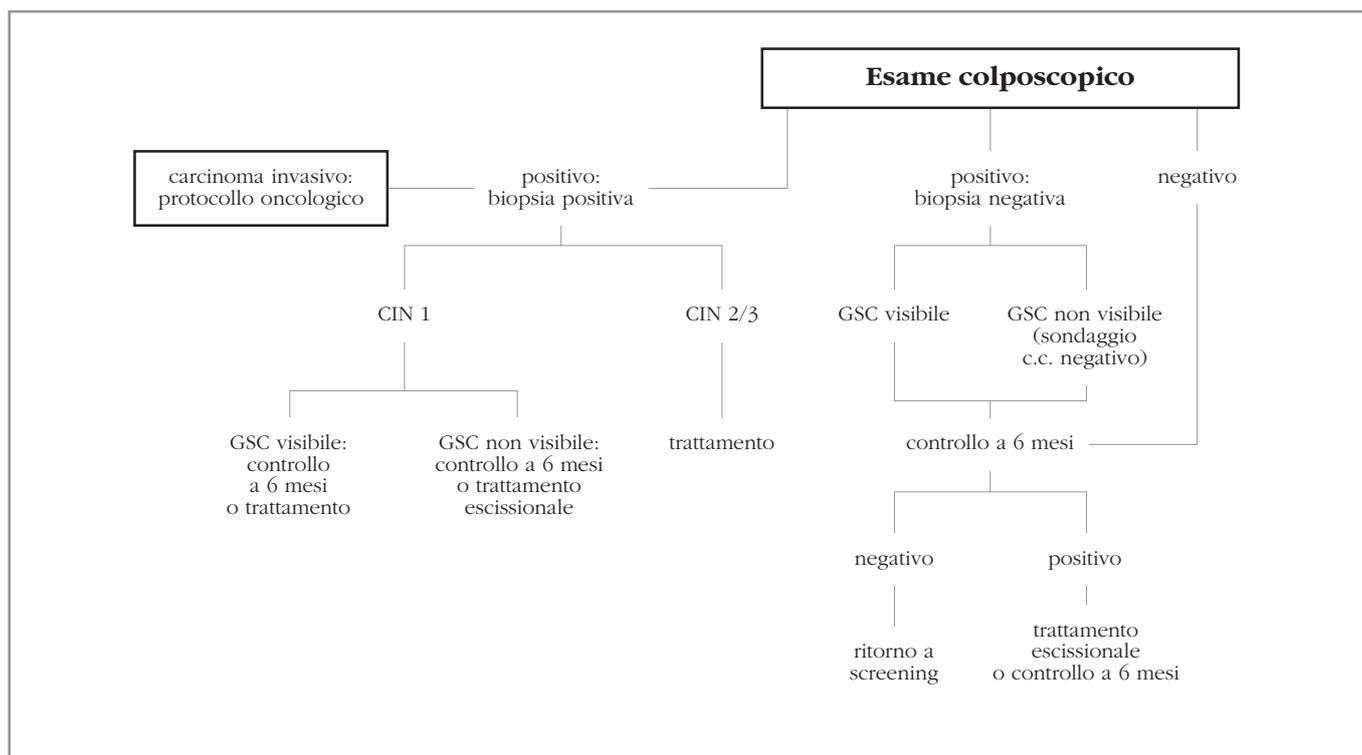
### Gestione della paziente con diagnosi citologica:

#### SIL di basso grado (L-SIL) e ASC-H

La diagnosi citologica di L-SIL è correlata, secondo i dati della letteratura, con circa il 15-30% di diagnosi istologica finale di CIN II-CIN III<sup>54</sup>.

Con questa diagnosi al Pap test, la paziente deve essere inviata ad esame colposcopico (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 di diagnosi istologica fosse quella di CIN II/III occorre eseguire il trattamento. In caso di CIN I 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 e ASC-H se dopo il primo controllo colposcopico non si evidenziasse alcuna lesione, si rimanda ad un controllo colposcopico e citologi-

Tabella II – Diagnosi citologica: SIL di basso grado - ASC H



co 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.

#### 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 colposcopico<sup>54</sup> (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 II o CIN III si procede al trattamento. In caso di CIN I all'istologia, si può riinviare 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 dia-

gnosi di CIN dal 9 al 54%; di un AIS dallo 0 all'8% e di carcinoma invasivo dall'1 al 9%<sup>54</sup>.

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. 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.

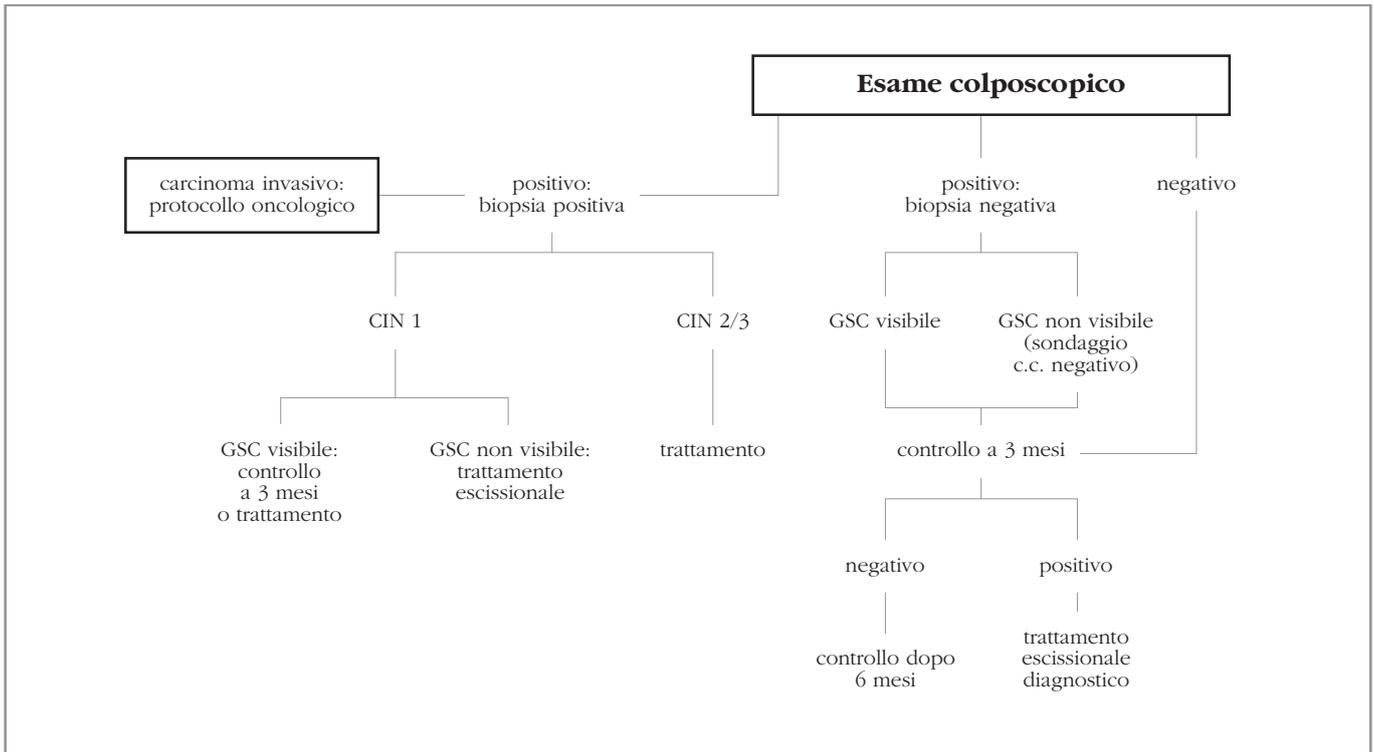
Se ad un controllo colposcopico negativo, l'esame citologico endocervicale si conferma positivo, si raccomanda un trattamento escissionale diagnostico.

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 II-CIN III o AIS si procede con un trattamento escissionale.

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

Tabella III – Diagnosi citologica: SIL di alto grado/carcinoma squamocellulare



### Controllo post trattamento

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

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 invasivo<sup>24</sup>. 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.

Alla luce dei dati della letteratura è attualmente ritenuta, oggi, valida anche un'altra scelta, oltre a quella sopra esposta, che potrà essere:

colposcopia, citologia e HPV-test dopo 6 mesi:

- a- se negativi controllo (Pap-test e HPV-Test) a 12 mesi e poi (se negativi) ritorno a screening;
- b- se colposcopia e/o citologia fossero positivi: percorso secondo grado della lesione; se colposcopia e/o citologia fossero negativi, ma HPV positivo: controllo a 6 mesi.

Ci sarà un ritorno a screening dopo due controlli negativi consecutivi<sup>8,9,10,11,12,13,55,56</sup>.

## Capitolo VII GESTIONE DELLA PAZIENTE GRAVIDA CON PAP TEST ANORMALE

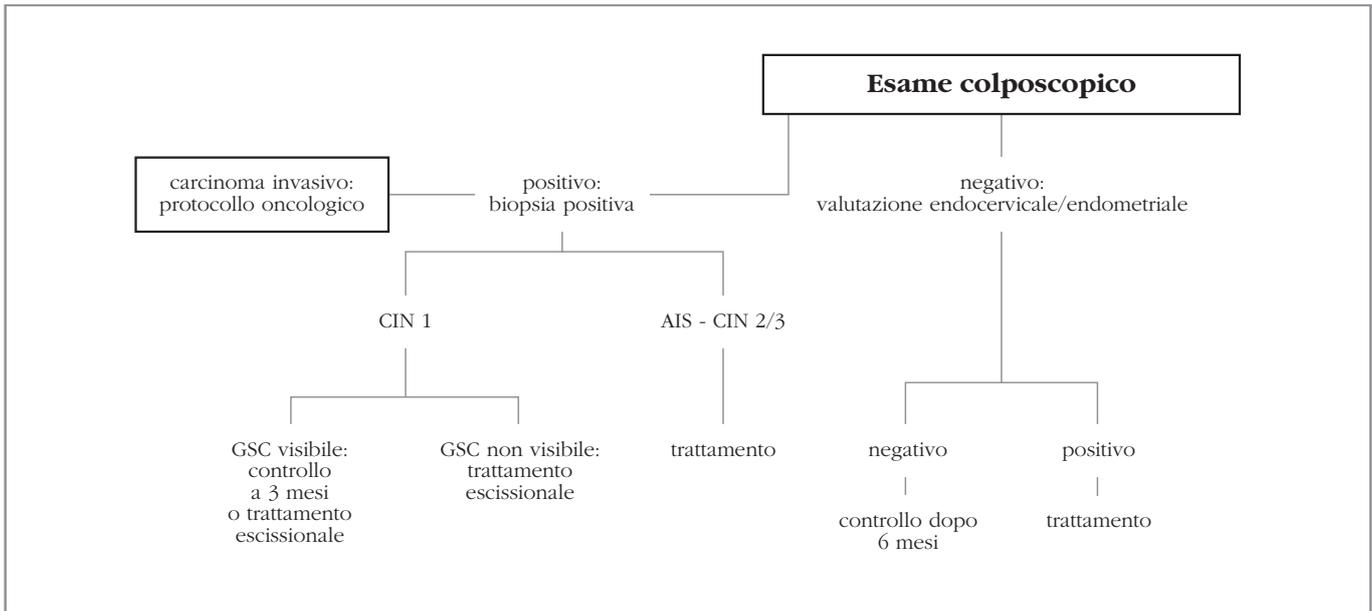
L'aumento dell'età media della prima gravidanza, compresa oggi tra i 25 ed i 35 anni, ha determinato in questi ultimi anni un incremento dei casi di patologia neoplastica diagnosticata in gravidanza. Fino a pochi anni fa, questo tipo di patologia rimaneva misconosciuta pertanto poco studiata; oggi, invece, è una evenienza clinica che si osserva nello 0.03% -1% dei casi con valori fino all'1.3% per le lesioni preneoplastiche della cervice uterina<sup>57</sup>.

La gravidanza può e deve, pertanto, rappresentare un momento importante di sensibilizzazione all'esecuzione periodica e regolare del Pap-test.

Tutto questo suggerisce l'opportunità del Pap-test come screening per la patologia neoplastica del collo dell'utero in gravidanza e pone quindi il problema della gestione delle pazienti gravide che abbiano avuto un riscontro di anomalia citologica<sup>58</sup>.

La diagnosi di citologia anormale in gravidanza, viene confermata nel postpartum in circa il 68% - 76% dei casi, con una percentuale, tra queste, di HSIL del 3% - 7%; percentuale, quest'ultima, sovrapponibile a quella osservata per le non gravide. Circa il 30% delle donne con diagnosi di ASC-US in gravidanza e postpartum, presentano SIL ad una successiva biopsia; percentuale sovrapponibile a quella osservata per le non gravide. Inoltre, il 75% - 87% dei quadri colposcopici

Tabella IV – Diagnosi citologica: cellule ghiandolari atipiche



sono corrispondenti al risultato della citologia anormale in gravidanza.

Tutte le donne in gravidanza in assenza di un esame citologico recente, dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione citologica di screening. Tale esame è preferibile che venga effettuato nel corso del primo trimestre, in modo tale da permettere l'approccio più ottimale alla risposta citologica.

La gestione della donna gravida con Pap-test anormale non è sostanzialmente diversa da quella della non gravida e prevede la valutazione colposcopica seguita dalla eventuale biopsia mirata. L'esame colposcopico rimane un momento determinante nell'iter diagnostico, ed è segnalata una buona correlazione tra caratteristiche colposcopiche della lesione e diagnosi istologica anche in gravidanza, raggiungendo una accuratezza diagnostica del 99%.

Se la colposcopia, seguita dalla biopsia mirata rappresenta lo strumento diagnostico più importante nella gestione delle pazienti che presentano lesioni ASC-H e SIL di qualsiasi grado<sup>59,60,61</sup>, l'impiego dell'HPV-DNA test può rappresentare una valida opzione alla colposcopia nella gestione delle gravide con lesione ASC-US. In caso di lesione ASC-US ed HPV-DNA test negativo per alto rischio si rimanda al controllo citologico a 8-12 settimane dopo il parto che può essere eseguito per via vaginale salvo diversa indicazione ostetrica; in caso di HPV-DNA positivo per alto rischio si invia all'esame colposcopico.

Anche in caso di citologia positiva per AGC, sia AGC-NOS sia AGC "favor neoplasia" in gravidanza è raccomandata la colposcopia, mentre il curettage endocervicale nelle donne gravide è ritenuto inaccettabile.

Nelle donne in gravidanza è preferibile che la valuta-

zione colposcopica venga eseguita da personale medico esperto nel riconoscere colposcopicamente le alterazioni indotte dalla gravidanza<sup>62,63</sup>.

In presenza di reperto colposcopico positivo o sospetto per lesione cervicale è raccomandato l'approfondimento diagnostico con l'esecuzione di una biopsia mirata<sup>64</sup>. La biopsia cervicale in gravidanza presenta un rischio di emorragia dello 0.6%, nonostante l'aumentata vascolarizzazione della cervice stessa. Questa percentuale risulta sovrapponibile a quella osservata per le donne non gravide e dovrebbe assicurare gli operatori timorosi di emorragie incontrollabili.

Dal momento che una colposcopia non diagnostica può trasformarsi con il progredire della gravidanza in una colposcopia diagnostica, viene raccomandata per le donne con colposcopia insoddisfacente la ripetizione dell'esame colposcopico nell'arco di 6-12 settimane.

La diagnosi istologica di CIN in gravidanza fa emergere il problema riguardo il management. Il trattamento viene procrastinato a 6-12 settimane dopo l'espletamento del parto, che può essere effettuato per via vaginale, previa rivalutazione colposcopica della paziente<sup>65,66</sup>. Questa condotta di attesa, caratterizzata tuttavia da controlli seriati citologici e colposcopici ogni 12 settimane, è giustificata alla luce del fatto che la gravidanza non modifica in alcun modo la storia naturale della lesione. Inoltre la lesione displastica diagnosticata in gravidanza può scomparire dopo il parto, probabilmente per una perdita traumatica dell'epitelio patologico<sup>67,68</sup>.

L'indicazione all'approccio escissionale in gravidanza si ha in casi particolari, di lesione di alto grado che risalga il canale cervicale ed in cui non può essere escluso un carcinoma invasivo preclinico. In questi

casi l'approccio escissionale è necessario per differenziare le pazienti con stadio Ia1 secondo F.I.G.O., da quelle con carcinoma francamente invasivo.

In caso di diagnosi istologica di carcinoma cervicale microinvasivo in gravidanza è indicata la conizzazione dopo il primo trimestre (fino alla 20° settimana) per l'esclusione di una lesione francamente invasiva.

Diversi fattori debbono essere considerati nella scelta di un eventuale trattamento escissionale in corso di gravidanza che riguardano la sede ed estensione della lesione, le settimane di gestazione, le dimensioni del cono, l'abilità dell'operatore. Tuttavia le complicazioni come emorragia e aborto spontaneo correlate al trattamento sono frequenti, soprattutto nella conizzazione chirurgica, e l'altezza del cono appare essere direttamente proporzionale alle complicazioni<sup>69,70,71</sup>.

In conclusione possiamo riassumere la gestione della paziente gravida con pap test anormale nei seguenti punti:

- ogni donna all'inizio della gravidanza, ove non abbia eseguito un Pap-test con esito negativo, come da programma di screening, deve essere sottoposta, oltre ai comuni esami ostetrici, ad una valutazione citologica di screening mediante Pap-test;
- tale valutazione citologica è preferibile che venga eseguita nel corso del primo trimestre della gestazione in modo tale da permettere l'approccio più ottimale a qualsiasi risposta;
- la valutazione citologica, ed eventuale colposcopia, in gravidanza devono essere effettuate da personale medico esperto nella valutazione delle alterazioni citologiche e colposcopiche indotte dalla gravidanza;
- l'uso dell'HPV-DNA-test può trovare indicazione alla gestione delle pazienti gravide con lesione ASC-US, quale alternativa alla colposcopia immediata;
- la categoria delle lesioni AGC è associata ad un aumentato rischio di neoplasia cervicale rispetto alla categoria delle lesioni ASC o LSIL, ma in gravidanza è di difficile gestione;
- per le lesioni ASC-H e SIL, la biopsia sotto guida colposcopica è necessaria per definire la diagnosi ed escludere una neoplasia invasiva;
- la gravidanza non determina un aggravamento delle lesioni displastiche della cervice;
- la sola indicazione alla conizzazione in gravidanza è il sospetto di carcinoma invasivo preclinico;
- la citologia e la colposcopia post partum sono procedure fondamentali nel follow-up post partum, da effettuarsi a partire da 6-12 settimane dal parto<sup>71</sup>.

## 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. Proprio questa persistenza potrebbe spiegare l'aumentato rischio di SIL genitali nelle donne HIV infette.

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 nuovi.

In letteratura viene riportata: una prevalenza di SIL cervicale dal 20 al 60% (vs 3-10% nelle donne HIV negative); una incidenza di SIL di alto grado 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 di basso grado. È segnalato fino al 13% di interessamento plurisetoriale del basso tratto genitale.

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).

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 essere dipeso dall'alta incidenza e mortalità per le altre patologie AIDS-correlate. Il miglioramento dell'aspettativa 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 os-

servato alcun effetto sulla patologia HPV-correlata. Tale discrepanza è biologicamente plausibile per la possibile persistenza dell'HIV nelle mucose genitali (compartimentalizzazione) con conseguente deficit dell'immunità locale anche in una parte delle donne con risposta immunologica sistemica alla terapia anti-retrovirale (20%).

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 unanime.

Poichè 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.

L'efficacia dello screening citologico nella prevenzione delle forme invasive è sostenuta dai risultati di uno studio su 1661 donne HIV-positive seguite con Pap test semestrale per circa 7 anni che ha riportato una bassa incidenza di carcinoma invasivo, non diversa da quella osservata nel gruppo di controllo di donne HIV-negative<sup>72,73,74</sup>.

Uno studio multicentrico internazionale condotto su 1500 pazienti HIV-infette (Management of Abnormal Cytology in HIV-1 infected women - MACH-1, in pubblicazione) ha osservato una elevata accuratezza della citologia nella diagnosi della CIN di alto grado in confronto alla colposcopia (sensibilità 94%, specificità 65% vs 98% e 63% rispettivamente), confermando quanto riportato da Branca et al. In particolare, nessun caso di H-CIN era associato ad una citologia normale<sup>72,75</sup>.

Altri Autori raccomandano l'impiego routinario della colposcopia in associazione alla citologia nello screening di primo livello, considerando l'elevata sensibilità della metodica, la possibilità di effettuare contestualmente l'esame degli altri segmenti del basso tratto genitale e, in casi selezionati, la possibilità di procedere all'immediato trattamento delle lesioni (ad es. pazienti poco disponibili al follow-up).

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.

L'esame colposcopico ed eventualmente bioptico è comunque mandatario in ogni caso di citologia anor-

male, anche per anomalie di lieve entità.

Il test per la tipizzazione virale non è utile, pur con la sua elevata sensibilità, nel triage della citologia ASC a causa dell'elevata percentuale di positività anche nelle pazienti con citologia normale. Il suo impiego può permettere di selezionare le pazienti soggette a sviluppare la patologia cervicale e quindi meritevoli di una sorveglianza intensiva e, viceversa, ridurre la frequenza dei controlli nelle donne HPV-negative<sup>76</sup>.

Il controllo cito-colposcopico sembra essere più efficace rispetto alla sola citologia per il follow-up delle lesioni di basso grado<sup>77</sup>.

Nonostante sia un grosso problema clinico rilevante 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 SIL genitali, quando indicato, è rappresentata da una bassa aspettativa di vita (AIDS terminale).

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.

Sembra, pertanto, corretto suggerire il seguente protocollo

- **Prima visita.**

- 2 Pap test semestrali          ovvero
- Pap test e colposcopia          ovvero
- Pap test, HPV test ± colposcopia (esame dell'intero basso tratto genitale, perineo e periano).

- **Follow-up**

- a. Citologia normale ± reperto colposcopico normale
  - i. paziente immunocompetente (CD4+ >500 cell/ml e carica plasmatica di HIV-RNA <100.000 copie/mL): citologia annuale.
  - ii. paziente immunodepressa (CD4+ <500 cell/ml o carica plasmatica di HIV-RNA >100.000 copie/mL): citologia semestrale.
  - iii. paziente immunodepressa con HPV test negativo: citologia annuale.
- b. Citologia anormale (≥ ASC-US)
  - i. Esame colposcopico

- c. SIL di basso grado istologicamente accertata
  - i. donne immunocompetenti e disposte al follow up: l'osservazione cito-colposcopica può essere proposta per piccole lesioni.
  - ii. donne immunodepresse, lesioni estese o persistenti nel tempo: trattamento preferibilmente escissionale.
- d. SIL di alto grado istologicamente accertata
  - i. trattamento preferibilmente escissionale, come nelle donne HIV negative
  - ii. follow-up dopo terapia: esame citologico e colposcopico semestrale, HPV test annuale.

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

Il consenso informato si articola in due fasi: informazione del paziente e consenso del paziente medesimo<sup>78</sup>.

Il consenso per essere valido deve essere consapevole; per essere consapevole deve essere informato.

L'informazione è il primo dovere del medico verso il paziente.

Il compito del medico è quello di informare e non di imporre l'informazione.

L'informazione deve essere onesta, cioè prestata con chiarezza e comprensione di linguaggio, con essenzialità dei contenuti, per una decisione consapevole del malato nei confronti della diagnosi; della prognosi e per le possibilità e gli strumenti terapeutici (Allegato 4). Deve contenere eventuali alternative terapeutiche; benefici e rischi; decorso postoperatorio e tempi di degenza; incidenza del trattamento sulla qualità della vita; strutture sanitarie più idonee allo scopo; rischi in caso di rifiuto della cura.

Il consenso non è un atto formale, da chiedere "una tantum", ma un processo continuo fatto di ben precisi contenuti sottoposto a verifica periodica.

È necessario informare già al momento del primo incontro. Di seguito viene riportato il decalogo per un corretto consenso informato:

- il consenso deve essere scritto (vedi allegato);
- il consenso deve comprendere una parte generale ed una specifica in relazione alla patologia da trattare;
- il linguaggio deve essere comprensibile;
- la formula deve includere una frase che specifichi l'indicazione delle procedure diagnostiche e/o terapeutiche impiegate;
- i benefici/rischi che si possono verificare;
- rispetto della riservatezza delle informazioni relative

al paziente;

il consenso espresso è sempre revocabile;

la raccolta del consenso dovrebbe avvenire non prima delle 24-48 ore precedenti l'inizio del trattamento;

deve riportare la firma del paziente e congiuntamente la firma del medico, indicazione della data e possibilmente in presenza di testimoni;

il modulo deve prevedere una dichiarazione esplicita della paziente sulla completezza, chiarezza e adeguatezza delle informazioni ricevute;

il consenso deve contenere informazioni adeguate anche su terapie alternative e/o integrative;

deve contenere informazioni adeguate sulla appropriatezza del trattamento proposto.

Nel caso della day-surgery, al momento della dimissione, devono essere fornite alla paziente informazioni esaurienti relative alle modalità di comportamento sulle prescrizioni mediche da attuare dopo la dimissione. In presenza di controindicazioni si dovrà attuare un regime di degenza tradizionale.

Nell'ipotesi in cui la paziente dovesse effettuare una lunga terapia farmacologica dovrà entrare in gioco la figura del medico di medicina generale. Spetterà a quest'ultimo identificare periodicamente le condizioni cliniche della paziente e vigilare sulla corretta adeguatezza delle prescrizioni specialistiche.

La responsabilità professionale potrebbe rilevarsi per non aver preventivamente verificato la possibilità di una idonea prosecuzione del regime di cura a domicilio o per aver delegato la cura e/o la custodia della paziente a familiari incapaci a rispettare il piano terapeutico.

## 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 (Allegati 2 e 3).

La formazione deve avere una componente teorica ed una pratica<sup>54</sup>, 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 squamocolonnare;
- La presenza o meno di una lesione visibile;
- Il giudizio colposcopico finale e le 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.

La SICPCV ha studiato la possibilità di fornire a tutti i suoi iscritti una procedura per l'Accreditamento di Eccellenza per gli operatori in colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore e a tale proposito ha elaborato un manuale specifico<sup>54,79,80</sup>.

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 di Eccellenza 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 di Eccellenza 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 standards 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, 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 definito le modalità per conseguirlo<sup>54</sup>.

## 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 anomalie delle cellule epiteliali a causa di... (*specificare la ragione*)

## CLASSIFICAZIONE GENERALE

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

## INTERPRETAZIONE/RISULTATO

### NEGATIVO PER LESIONI INTRAEPITELIALI O MALIGNE

#### 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*

#### Altre modificazioni non neoplastiche (*opzionale: la lista non è esaustiva*)

- 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 includenti: HPV/displasia lieve/CIN 1
- Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado 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 (*lista non esaustiva*)

- Cellule endometriali in donne  $\geq 40$  anni di età

Allegato 2 - Classificazione Colposcopica  
Internazionale IFCCP 2002<sup>16</sup>

**I REPERTI COLPOSCOPICI NORMALI**

- Epitelio pavimentoso originario
- Epitelio cilindrico
- Zona di Trasformazione Normale

**II REPERTI COLPOSCOPICI ANORMALI**

- 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**

- Giunzione squamo-colonnare non visualizzata
- Infiammazione grave, atrofia grave, trauma
- Cervice non visibile

**V REPERTI MISCELLANEI**

- Condiloma esofitico
- Cheratosi
- Erosione
- Infiammazione
- Atrofia
- Deciduiosi
- Polipi

\* **Grado 2** (modificazioni maggiori)

Allegato 3 - Scheda colposcopica (in accordo con Barcellona 2002: modificata)

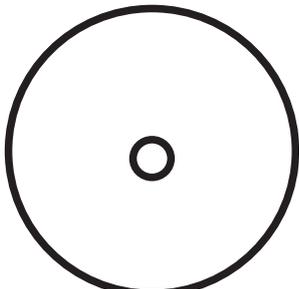
<b>CONCLUSIVO:</b> giunzione squamocolumnare (GSC)	<input type="checkbox"/> visibile esocervicale
	<input type="checkbox"/> visibile endocervicale

<b>INSODDISFACENTE PER:</b>	<input type="checkbox"/> GSC non visibile	<input type="checkbox"/> flogosi intensa
	<input type="checkbox"/> cervice non completamente evidenziabile	<input type="checkbox"/> atrofia grave

<b>QUADRO COLPOSCOPICO NORMALE</b>					
Epitelio originale:	<input type="checkbox"/> trofico	Epitelio cilindrico:	<input type="checkbox"/> fino a 1/3		
	<input type="checkbox"/> atrofico		<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"/> sbocchi ghiandolari			
	<input type="checkbox"/> completa	<input type="checkbox"/> cisti di Naboth			

<b>QUADRO COLPOSCOPICO ANORMALE</b>					
Trasformazione anormale Grado 1 (G 1):	<input type="checkbox"/> epitelio bianco sottile				
	<input type="checkbox"/> mosaico regolare				
	<input type="checkbox"/> puntato regolare				
Trasformazione anormale Grado 2 (G 2):	<input type="checkbox"/> epitelio bianco ispessito				
	<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				

<b>REPERTI MISCELLANEI</b>					
<input type="checkbox"/> Condilomatosi florida					
<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			

<b>TEST DI SCHILLER</b>		.....
<input type="checkbox"/> Captante		.....
<input type="checkbox"/> Non captante		.....
<input type="checkbox"/> Parzialmente captante		.....
		.....

## Allegato 4

DIPARTIMENTO DI .....

UNITÀ OPERATIVA DI .....

Responsabile dott. ....

UNITÀ DI DAY SURGERY e/o C.A. Responsabile dott. ....

Atto di consenso, previa informazione,  
 ad esame: .....

intervento chirurgico/procedura invasiva in regime di day-surgery: .....

Io sottoscritto/a .....

1. dichiaro di aver ricevuto le informazioni orali e scritte necessarie a comprendere l'esame / l'intervento che i Chirurghi di questa Unità giudicano utile per il trattamento della mia malattia e di aver avuto tempo e modo di valutarle ai fini del presente atto di consenso;
2. mi sono resa conto delle caratteristiche della mia malattia, delle finalità dell'atto operatorio o delle eventuali alternative di cura in ricovero ordinario;
3. sono stata informata del fatto che in relazione all'intervento si potranno verificare complicazioni anche gravi, la cui entità e probabilità di incidenza mi sono state spiegate in modo chiaro e per me comprensibile, così come mi sono state rese note le possibilità di successo;
4. ho preso atto:
  - dei criteri di selezione per l'intervento propostomi in day surgery,
  - della scelta di metodologia chirurgica e di tecnica anestesiologicala riservatami,
  - dell'eventuale necessità di conversione del trattamento in day surgery a ricovero ordinario,
  - della possibilità, dopo la dimissione, di comunicare con il medico della day surgery (reperibile 24 ore al giorno),
  - del dovere, da parte mia, non solo di segnalare preventivamente le malattie, i traumi e le terapie pregresse, nonché le allergie ed intolleranze presentate, ma di sottoporsi, prima e dopo l'intervento, agli esami necessari e di attenersi con scrupolo alle prescrizioni ed ai controlli prescrittami,
  - della possibilità della recidiva della patologia trattata.
5. do atto che mi sono state spiegate, in termini che ho capito, caratteristiche e modalità di esecuzione dell'intervento sopra specificato, compresi i rischi, e che ho ricevuto dai medici soddisfacenti informazioni e risposte:
6. acconsento all'intervento chirurgico/procedura invasiva che mi viene proposto come alternativa migliore, consistente in: .....

Data .....

Firma della paziente .....

Firma del rappresentante legale .....

Firma del familiare o rappresentante legale .....

Firma del familiare o persona di fiducia .....

Firma del medico che ha raccolto 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.
- Origoni M. HPV-Test percorso diagnostico-terapeutico. *Atti Corso "Linee guida per la gestione della paziente con pap-test anormale"* Milano 9 settembre 2005.
- Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human Papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, The Netherlands, France and Italy. *J Natl Cancer Inst*. 2005, 97(12):888-895.
- Lörincz AT. Screening for cervical cancer: New alternatives and research. *Salud publica Mex* 2003, 45(3):376-387.
- Solomon D, Schiffman M, Tarone B, for the ALTS Group. Comparison of three management strategies for patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS): baseline results from a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2001, 93(4):293-299.
- The ASCUS-Low SIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003, 188(6):1383-139.
- Cox T, Cuzick J. *Gynecologic Oncology* 103 (2006) 8-11.
- 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 Testo Atlante Mediacom* Ed. 2002.
- 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.
- F. Boselli *Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore: Testo Atlante Mediacom Editore Modena* - 2003
- 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., Ghiringhella 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.
- Sopracordevole F. *Atti Corso "Linee guida per la gestione della paziente con pap-test anormale"* Milano 9 settembre 2005.
- Wright T.C., Cox J.T., Massad L.S., Carlson J., Twiggs L.B., Wilkinson E.J.: 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervix intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:295-304
- Sopracordevole F., Angelini n., Gardonio V., Nicodemo M., Sisto R., De Piero G., Giorda G., Campagnutta E.: *Trattamento della neoplasia intraepiteliale cervicale. La Colposcopia in Italia* 2006;3:16-23
- Manivasagam R., Flynn P.M., Bolger B.S.: Hysterectomy for abnormal cervical cytology following treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *J Obstet Gynaecol* 2004; 24(1):72-3
- Penna C., Fambrini M., Fallani M.G., Pierelli A., Scarselli G., Marchionni M.: Laser CO<sub>2</sub> conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):771-5
- Numnum T.M., Kirby T.O., Leath C.A., Huh W.K., Alvarez R.D., Straughn J.M.: A prospective evaluation of "see and treat" in women with HSIL pap smear results: is this an appropriate strategy? *J Low Genit Tract Dis* 2005; 9(1):2-6.
- Ng K.Y., Chang C.K., Chen J., Wang P.H., Teng S.W.: Is direct large loop electric excision for the transformation zone reasonable in the investigation of high grade squamous intraepithelial lesions in the cervical smears? *Eur J Gynaec Oncol* 2004;25(1):61-65
- Berdichevsky L., Karmin R., Chuang L.: Treatment of high grade squamous intraepithelial lesions: a 2- versus 3- step approach. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190:1424-6
- Orbo A., Arnesen T., Arnes M., Straume B.: Resection margins in conization as prognostic markers for relapse in high-grade dysplasia of the uterine cervix in northern Norway: a retrospective long term follow-up material. *Gynecol Oncol* 2004;93:479-83
- Ueda M., Ueki K., Kanemura M., Izuma S., Yamaguchi H., Nishiyama K., Tanaka Y., Terai Y., Ueki M.: Diagnostic and therapeutic laser conization for cervical intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 2006;101:143-146
- Martin-Hirsch P.L., Paraskevaides E., Kitchener H.: *Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. The Cochrane Library* 2004; 1.
- Mazouni C., Porcu G., Haddad O., Dales J.P., Taranger-Charpin C., Piana L., Bonnier P.: Conservative treatment of cervical intraepithelial neoplasia using a cold-knife section technique. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121(1):86-93
- Mojana G. *Chirurgia Ginecologica Ambulatoriale e Day Surgery: normative. in Chirurgia Ginecologica Ambulatoriale e Day Surgery. R. Piccoli, F. Boselli. Mediacom ed. 2006*
- Boselli F. CIN e condilomatosi cervicale, trattamento con elettrochirurgia a radiofrequenza. in *Chirurgia Ginecologica Ambulatoriale e Day Surgery. R. Piccoli, F. Boselli. Mediacom ed. 2006*
- Piccoli R. CIN trattamento con conizzazione chirurgica a lama fredda. in *Chirurgia Ginecologica Ambulatoriale e Day Surgery. R. Piccoli, F. Boselli. Mediacom ed. 2006*
- Sopracordevole F. CIN trattamento con LaserCO<sub>2</sub>. in *Chirurgia Ginecologica Ambulatoriale e Day Surgery. R. Piccoli, F. Boselli. Mediacom ed. 2006*
- Shin C.H., Schorge J.O., Lee K.R., Sheets E.E.: Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;79:6-10
- Sopracordevole F., Angelini

- M., Penna C., Boselli F., Origoni M., Barbero M., Scirpa P., Ghiringhello B., Marchionni M., Gallia L., Privitera S.: *Trattamento dell'adenocarcinoma in situ della cervice uterina: studio multicentrico SICPCV. Dati preliminari. Atti XXI Congresso SICPCV, Milano 24-26 Novembre 2006*
40. Bryson P., Stulberg R., Shepherd L., McLelland K., Jeffrey J.: Is electrosurgical loop excision with negative margins sufficient treatment for cervical ACIS? *Gynecol Oncol* 2004;93:465-8
41. Akiba Y., Kubushiro K., Fukuchi T., Fujii T., Tsukazaki K., Mukai M., Nozawa S.: Is laser conization adequate for therapeutic excision of adenocarcinoma in situ of the uterine cervix?. *J Obstet Gynaecol Res* 2005;31:252-6
42. El-Ghobashy AA., Shaaban AM., Herod J., Herringtons CS.: The pathology and management of endocervical glandular neoplasia. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:583-592
43. Goldstein N.S.: An investigation of the mechanisms underlying the disparity between rate of residual endocervical adenocarcinoma in situ (AIS) in hysterectomy specimens and clinical failure rate following conservatively treated AIS. *Am J Clin Pathol* 2004;122(4):540-5
44. Creasman W.T.: New gynecologic cancer staging. *Gynecol Oncol* 1995;58:157-8
45. Raspagliesi F., Ditto A., Quattrone P., Solima E., Fontanelli R., Dousias V., Kusamura S., Carcangiu M.L.: Prognostic factors in microinvasive cervical squamous cell cancer: long term results. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15(1):88-93
46. Sopracordevole F. Il carcinoma microinvasivo della cervice uterina. Stato dell'arte e dati preliminari dello studio sul management in Italia patrocinato dal direttivo 2000-2003 della SICPCV. Atti XVIII Congresso SICPCV, Modena 4-6 Dicembre 2003
47. Creasman W.T., Kohler M.F.: Is vascular space involvement an independent prognostic factor in early cervical cancer? *Gynecol Oncol* 2004;92(5):25-29
48. Steed H., Capstick V., Shepansky A., Honore L., Hiltz M., Faught W.: Early cervical cancer endometrial involvement: is it significant? *Gynecol Oncol* 2006 (in press)
49. Sopracordevole F. Neoplasia Vaginale Intraepiteliale. in *Chirurgia Ginecologica Ambulatoriale e Day Surgery*. R. Piccoli, F. Boselli. Mediacom ed. 2006
50. Yalcin O.T., Rutherford T.J., mChambers S.K., Chambers J.T., Schwartz P.E.: Vaginal intraepithelial neoplasia: treatment by carbon dioxide laser and risk factors for failure. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003;106:64-8
51. Haidopoulos D., Diakomanolis E., Rodolakis A., Voulgaris Z., Vlachos G., Intsaklis A.: Can local application of imiquimod cream be an alternative mode of therapy for patients with high grade intraepithelial lesions of the vagina? *Int J Gynecol Cancer* 2005;18:898-902
52. Ogino I., Kitamura T., Okajima H., Matsubara S.: High-dose-rate intracavitary brachytherapy in the management of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:881-7
53. Ghiringhello B., Atti Corso "Linee guida per la gestione della paziente con pap-test anormale" Milano 9 settembre 2005
54. GESTIONE DELLA PAZIENTE CON PAP TEST ANORMALE Linee Guida Edizione 2002 La Colposcopia in Italia Anno XIX - N.1-dicembre 2002
55. Cristoforoni P., Atti Corso "Linee guida per la gestione della paziente con pap-test anormale" Milano 9 settembre 2005
56. Boselli F. HPV-Test atti Corso Patologia del tratto genitale inferiore: prevenzione, diagnosi, terapia. Il trattamento a radiofrequenza. Asti, 26-28 Ottobre 2006.
57. DiSaia P.J., Creasman W.T. *Clinical Gynecologic Oncology*. Sixth Edition. Mosby Inc. 2002
58. Morimura Y, Fujimori K, Soeda S, Hashimoto T, Takano Y, Yamada H, Yanagida K, Sato A. Cervical cytology during pregnancy-comparison with non-pregnant women and management of pregnant women with abnormal cytology. *Fukushima J Med Sci*. 2002 Jun;48(1):27-37
59. Basta A, Szczudrawa A, Pitynski K, Kolawa W. The value of colposcopy and computerised colposcopy in diagnosis and therapeutic management of CIN and early invasive cervical cancer in pregnant women. *Ginekol Pol*. 2002 Apr;73(4):307-13
60. Chheng DC, Elgert P et al: Clinical significance of atypical glandular cells of undetermined significance in postmenopausal women. *Cancer* 2001;93: 1-7
61. Jain AG et al. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:298-302
62. Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinson EJ; ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities. *JAMA*. 2002 Apr 24;287(16):2120-9
63. Huff BC. Abnormal cervical cytology in pregnancy: a laboratory and clinical dermatologic perspective. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2000 Jun;14(1):52-62
64. Siddiqui G, Kurzel RB, Lampley EC, Kang HS, Blankstein J. Cervical dysplasia in pregnancy: progression versus regression post-partum. *Int J Fertil Womens Med*. 2001 Sep-Oct;46(5):278-80
65. Vlahos G, Rodolakis A, Diakomanolis E, Stefanidis K, Haidopoulos D, Abela K, Georgountzos V, Michalas S. Conservative management of cervical intraepithelial neoplasia (CIN(2-3)) in pregnant women. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54(2):78-81.
66. Creasman WT. Cancer and pregnancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Sep;943:281-6
67. Strinic T, Bukovic D, Karelovic D, Bojic L, Stipic I. The effect of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings. *Coll Antropol*. 2002 Dec;26(2):577-82
68. Siristatidis Ch, Vitoratos N, Michailidis E, Syciotis C, Panagiotopoulos N, Kassanos D, Salamalekis E. The role of the mode of delivery in the alteration of intrapartum pathological cervical cytologic findings during the postpartum period. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2002;23(4):358-60
69. ACOG PRACTICE BULLETIN Management of Abnormal Cervical Cytology and Histology. Number 66, September 2005
70. ACOG PRACTICE BULLETIN Human Papillomavirus. Number 61, April 2005
71. Ciavattini A. Atti Corso "Linee guida per la gestione della paziente con pap-test anormale" Milano 9 settembre 2005
72. Branca M, Rossi E, Alderisio M, Migliore G, Morosini PL, Vecchione A et al. Performance of cytology and colposcopy in diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-positive and HIV-negative women. *Cytopathology* 2001;12:84-93]
73. Agarossi A. Atti Corso "Linee guida per la gestione della paziente con pap-test anormale" Milano 9 settembre 2005
74. [Massad LS, Seaberg EC, Watts DH, Hessel NA, Melnick S, Bitterman P et al. Low incidence of invasive cervical cancer among HIV-infected US women in a prevention program. *AIDS* 2004;18:109-113]
75. [Management of Abnormal Cytology in HIV-1 infected women (MACH-1) Study Group. An International Cohort Study of Cervical Pathology in HIV-1 Infected Women: Cross Sectional Baseline Data. *Int J Cancer*. In press.
76. [Womack SD, Chirenje ZM, Gaffikin L, Blumenthal PD, McGrath JA, Chipato T, et al. HPV-based cervical cancer screening in a population at high risk for HIV infection. *Int J Cancer* 2000;85:206-10]
77. [Robinson WR, Luck MB, Kendall MA, Darragh TM. The predictive value of cytologic testing in women with the Human Immunodeficiency Virus who have low-grade squamous cervical lesions: a substudy of a randomized,

phase III chemoprevention trial. Am J Obstet Gynecol 2003;188:896-900]

78. Procaccianti P. Atti Corso "Linee guida per la gestione della paziente con pap-test anormale" Milano 9 settembre 2005
79. 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.
80. NHSCSP Publication n° 2 January 1996. Standards and Quality in Colposcopy. David Lusley Ed.