

RACCOMANDAZIONI SICPCV 2019

Gestione colposcopica delle lesioni del
basso tratto genitale

CAPITOLO 1 Gestione delle lesioni citologiche



Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale

Versione 1.0 del 07/02/2019

CONSIGLIO DIRETTIVO 2016-2019

PRESIDENTE

Maggiorino Barbero

VICE PRESIDENTI

Carmine Carriero, Andrea Ciavattini, Antonio Frega

CONSIGLIERI

Alberto Agarossi, Massimo Capodanno, Paolo Cattani, Maria Grazia Fallani, Paolo Scirpa,
Francesco Sopracordevole

COMITATO SCIENTIFICO 2016-2019

Angelo Baldoni, Paolo Cristoforoni, Rosa De Vincenzo, Jacopo Di Giuseppe, Paola Garutti,
Alessandro Ghelardi, Bruno Ghiringhello, Carlo Antonio Liverani, Ankica Lukic, Giovanni
Maina, Giovanni Miniello, Giancarlo Mojana, Alessio Pagan, Antonino Perino, Annalisa
Pieralli, Mario Preti, Matilde Sansone, Sergio Votano, Claudio Zanardi.

ESTENSORI

Alberto Agarossi

Maggiorino Barbero

Paolo Cattani

Andrea Ciavattini

Nicolò Clemente

Paolo Cristoforoni

Anna Del Fabro

Giovanni Delli Carpini

Jacopo Di Giuseppe

Paola Garutti

Luca Giannella

Carlo Antonio Liverani

Paolo Scirpa

Francesco Sopracordevole

REVISORI

Maggiorino Barbero

Paolo Cattani

Andrea Ciavattini

Paolo Cristoforoni

Francesco Sopracordevole

INDICE

1. INTRODUZIONE	3
2. LISTA DELLE ABBREVIAZIONI	4
3. TERMINOLOGIA	5
3.1 Citologia cervicale	5
3.2 Istologia delle lesioni squamose	6
3.3 Istologia delle lesioni ghiandolari	7
3.4 Colposcopia	8
3.5 HR-HPV test	9
4. LIVELLI DI EVIDENZA E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	11

CAPITOLO 1 - GESTIONE DELLE LESIONI CITOLOGICHE

5. GESTIONE DELLA DONNA CON HR-HPV TEST POSITIVO E CITOLOGIA CERVICALE NEGATIVA	13
6. GESTIONE DELLA DONNA CON CITOLOGIA ASC-US	15
7. GESTIONE DELLA DONNA CON CITOLOGIA LSIL	19
8. GESTIONE DELLA DONNA CON CITOLOGIA ASC-H/HSIL/CARCINOMA SQUAMOCELLULARE	22
9. GESTIONE DELLA DONNA CON CITOLOGIA GHIANDOLARE ANORMALE	26

1. INTRODUZIONE

Le raccomandazioni della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV) sulla gestione colposcopica delle lesioni del basso tratto genitale nascono dopo una lunga e meditata valutazione della letteratura che ha coinvolto il Consiglio Direttivo e il Comitato Scientifico della nostra Società, ma sono anche frutto del continuo confronto con i nostri Soci e dell'attivo contributo da loro apportato.

L'incalzante susseguirsi di nuove conoscenze scientifiche e tecnologiche che negli ultimi anni ha caratterizzato questa branca della ginecologia ha reso estremamente difficile l'applicazione clinica degli stessi risultati teorici acquisiti. Per tale motivo nella stesura di questa pubblicazione è stata nostra cura raccomandare percorsi diagnostici, terapeutici e di follow up fondati su robuste evidenze della letteratura; allorquando, tuttavia, le evidenze a disposizione siano risultate più deboli o incerte (caso non infrequente negli scenari nuovi e complessi che spesso il colposcopista deve affrontare) abbiamo fatto riferimento alla buona pratica clinica ed al consenso della comunità scientifica.

Le indicazioni proposte, pertanto, non vanno intese come modelli comportamentali rigidi ed imm modificabili ma vanno utilizzate in modo flessibile in sintonia sia con i nuovi dati che verranno forniti dalle future ricerche, sia con i fattori locali - organizzativi e/o ambientali - che possono pesantemente impattare sull'attività pratica, sia con l'inalienabile libertà della donna di gestire la propria salute.

È nostro auspicio aver realizzato uno strumento di lavoro snello ma completo e coerente con le evidenze scientifiche; uno strumento da utilizzare facilmente nell'attività clinica quotidiana ma che possa anche essere di aiuto ad ottimizzare il servizio erogato, a valorizzare la nostra figura di medico e, soprattutto, a migliorare la salute della donna.

Le raccomandazioni sono presentate in tre capitoli principali, il primo riguardante la gestione colposcopica delle donne con referto citologico cervicale anormale, il secondo riguardo la gestione delle diagnosi istologiche cervicali e il terzo riguardo la gestione dei casi particolari.

2. LISTA DELLE ABBREVIAZIONI

ANTZG1	abnormal transformation zone grade 1
ANTZG2	abnormal transformation zone grade 2
ASC-H	atypical squamous cells - cannot exclude HSIL
ASC-US	atypical squamous cells of undetermined significance
CGIN	cervical glandular intraepithelial neoplasia
CIN	cervical intraepithelial neoplasia
FN	favor neoplastic
GSC	giunzione squamocolumnare
HPV	human papillomavirus
HR-HPV	high-risk human papillomavirus
HSIL	high-grade squamous intraepithelial lesion
LAST	lower anogenital squamous terminology
LSIL	low-grade squamous intraepithelial lesion
NOS	not otherwise specified
NTZ	normal transformation zone
RCT	randomized controlled trial
SICPCV	Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale
SISCCA	superficially invasive squamous cell carcinoma
SMILE	stratified mucinproducing intraepithelial lesion
TZ	transformation zone
VPN	valore predittivo negativo
VPP	valore predittivo positivo

3. TERMINOLOGIA

3.1 Citologia cervicale – The 2014 Bethesda System

La terminologia citologica di riferimento è rappresentata dall'ultima versione del "Bethesda System for reporting cervical cytology", pubblicata nel 2014 (1), che si fonda sui principi fondamentali dell'uniformità, della riproducibilità, della necessità di comunicare informazioni clinicamente rilevanti e di riflettere le più recenti acquisizioni in tema di lesioni preinvasive e invasive della cervice uterina.

L'utilizzo dei termini "interpretazione" o "risultato" è raccomandato rispetto al termine "diagnosi", dato che la citologia cervicale dovrebbe essere considerata un test di screening che contribuisce ad una diagnosi. La diagnosi finale e la gestione clinica devono infatti comprendere anche la storia anamnestica della donna, l'esame obiettivo, il quadro colposcopico e il risultato di test aggiuntivi, come l'HR-HPV test o la biopsia cervicale mirata. Il referto citologico dovrà includere le informazioni riguardo il tipo di campione (striscio convenzionale, fase liquida o altro) e l'adeguatezza dello stesso (soddisfacente o insoddisfacente). Ai fini delle presenti raccomandazioni, non sono riportate le definizioni riguardo i cambiamenti cellulari "non-neoplastici" (es. metaplasia squamosa, atrofia) o il riscontro di microrganismi (es. Vaginosi batterica, Candida spp).

Le interpretazioni/risultati riguardo l'interpretazione citologica comprendono le seguenti:

- **NEGATIVE FOR INTRAEPITHELIAL LESION OR MALIGNANCY (NILM)**
- **EPITHELIAL CELL ABNORMALITIES**
 - SQUAMOUS CELLS**
 - **Atypical squamous cells**
 - of undetermined significance (ASC-US)
 - cannot exclude HSIL (ASC-H)
 - **Low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)**
 - **High-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)**
 - with features suspicious for invasion
 - **Squamous cell carcinoma**

GLANDULAR CELLS

- **Atypical**
 - endocervical cells (NOS)
 - endometrial cells (NOS)
 - glandular cells (NOS)
- **Atypical**
 - endocervical cells, favor neoplastic (FN)
 - glandular cells, favor neoplastic (FN)
- **Endocervical adenocarcinoma in situ**
- **Adenocarcinoma**
 - endocervical
 - endometrial
 - extrauterine
 - NOS

Nella stesura delle presenti raccomandazioni, è stato utilizzato il termine “citologia cervicale” per definire l’esame citologico delle cellule della cervice uterina, senza distinzione tra striscio convenzionale (pap test) e citologia in fase liquida.

3.2 Istologia delle lesioni cervicali squamose - Lower Anogenital Squamous Terminology (LAST) Standardization for HPV-Associated Lesions

La terminologia istologica delle lesioni squamose del basso tratto genitale è stata definita nel 2014 dal progetto LAST per le lesioni associate all’infezione da HPV, comprendendo sia le lesioni pre-invasive che le lesioni inizialmente invasive (SISCCA) (2).

Tale terminologia unificata e strutturata in due classi (basso grado/alto grado) è da preferire in quanto è in linea con le attuali conoscenze riguardo l’andamento biologico dell’infezione da HPV, che si realizza o come infezione virale transitoria (basso grado) o come lesione pre-invasiva (alto grado).

Le definizioni raccomandate per la diagnosi istologica delle lesioni squamose associate all’infezione da HPV sono pertanto “low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL)” e “high-grade squamous intraepithelial lesion (HSIL)”.

L'utilizzo di un sistema a due classi si armonizza con la terminologia utilizzata per la descrizione della citologia cervicale; ai fini di evitare fraintendimenti tra risultato citologico e diagnosi istologica, è possibile aggiungere tra parentesi alla terminologia LSIL/HSIL una definizione per la localizzazione anatomica della lesione che termina con il suffisso -IN (generico per "intraepithelial neoplasia"). Nello specifico, per le lesioni cervicali dovrà essere utilizzato l'acronimo CIN, per la vagina VAIN, per la vulva VIN, per l'ano AIN, per il periano PAIN e per il pene PeIN.

In considerazione di quanto riportato, per la stesura delle seguenti raccomandazioni sono state utilizzate le seguenti definizioni: LSIL (CIN1), HSIL (CIN2-3), HSIL (CIN2) o HSIL (CIN3). Riguardo le pubblicazioni riportate nelle raccomandazioni antecedenti all'implementazione delle definizioni del progetto LAST è stata mantenuta la terminologia CIN.

3.3 Istologia delle lesioni cervicali ghiandolari – World Health Organization (WHO) Classification

La terminologia istologica delle lesioni cervicali ghiandolari comprende sia le definizioni per le forme pre-invasive che per le forme invasive.

La lesione pre-invasiva ghiandolare è rappresentata dall'adenocarcinoma in situ (AIS), come definito dalla classificazione istologica dei tumori della cervice uterina della WHO (3). Una definizione delle lesioni pre-invasive ghiandolari equivalente all'AIS è Cervical Glandular Intraepithelial Neoplasia (CGIN), che comprende le varianti "usual type CGIN", "intestinal type CGIN", "ciliated CGIN" e "SMILE (Stratified Mucinproducing Intraepithelial Lesion)" (4).

Ai fini della stesura delle seguenti raccomandazioni, il termine "AIS" è stato utilizzato per definire le lesioni pre-invasive ghiandolari, mentre per l'adenocarcinoma invasivo è stata utilizzata la specifica classificazione FIGO per i tumori invasivi della cervice uterina (5).

3.4 Colposcopia – 2011 International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy (IFCPC) nomenclature

L'attuale terminologia colposcopica è stata introdotta nel 2011 dalla IFCPC (6) e ha l'obiettivo di unificare la terminologia nella pratica diagnostica e terapeutica in ambito colposcopico. L'esecuzione della colposcopia dovrà quindi prevedere una valutazione generale (general assessment) che comprende l'adeguatezza dell'esame stesso, descrivendo l'eventuale presenza di condizioni che potrebbero ostacolare il completamento (infiammazione, sanguinamento, atrofia, tessuto cicatriziale), la definizione della visibilità della GSC (completamente visibile, parzialmente visibile o non visibile) e del tipo di zona di trasformazione (TZ). La classificazione della zona di trasformazione prevede tre tipi: la TZ tipo 1, in cui la TZ è completamente visibile ed esocervicale; la TZ tipo 2, in cui la TZ è completamente visibile ma parzialmente o completamente endocervicale; la TZ tipo 3, in cui la TZ non è completamente visibile e parzialmente o completamente endocervicale.

Il tipo di zona di trasformazione definisce anche le diverse tipologie di escissione cervicale: le escissioni cervicali di tipo 1 e 2 sono eseguite in caso di TZ tipo 1 e 2, rispettivamente; un'escissione cervicale di tipo 3 è eseguita in presenza di una TZ tipo 3, di una lesione ghiandolare, di carcinoma microinvasivo, di donna non desiderosa di prole o in caso di pregressi trattamenti.

Le dimensioni del campione escisso (che devono essere misurate in millimetri prima della fissazione in formalina) vengono definite dai seguenti termini: lunghezza (distanza dal margine distale/esterno al margine prossimale/interno), spessore (distanza dal margine stromale alla superficie del campione escisso) e circonferenza (perimetro del campione escisso).

Nei quadri colposcopici normali rientra la definizione di NTZ (zona di trasformazione normale) e la descrizione dell'epitelio squamoso (maturo o atrofico), dell'epitelio colonnare (eventuale ectopia o ectropion), dell'epitelio squamoso metaplastico (cisti di Naboth, sbocchi ghiandolari) e della decidua gravidica.

I principi generali della descrizione dei quadri colposcopici anormali riguardano la definizione della localizzazione della lesione (all'interno o all'esterno della TZ, posizione rispetto al quadrante di un orologio) e delle dimensioni (numero di quadranti coinvolti, percentuale di cervice interessata).

I quadri colposcopici anormali comprendono i cambiamenti minori (grade 1, ANTZG1) come l'epitelio bianco sottile, il mosaico regolare, il puntato regolare, i bordi irregolari o a carta

geografica e le lesioni satellite. I cambiamenti maggiori (grade 2, ANTZG2) comprendono l'epitelio bianco ispessito, il mosaico irregolare, il puntato irregolare, i bordi netti, l'inner border sign, il ridge sign, la captazione rapida di acido acetico e gli sbocchi ghiandolari ispessiti. Segni non specifici includono la leucoplachia, l'erosione e la captazione della soluzione di Lugol (test di Schiller). I quadri sospetti per invasione vengono definiti in presenza di vasi atipici, vasi fragili, superficie irregolare, lesione esofitica, necrosi, ulcerazione o evidenza di lesione tumorale grossolana. I reperti miscellanei sono costituiti dalla TZ congenita, dai condilomi, dai polipi cervicali, dall'infiammazione, dalla stenosi, dalle anomalie congenite, dagli esiti post-trattamento e dall'endometriosi.

3.5 Test molecolare DNA human papillomavirus ad alto rischio (HR-HPV test)

Il test molecolare per il DNA dei sottotipi ad alto rischio dell'HPV deve presentare una elevata capacità di identificare le infezioni da HPV clinicamente rilevanti (sensibilità clinica). Il test identifica la presenza del DNA dei virus HPV del gruppo ad alto rischio (high-risk, HR-HPV): 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 (7). La genotipizzazione con individuazione dello specifico tipo virale non è attualmente inserita nelle raccomandazioni cliniche. I test utilizzati devono appartenere all'elenco dei "test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina" (8). Gli esiti dell'HR-HPV test comprendono il risultato negativo (non evidenza di tipi HPV ad alto rischio), positivo (presenza di uno o più tipi di HPV ad alto rischio), non eseguibile (materiale insufficiente, provetta vuota, provetta non idonea, campione non conservato correttamente, prelievo non eseguito correttamente), non valutabile (materiale insufficiente o non idoneo) (9).

Nella stesura delle presenti raccomandazioni, nel caso in cui è indicato effettuare contemporaneamente la citologia cervicale e l'HR-HPV test è stato utilizzato il termine "co-testing". Inoltre, la citologia cervicale e l'HR-HPV test sono stati indicati come "test di primo livello" ai fini della definizione della gestione clinica.

Bibliografia

1. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. "The reports of my demise have been greatly exaggerated." (after a quotation from Mark Twain). *Acta Cytol.* 2015;59(2):121-32.
2. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med.* 2012 Oct;136(10):1266-97.
3. Jhingran A, Eifel PJ, Wharton JT, et al. Histologic classification of epithelial tumors. In: Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al., editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003.
4. Ganesan R. HPV-related cervical glandular lesions. *Diagnostic Histopathology.* 2018;24(1):18-25
5. Bhatla N, Aoki D, Sharma DN, Sankaranarayanan R. Cancer of the cervix uterin. *Int J Gynecol Obstet* 2018;143(Suppl. 2):22-36.
6. Bornstein J, Bentley J, Bösze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, Perrotta M, Prendiville W, Russell P, Sideri M, Strander B, Tatti S, Torne A, Walker P. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstet Gynecol.* 2012 Jul;120(1):166-72.
7. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens- Part B: Biological agents. *Lancet Oncol* 2009;10:331-332.
8. GISCI - Test HPV validati per lo screening del carcinoma della cervice uterina - Rapporto N. 3 Aggiornamento 29 dicembre 2017.
9. Raccomandazioni sul test HR-HPV come test di screening primario - Versione elaborata dal Gruppo di lavoro GISCI 1° livello "HPV test: formazione e valutazione degli indicatori di qualità" Versione definitiva discussa ed approvata dal Gruppo e successivamente ratificata dall'Assemblea GISCI il 15/06/2017.

4. LIVELLI DI EVIDENZA E FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

PNLG - MANUALE METODOLOGICO come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica

LIVELLI DI EVIDENZA

1 ++	Metanalisi di alta qualità, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con rischio molto basso di bias
1 +	Metanalisi ben condotte, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con rischio molto basso di bias
1 -	Metanalisi, revisioni sistematiche di RCT, o RCT con rischio elevato di bias
2 ++	Revisioni sistematiche di alta qualità di studi caso-controllo o di coorte. Studi caso controllo o di coorte di alta qualità con rischio molto basso di confondimento, bias, o altra casualità e un'alta probabilità che la relazione sia causale
2 +	Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con rischio molto basso di confondimento, bias, o altra casualità e una moderata probabilità che la relazione sia causale
2 -	Studi caso-controllo o di coorte ben condotti con rischio elevato di confondimento, bias, o altra casualità e un rischio significativo che la relazione non sia causale
3	Studi non analitici, per esempio case reports, serie di casi
4	Opinione dell'esperto

FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI

- A** L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B** Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C** Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D** L'esecuzione della procedura non è raccomandata.

Good Practice Points

Raccomandazione del migliore comportamento pratico basata sull'esperienza clinica del gruppo di elaborazione delle linee guida

5. GESTIONE DELLA DONNA CON HR-HPV TEST POSITIVO E CITOLOGIA CERVICALE NEGATIVA

Il rischio di lesione CIN3 o carcinoma invasivo in donne con HR-HPV test positivo e citologia cervicale negativa è del 5.2-9.2%, inferiore rispetto al 37.8-42.2% delle donne con HR-HPV test positivo e citologia anormale (1-2). La persistenza della positività dell'HR-HPV test aumenta ulteriormente tale rischio (3-4). Nella maggior parte dei casi si assiste alla regressione spontanea dell'infezione, riducendo il rischio di CIN3 o carcinoma invasivo (5).

In caso di citologia negativa, è consigliata la ripetizione dell'HR-HPV test dopo un anno.

In caso di citologia cervicale insoddisfacente, è consigliata la ripetizione della citologia cervicale dopo 3-4 mesi. Può essere accettabile anche l'invio diretto in colposcopia (6). La colposcopia è comunque raccomandata dopo due esami citologici insoddisfacenti consecutivi (6).

Le donne HR-HPV test positive con citologia negativa o che non hanno ripetuto la citologia insoddisfacente, potranno eseguire un HR-HPV test dopo 5 anni in caso di HR-HPV test negativo al controllo a un anno.

Saranno invece inviate a colposcopia in caso di nuova positività all'HR-HPV test; il risultato della citologia non influisce sull'invio in colposcopia ma guida l'esecuzione degli approfondimenti e il follow-up post colposcopia.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
La ripetizione del HR-HPV test a 12 mesi è raccomandata nelle donne con HR-HPV test positivo e citologia negativa.	2++	B

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In caso di persistenza di HR-HPV test positivo dopo un anno dal primo test è raccomandato l'invio diretto in colposcopia	2++	B

Bibliografia

1. Rijkaart DC, Berkhof J, van Kemenade FJ, Coupe VM, Rozendaal L, Heideman DA, Verheijen RH, Bulk S, Verweij W, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV DNA testing in population-based cervical screening (VUSA-Screen study): results and implications. *Br J Cancer*, 2012, 106: 975-81.
2. Luyten A, Buttman-Schweiger N, Luyten K, Mauritz C, Reinecke-Lüthge A, Pietralla M, Meijer CJ, Petry KU. Early detection of CIN3 and cervical cancer during long-term follow-up using HPV/Pap smear co-testing and risk-adapted follow-up in a locally organised screening programme. *Int J Cancer*. 2014 Sep 15;135(6):1408-16.
3. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-Year Risks of CIN 3+ and Cervical Cancer Among Women Who Test Pap-Negative But Are HPV-Positive. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17
4. Castle PE, Rodríguez AC, Burk RD, Herrero R, Wacholder S, Alfaro M, et al for the Proyecto Epidemiológico Guanacaste (PEG) Group. Short term persistence of human papillomavirus and risk of cervical precancer and cancer: population based cohort study. *BMJ*. 2009;339:b2569.
5. Rodríguez AC, Schiffman M, Herrero R, Wacholder S, Hildesheim A, Castle PE, et al for the Proyecto Epidemiológico Guanacaste Group. Rapid clearance of human papillomavirus and implications for clinical focus on persistent infections. *J Natl Cancer Inst* 2008;100:513Y7.
6. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27.

6. GESTIONE DELLA DONNA CON CITOLOGIA ASC-US

Citologia cervicale come test primario

L'ASC-US presenta un VPP molto basso per lesioni di alto grado, ma rappresenta più del 50% delle anomalie citologiche cervicali (1).

Le donne con diagnosi di ASC-US hanno una previsione di circa il 5-10% (2-3) di avere una diagnosi istologica di CIN2 o superiore e dello 0.2% di carcinoma invasivo (4-5).

Nelle donne con citologia ASC-US, è consigliato un triage con HR-HPV test.

- In caso l'HR-HPV test risulti negativo, è consigliato il ritorno ai test di primo livello.
- In caso di HR-HPV test positivo, è consigliata l'esecuzione della colposcopia.

Per la gestione delle donne al di sotto dei 25 anni con citologia ASC-US si rimanda al capitolo dedicato alle giovani donne.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In donne con citologia ASC-US è raccomandato il triage mediante l'HR-HPV test.	2++	A

HR-HPV come test primario

In caso di citologia ASC-US, a seguito di un HR-HPV test positivo, è raccomandata l'esecuzione della colposcopia, eccetto particolari condizioni (es. gravidanza).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In donne con citologia ASC-US dopo test HR-HPV positivo, di età superiore a 30 anni è raccomandato l'esecuzione della colposcopia	2++	A

Donna con citologia cervicale ASC-US e HR-HPV test positivo

Quando l'esame colposcopico risulta negativo per l'identificazione di lesioni neoplastiche o pre-neoplastiche è raccomandata la ripetizione della citologia cervicale con HR-HPV test (co-testing) a 12 mesi.

In caso di colposcopia con GSC non visibile dovrebbe essere eseguito un campionamento endo-cervicale. Una escissione cervicale diagnostica non deve essere eseguita di routine in donne con iniziale citologia ASC-US, dato il bassissimo rischio di presenza di una neoplasia invasiva e l'alto rischio di overtreatment.

In presenza di quadro colposcopico anormale può essere indicato l'approfondimento istologico. Nelle donne in post-menopausa con ASC-US può essere consigliata l'esecuzione dell'esame colposcopico dopo trattamento estrogenico topico, in assenza di controindicazioni.

Se il co-testing risulta negativo a 12 mesi, la donna torna ai controlli di primo livello. Non è raccomandata l'esecuzione dell'HR-HPV test con un intervallo inferiore a 12 mesi.

- In caso di almeno uno dei due test positivi, è consigliata l'esecuzione della colposcopia.
- In caso di citologia di alto grado nelle donne con controllo colposcopico negativo o con GSC non visibile a 12 mesi, si consiglia l'esecuzione di un'escissione cervicale diagnostica.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

Nelle donne con colposcopia negativa dopo rilievo di ASC-US è raccomandato il co-testing a 12 mesi prima del ritorno ai controlli di primo livello.

2++

B

Bibliografia

1. Garutti P, Bondi A, Boselli F, Cristiani P, Giorgi Rossi P, Manfredi M, Nigrisoli E, Prandi S, Schincaglia P. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero nella regione Emilia Romagna. V edizione - Anno 2014.
2. ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1383Y92.
3. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-Year Risk of CIN 3+ and Cervical Cancer Among Women With HPV Testing of ASC-US Pap Results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S36YS42.
4. ASC-US-LSIL Triage Study (ALTS) Group. A randomized trial on the management of low-grade squamous intraepithelial lesion cytology interpretations. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:1393Y400.
5. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twiggs LB, Wilkinston EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities and cervical cancer precursors: Part 1: Cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120Y9.

7. GESTIONE DELLA DONNA CON CITOLOGIA LSIL

La citologia LSIL può essere considerata l'espressione transitoria dell'infezione da HPV (1) con una regressione spontanea nel 60-80% dei casi entro due anni dalla diagnosi, soprattutto in giovani donne (2,3).

Il rischio di una concomitante lesione CIN2 o superiore è di circa il 15-30% (4-6). Il rischio di progressione a CIN2 o superiore nei 2 anni successivi alla diagnosi è del 10-24%, (poco superiore a quello di donne con citologia ASCUS - HR-HPV test positivo) (7,8). Tale rischio non varia significativamente in donne con riscontro di LSIL (CIN1) all'esame istologico successivo o in donne con esame biotico negativo (9).

Circa il 71-82% delle donne con LSIL presentano una positività all'HR-HPV test (4,5); tale percentuale appare troppo alta per giustificare l'utilizzo dell'HR-HPV test come test di triage per l'invio a colposcopia.

Per tutte le donne con LSIL è raccomandato l'invio all'esame colposcopico (10).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Le donne con citologia LSIL vanno inviate ad esame colposcopico	1	A

In caso di colposcopia con GSC non visibile può essere valutata l'opportunità del campionamento endo-cervicale; l'escissione cervicale diagnostica non deve essere eseguita, dato il bassissimo rischio di presenza di neoplasia invasiva e l'alto rischio di overtreatment.

Qualora l'esame colposcopico risulti negativo per l'identificazione di lesioni HSIL (CIN2-3) o lesioni neoplastiche, è raccomandata la ripetizione della citologia cervicale e dell'HR-HPV test (co-testing) a 12 mesi (10).

In caso di positività della citologia cervicale e/o dell'HR-HPV test al controllo a 12 mesi, la donna torna ad esame colposcopico.

Nei casi in cui il co-testing a 12 mesi risulti negativo (HR-HPV test negativo e citologia cervicale negativa) si consiglia il ritorno ai controlli di primo livello (10).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Nelle donne con colposcopia negativa dopo rilievo di citologia LSIL è raccomandato il co-testing a 12 mesi prima del ritorno ai controlli di primo livello.	2++	B

Un'escissione cervicale può essere presa in considerazione in caso di persistenza dell'alterazione citologica LSIL per almeno 2 anni o in caso di citologia di alto grado in donne con controllo colposcopico negativo o con GSC non visibile a 12 mesi (11).

Bibliografia

1. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):205-42.
2. *N Engl J Med.* 1998 Feb 12;338(7):423-8. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. Ho GY1, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD.
3. Ciavattini A, Clemente N, Tsiroglou D, Sopracordevole F, Serri M, Delli Carpini G, Papiccio M, Cattani P. Follow up in women with biopsy diagnosis of cervical low-grade squamous intraepithelial lesion (LSIL): how long should it be? *Arch Gynecol Obstet.* 2017 Apr;295(4):997-1003.
4. Arbyn M, Paraskevaidis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV-DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women

treated for high-grade CIN: an update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005; 99(3 Suppl 1):S7-11.

5. Arbyn M, Sasieni P, Meijer CJ, Clavel C, Koliopoulos G, Dillner J. Chapter 9: Clinical applications of HPV testing: a summary of meta- analyses. *Vaccine* 2006;24(Suppl 3):S3/78-89.

6. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstet Gynecol*. 2008 Dec;112(6):1419-44.

7. Cox JT, Schiffman M, Solomon D; ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS) Group. Prospective follow-up suggests similar risk of subsequent cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or 3 among women with cervical intraepithelial neoplasia grade 1 or negative colposcopy and directed biopsy. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jun;188(6):1406-12.

8. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, Cheung LC, Raine-Bennett T, Gage JC, Kinney WK. Benchmarking CIN 3+ risk as the basis for incorporating HPV and Pap cotesting into cervical screening and management guidelines. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S28-35.

9. Sorbye SW, Arbyn M, Fismen S, Gutteberg TJ, Mortensen ES. HPV E6/E7 mRNA testing is more specific than cytology in post-colposcopy follow-up of women with negative cervical biopsy. *PLoS One*. 2011;6(10):e26022

10. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17

11. Persson M, Elfström KM, Olsson SE, Dillner J, Andersson S. Minor Cytological Abnormalities and up to 7-Year Risk for Subsequent High-Grade Lesions by HPV Type. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127444. Published 2015 Jun 17. doi:10.1371/journal.pone.0127444

8. GESTIONE DELLA DONNA CON CITOLOGIA ASC-H/HSIL/CARCINOMA SQUAMOCELLULARE

Le donne con riscontro di citologia HSIL hanno un rischio di lesione istologica CIN2+ tra il 60 e l'80% (1-4), con una frequenza inferiore in caso di citologia ASC-H (5-6); lesioni citologiche ASC-H e HSIL possono anche essere spia di una lesione ghiandolare (AIS, adenocarcinoma) (7).

La positività dell'HR-HPV test nelle donne con citologia ASC-H+ supera il 90% (8-10).

Le donne con citologia cervicale positiva per lesione squamosa di alto grado (ASC-H, HSIL) o carcinoma squamocellulare devono essere tutte inviate ad esame colposcopico. In nessun caso è giustificato l'utilizzo dell'HR-HPV test quale test di triage.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Le donne con citologia cervicale positiva per lesione squamosa di alto grado (ASC-H o HSIL) o carcinoma squamocellulare devono essere tutte inviate ad esame colposcopico.	2+	A

Un tumore della cervice viene riscontrato in circa il 2% delle donne con citologia ASC-H o HSIL, e tale rischio incrementa con l'età (11).

Tutte le donne inviate in colposcopia per citologia ASC-H o HSIL che evidenzino un quadro colposcopico anormale devono essere sottoposte ad esame istopatologico mediante biopsia mirata sulla lesione colposcopica di maggior grado (8).

Una escissione diagnostica con studio del canale cervicale è raccomandata nelle donne con citologia ASC-H o HSIL e colposcopia con GSC non visibile o solo parzialmente visibile, eccetto che durante la gravidanza (8,12).

In presenza di lesione citologica ASC-H o HSIL, con colposcopia con GSC completamente visibile e NTZ, oppure con colposcopia con ANTZG1 e biopsia negativa, senza lesioni delle pareti vaginali, è raccomandato lo studio del canale cervicale (11); se questo è negativo, la donna può essere controllata a 6 e 12 mesi; in caso di persistenza di citologia ASC-H o HSIL è indicata l'escissione cervicale diagnostica.

Il courettage endocervicale, nei casi sopra indicati (lesione citologica ASC-H o HSIL, con colposcopia con GSC completamente visibile e NTZ, oppure con colposcopia con ANTZG1 e biopsia negativa, senza lesioni delle pareti vaginali), mostra sensibilità, specificità e valore predittivo maggiori dell'87% (13).

La frequenza di lesioni di alto grado in caso di citologia ASC-H o HSIL e di quadri colposcopici ANTZG2 o sospetto per invasione (high-grade concordance) può raggiungere l'80-90% (14-15), e ciò giustifica l'eventuale trattamento escissionale diretto in questi casi (see & treat, vedi capitolo dedicato).

Nei casi sottoposti a biopsia, in presenza di istologia positiva per HSIL (CIN2-3), AIS, carcinoma o adenocarcinoma invasivo, la paziente seguirà i protocolli stabiliti per le lesioni preinvasive di alto grado, per le lesioni ghiandolari, o il protocollo oncologico rispettivamente. In caso di colposcopia con GSC visibile e biopsia LSIL (CIN 1) la paziente segue il protocollo per l'LSIL (CIN1) (vedi capitolo dedicato).

Bibliografia

1. Soutter WP, Fletcher A. Invasive cancer of the cervix in women with mild dyskaryosis followed up cytologically. *Br Med J*, 1994, 308: 1421-1403.
2. Massad LS, Collins YC, Meyer PM. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system. *Gynecol Oncol* 2001;82:516Y22.
3. Alvarez RD, Wright TC. Effective cervical neoplasia detection with a novel optical detection system: a randomized trial. *Gynecol Oncol* 2007;104:281Y9.
4. Dunn TS, Burke M, Shwayder J. A "see and treat" management for high grade squamous intraepithelial lesion Pap smears. *J Lower Gen Tract Dis* 2003;7:104Y6.

5. Katki HA, Gage JC, Schiffman M, et al. Follow-up testing after colposcopy: Five-year risk of CIN 2+ after a colposcopic diagnosis of CIN 1 or less. *J Low Genit Tract Dis*. 2013;17(suppl 1):S69-S77.
6. Gilani SM, Tashjian R, Fathallah L. Cervical cytology with a diagnosis of atypical squamous cells, cannot exclude high-grade squamous intraepitheliallesion (ASC-H): a follow-up study with corresponding histology and significance of predicting dysplasia by human papillomavirus (HPV) DNA testing. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Mar;289(3):645-8.
7. Andersson S, Mints M, Wilander E. Results of cytology and high-risk human papillomavirus testing in females with cervical adenocarcinoma in situ. *Oncol Lett*. 2013 Jul;6(1):215-219. Epub 2013 May 15. PubMed PMID: 23946807.
8. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27.
9. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-year risk of cervical cancer and CIN3 for HPV-positive and HPV-negative high-grade Pap results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S50YS55.
10. Cuzick J, Myers O, Hunt WC, et al. Human Papillomavirus Testing 2007 - 2012: Co-testing and Triage Utilization and Impact on Subsequent Clinical Management. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2015;136(12):2854-2863.
11. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-Year Risk of CIN 3+ to Guide the Management of Women Aged 21 to 24 Years. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S64YS68.
12. Jordan J, Arbyn M, Martin-Hirsch P, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening: recommendations for clinical management of abnormal cervical cytology, part 1. *Cytopathology*. 2008 Dec;19(6):342-54.
13. Akladios C, Lecointre L, Baulon E, Thoma V, Averous G, Fender M, Lefebvre F, Baldauf JJ. Reliability of Endocervical Curettage in the Diagnosis of High-grade Cervical Neoplasia and Cervical Cancer in Selected Patients. *Anticancer Res*. 2015;35(7):4183-9.

14. Smith HJ, Leath CA 3rd, Huh WK, Erickson BK. See-and-Treat for High-Grade Cytology: Do Young Women Have Different Rates of High-Grade Histology? *J Low Genit Tract Dis.* 2016 Jul;20(3):243-6.

15. Ciavattini A, Morini S, Delli Carpini G, Del Fabro A, Serri M, Verdecchia V, Cigolot F, Cadel M, Clemente N, Sopracordevole F. Factors Related to Overtreatment in the See-and-Treat Approach: A Retrospective Multicentric Observational Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2019 Jan 30.

9. GESTIONE DELLA DONNA CON CITOLOGIA GHIANDOLARE ANORMALE

La paziente con anomalie ghiandolari alla citologia cervicale presenta un correlato istologico di tipo squamoso nel 9-54% dei casi (1-3). La coesistenza di lesioni ghiandolari e squamose si verifica in circa il 50% dei casi e la rilevazione di una lesione istologica squamosa non esclude la presenza di un concomitante AIS o adenocarcinoma (4).

Nelle donne in post-menopausa e in pre-menopausa con fattori di rischio per patologia endometriale, va posta maggiore attenzione alla valutazione dell'endometrio (5-6)

L'HR-HPV test nelle pazienti con anomalie ghiandolari alla citologia cervicale non modifica il percorso diagnostico, ma potrebbe essere utile nella discriminazione tra la patologia endometriale non HPV-correlata e quella cervicale.

Le pazienti con HR-HPV test positivo e successiva citologia cervicale con anomalie ghiandolari presentano un rischio di HSIL (CIN2-3), AIS o lesione invasiva superiore alle pazienti con HR-HPV test negativo e alle pazienti con citologia ASC-US e HR-HPV test positivo (7).

Nelle pazienti con citologia cervicale positiva per anomalie ghiandolari è consigliata l'esecuzione di una colposcopia, indipendentemente dall'età della paziente. Un triage con HR-HPV test non è raccomandato.

Nelle pazienti con HR-HPV test positivo e citologia cervicale di triage positiva per anomalie ghiandolari è consigliata l'esecuzione di una colposcopia.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Nelle pazienti con citologia cervicale positiva per anomalie ghiandolari è consigliata l'esecuzione di una colposcopia, indipendentemente dall'età della paziente. Un triage con HR-HPV test non è raccomandato	2+	A

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

Nelle pazienti con HR-HPV test positivo e citologia cervicale di triage positiva per anomalie ghiandolari è consigliata l'esecuzione di una colposcopia.	2+	A
--	----	---

In queste pazienti è raccomandato un accurato esame dell'endocervice con sampling endocervicale.

La valutazione dell'endometrio mediante ecografia transvaginale ed eventuale isteroscopia è consigliata in donne in post-menopausa, in pre-menopausa con fattori di rischio per carcinoma endometriale, in pre-menopausa senza fattori di rischio ma con clinica suggestiva per patologia endometriale e nelle pazienti con HR-HPV test negativo.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

La valutazione dell'endometrio mediante ecografia transvaginale ed eventuale isteroscopia è consigliata in donne in post-menopausa, in pre-menopausa con fattori di rischio per carcinoma endometriale, in pre-menopausa senza fattori di rischio ma con clinica suggestiva per patologia endometriale e nelle pazienti con HR-HPV test negativo.	2+	B
---	----	---

In caso di AGC-NOS o AGC endocervicale con diagnosi istologica di lesione squamosa, con curettage endocervicale e valutazione endometriale negative, si rimanda ai capitoli specifici. In presenza di AIS istologico si rimanda al capitolo per la gestione dell'AIS istologico. In caso di lesione invasiva, la paziente seguirà l'iter diagnostico-terapeutico delle patologie invasive.

Nelle pazienti con AGC-NOS o AGC endocervicale con colposcopia, sampling endocervicale ed eventuale valutazione endometriale negativi, è consigliata l'esecuzione della citologia cervicale e della colposcopia a 6 mesi.

Se entrambi gli esami risultano negativi, si consiglia l'esecuzione di un co-testing dopo ulteriori 6 mesi. In caso di negatività del co-testing, è consigliato il ritorno ai test di primo livello.

Nelle pazienti con persistenza di anomalie ghiandolari alla citologia a 6 mesi è consigliata un'escissione diagnostica con curettage endocervicale post-procedura.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Nelle pazienti con persistenza di anomalie ghiandolari alla citologia a 6 mesi è consigliata un'escissione diagnostica con curettage endocervicale post-procedura	2+	B

Nelle pazienti con AGC-FN o AIS alla citologia cervicale in cui il controllo colposcopico non sia stato suggestivo per una lesione invasiva, con valutazione endometriale e curettage endocervicale negativi, è consigliata un'escissione diagnostica con curettage endocervicale post-procedura.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

Nelle donne con AGC- FN o AIS alla citologia cervicale in cui il controllo colposcopico non sia stato suggestivo per una lesione invasiva, con valutazione endometriale e courettage endocervicale negativi, è consigliata un'escissione diagnostica con courettage endocervicale post-procedura.

2+

B

Per le pazienti con AGC endometriale si seguiranno i protocolli per la diagnosi della patologia endometriale, mediante ecografia transvaginale ed isteroscopia con eventuale accertamento istologico endometriale.

Bibliografia

1. Lee KR, Darragh TM, Joste NE, Krane JF, Sherman ME, Hurley LB, et al. Atypical glandular cells of undetermined significance (AGUS): interobserver reproducibility in cervical smears and corresponding thin-layer preparations. *Am J Clin Pathol* 2002;117:96-102
2. Davey DD, Neal MH, Wilbur DC, Colgan TJ, Styer PE, Mody DR. Bethesda 2001 implementation and reporting rates: 2003 practices of participants in the College of American Pathologists Interlaboratory Comparison Program in Cervicovaginal Cytology. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128: 1224-9
3. Gestione della paziente con pap test anormale - Linee Guida Edizione 2006. La Colposcopia in Italia Anno XXI - N.1-dicembre 2006

4. Sharpless KE, Schnatz PF, Mandavilli S, Greene JF, Sorosky JI. Dysplasia associated with atypical glandular cells on cervical cytology. *Obstet Gynecol* 2005;105:494-500.
5. Castle PE, Fetterman M, Poitras N, Lorey T, Shaber R, Kinney W. Relationship of atypical glandular cell cytology, age and human papillomavirus detection to cervical and endometrial cancer risks. *Obstet Gynecol* 2010;115:243-8.
6. Simsir A, Carter W, Elgert P, Cangiarella J. Reporting endometrial cells in women 70 years and older: assessing the clinical usefulness of Bethesda 2001. *Am J Clin Pathol* 2005; 123:571-5.
7. Komatsu H, Oishi T, Osaku D, Sawada M, Kudoh A, Nonaka M, Chikumi J, Sato S, Harada T. Significance of High-Risk Human Papillomavirus Testing for Atypical Glandular Cells on Cervical Cytology. *Acta Cytol.* 2018 Jul 10:1-6

RACCOMANDAZIONI SICPCV 2019

Gestione colposcopica delle lesioni del
basso tratto genitale

CAPITOLO 2 Gestione delle lesioni istologiche



Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale

Versione 1.0 del 18/04/2019

CONSIGLIO DIRETTIVO 2016-2019

PRESIDENTE

Maggiorino Barbero

VICE PRESIDENTI

Carmine Carriero, Andrea Ciavattini, Antonio Frega

CONSIGLIERI

Alberto Agarossi, Massimo Capodanno, Paolo Cattani, Maria Grazia Fallani, Paolo Scirpa,
Francesco Sopracordevole

COMITATO SCIENTIFICO 2016-2019

Angelo Baldoni, Paolo Cristoforoni, Rosa De Vincenzo, Jacopo Di Giuseppe, Paola Garutti,
Alessandro Ghelardi, Bruno Ghiringhello, Carlo Antonio Liverani, Ankica Lukic, Giovanni
Maina, Giovanni Miniello, Giancarlo Mojana, Alessio Pagan, Antonino Perino, Annalisa
Pieralli, Mario Preti, Matilde Sansone, Sergio Votano, Claudio Zanardi.

ESTENSORI

Alberto Agarossi

Maggiorino Barbero

Paolo Cattani

Andrea Ciavattini

Nicolò Clemente

Paolo Cristoforoni

Anna Del Fabro

Giovanni Delli Carpini

Jacopo Di Giuseppe

Paola Garutti

Luca Giannella

Carlo Antonio Liverani

Paolo Scirpa

Francesco Sopracordevole

REVISORI

Maggiorino Barbero

Paolo Cattani

Andrea Ciavattini

Paolo Cristoforoni

Francesco Sopracordevole

INDICE

CAPITOLO 2 - GESTIONE DELLE LESIONI ISTOLOGICHE

1. GESTIONE DELLA DONNA CON DIAGNOSI ISTOLOGICA DI LSIL (CIN1)	5
2. GESTIONE DELLA DONNA CON DIAGNOSI ISTOLOGICA DI HSIL (CIN2-3)	9
3. GESTIONE DELLA DONNA CON DIAGNOSI ISTOLOGICA DI CARCINOMA MICROINVASIVO	13
4. GESTIONE DEL SEE & TREAT	19
5. FOLLOW-UP POST-TRATTAMENTO PER HSIL (CIN2-3)	22
6. GESTIONE DELLA DONNA CON DIAGNOSI ISTOLOGICA DI AIS	25

1. GESTIONE DELLA DONNA CON DIAGNOSI ISTOLOGICA DI LSIL (CIN1)

La LSIL (CIN1) è una lesione a basso rischio di progressione che va gestita in forma conservativa e raramente necessita di trattamento. La gestione di tali lesioni deve tenere conto dell'alta probabilità di regressione spontanea (fino al 60-80%) e/o di negatività all'istologia dopo escissione cervicale (overtreatment). D'altra parte, non va tralasciata la questione della riproducibilità della diagnosi, della persistenza della lesione e la possibilità, seppur bassa, di up-grading della lesione stessa (1-5).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In caso di colposcopia con GSC visibile, in pazienti desiderose di prole, il follow-up senza trattamento è raccomandato.	2+	C

Gestione conservativa (follow-up)

Il follow-up delle donne con lesione LSIL (CIN1) non sottoposte a trattamento si differenzia rispetto alla citologia cervicale di invio:

- Se la citologia di invio è di basso grado (ASC-US/LSIL) si eseguirà un controllo con HR-HPV test a 12 mesi
 - In caso di HR-HPV test negativo, la donna ritornerà ai controlli di primo livello.
 - In caso di HR-HPV test positivo, la donna eseguirà un triage con citologia cervicale:
 - In caso di citologia cervicale positiva, è consigliata l'esecuzione della colposcopia.
 - In caso di citologia cervicale negativa, si ripete l'HR-HPV test dopo ulteriori 12 mesi (24 mesi dalla diagnosi):
 - se l'HR-HPV test risulta negativo, la donna tornerà ai controlli di primo livello

- se l'HR-HPV test risulta positivo, la donna eseguirà un triage con citologia cervicale o verrà inviata direttamente a colposcopia. In caso di triage con citologia cervicale positiva, verrà inviata a colposcopia.
- **Se la citologia di invio è di alto grado (ASC-H/HSIL), la donna effettuerà una rivalutazione a 6 mesi con citologia cervicale e colposcopia:**
 - In caso di citologia cervicale positiva di alto grado, con colposcopia con GSC non visibile, può essere eseguita una escissione cervicale diagnostica di approfondimento.
 - In caso di citologia cervicale negativa o di basso grado e colposcopia negativa con GSC visibile, il follow-up prosegue mediante citologia cervicale e HR-HPV test dopo 12 mesi (18 mesi dalla diagnosi).

Trattamento

Il trattamento della LSIL (CIN1) è preferibilmente escissionale e può essere preso in considerazione in caso di persistenza di LSIL (CIN1) a 2 anni di follow-up dalla prima diagnosi, in caso di colposcopia con GSC non visibile, in caso di lesione non completamente visibile, in caso di citologia di invio di alto grado (ASC-H/HSIL) (6-7).

Non sono trattamenti accettabili l'isterectomia (a meno di altre indicazioni chirurgiche) ed i trattamenti distruttivi in pazienti con GSC non completamente visibile (8).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

In caso di LSIL (CIN1) persistente a 2 anni di follow-up, colposcopia con GSC non visibile, lesione non completamente visibile o citologia di invio di alto grado (ASC-H/HSIL) il trattamento escissionale è raccomandato.	2+	C
--	----	---

Follow-up dopo trattamento per LSIL (CIN1)

Nel caso sia stato eseguito il trattamento della LSIL (CIN1), con conferma istologica di LSIL (CIN1) all'escissione cervicale, si effettuerà almeno un controllo con HR-HPV test e citologia cervicale (co-testing) a 12 mesi. In caso di citologia cervicale negativa e HR-HPV test negativo la paziente ritornerà ai controlli di primo livello. L'esecuzione della colposcopia è indicata in presenza di co-test positivo.

Anche se l'esame colposcopico sembra non modificare la sensibilità dei controlli di follow-up post-trattamento, riteniamo opportuna la possibilità di eseguire una colposcopia in aggiunta al co-testing a 12 mesi, ai fini di consentire la valutazione clinica degli esiti del trattamento.

In caso di riscontro istologico di lesioni HSIL (CIN2-3) al trattamento escissionale effettuato dopo iniziale diagnosi biotipica di LSIL (CIN1), il follow-up è identico a quello per lesioni HSIL (CIN2-3) (vedi capitolo dedicato).

Bibliografia

1. Stoler MH, Schiffman MA. Interobserver reproducibility of cervical cytologic and histologic interpretations. *JAMA* 2001;285:1500-5.
2. Garutti P, Bondi A, Boselli F, Cristiani P, Giorgi Rossi P, Manfredi M, Nigrisoli E, Prandi S, Schincaglia P. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero nella regione Emilia Romagna. V edizione - Anno 2014.
3. Anderson DJ, Strachan F, Parkin DE. Cone biopsy: Has endocervical sampling a role? *Br J Obstet Gynaecol* 1992;99:668-70.
4. Bolger BS, Lewis BV. A prospective study of colposcopy in women with mild dyskariosis or koilocytosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:1117-9.
5. Soutter WP, Wisdom S, Brough AK, Monaghan JM. Should patients with mild atypia in a cervical smear be referred for colposcopy? *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:70-4.
6. Moscicki AB, Shiboski S, Hills NK, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. *Lancet* 2004;364:1678-83.

7. Spitzer M, Chernys AE, Shifrin A, Ryskin M. Indications for cone biopsy: pathologic correlation. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:74-9.
8. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology*. 2009 Feb;20(1):5-16.
9. Kalampokas E, Wilson J, Gurumurthy M, Cruickshank ME. Effect of High-Risk Human Papillomavirus but Normal Cytology at Test of Cure on Achieving Colposcopy Standards. *J Low Genit Tract Dis*. 2018 Apr;22(2):110-114.

2. GESTIONE DELLA DONNA CON DIAGNOSI ISTOLOGICA DI HSIL (CIN2-3)

L'obiettivo primario della gestione della paziente con lesione istologica HSIL (CIN2-3) è l'eliminazione di lesioni potenzialmente evolutive e l'identificazione di lesioni invasive occulte presenti in circa il 6-12% dei casi, o francamente invasive (fino al 2% dei casi) (1-4), riducendone la mortalità.

Le pazienti con diagnosi istologica di HSIL (CIN2-3) all'esame bioptico devono essere sottoposte a trattamento. La sola osservazione della paziente non è considerata una opzione accettabile (5-6), se non in particolari casi (gravidanza in assenza di sospetto colposcopico di invasione, donne giovani < 25 anni - vedi capitoli dedicati).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

Il trattamento della HSIL (CIN 2-3) è escissionale e rigorosamente sotto controllo colposcopico per riconoscere la presenza di un eventuale carcinoma invasivo occulto o microinvasivo	2+	C
--	----	---

In prima istanza, in tutti i casi di lesioni squamose intraepiteliali cervicali, l'isterectomia non è un trattamento accettabile (1-4, 7-14).

Solamente in rari casi selezionati, per piccole lesioni osservabili completamente sull'esocervice, GSC interamente visibile, non evidenza di malattia ghiandolare o invasiva, dopo adeguata biopsia rappresentativa della lesione, in assenza di discrepanza cito-istologica, è possibile adottare un trattamento distruttivo (15).

In caso di trattamento escissionale il campione dovrebbe essere asportato in unico pezzo, in cui risulti possibile distinguere un margine escervicale e uno endocervicale. In caso di asportazione della lesione in più pezzi, questi dovrebbero essere opportunamente marcati al fine di permettere una adeguata ricostruzione spaziale della lesione da parte del patologo. La rimozione in frammenti multipli può condizionare negativamente l'ottimale stadiazione anatomopatologica di lesioni invasive occulte.

Il trattamento in frammenti multipli va distinto dall'esecuzione di un'escissione con approfondimento, perfettamente leggibile dal patologo, ed ottenuta facendo una prima escissione con ansa seguita immediatamente da una seconda escissione con ansa più piccola. In questo caso il patologo si trova ad allestire due pezzi operatori interi con un canale cervicale ben distinguibile (16).

L'escissione deve permettere un'ottimale visualizzazione della GSC post-trattamento. Si dovrebbe limitare la trasmissione di calore (in caso di trattamenti elettrochirurgici o laser) alla cervice residua e l'apposizione di punti con suture ischemizzanti o stenosi.

Il trattamento della HSIL (CIN2-3) deve essere il più possibile conservativo e adeguato all'estensione della lesione, per consentire un adeguato follow-up e preservare la fertilità della paziente.

Positività dei margini di escissione dopo trattamento

In caso di positività dei margini di escissione chirurgica, in assenza di patologia ghiandolare, è indicato il follow-up secondo i percorsi consigliati nelle pazienti trattate per HSIL (CIN2-3) (vedi capitolo dedicato) e non l'immediato ritrattamento (10).

Una nuova escissione diagnostico/terapeutica va riservata ai casi con follow-up positivo a 6 mesi (citologia ASC-H o HSIL o biopsia positiva per HSIL (CIN2-3)). È accettabile in caso di citologia LSIL e colposcopia ANTZG2 o GSC non visibile. L'isterectomia è accettabile solamente nel caso in cui non risulti possibile la ripetizione di una escissione diagnostica, quindi in casi estremamente selezionati (9).

Bibliografia

1. P.E. Castle, M. Schiffman, C.M. Wheeler, D. Solomon. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. *Obstet Gynecol* 2009;113: 18-25.
2. M.R. McCredie, K.J. Sharples, C. Paul, J. Baranyai, G. Medley, R.W. Jones, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. *Lancet Oncol.* 2008;9:425-4342.
3. Katki HA, Schiffman M, Castle PE, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Five-Year Risk of CIN 3+ and Cervical Cancer Among Women With HPV Testing of ASC-US Pap Results. *J Low Genit Tract Dis* 2013;17:S36YS42.
3. Wright T.C., Cox J.T., Massad L.S., Carlson J., Twigg L.B., Wilkinson E.J.: 2001 Consensus Guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:295-304
4. 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
5. Jordan J, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Schenck U, Baldauf JJ, Da Silva D, Anttila A, Nieminen P, Prendiville W. European guidelines for clinical management of abnormal cervical cytology, part 2. *Cytopathology.* 2009 Feb;20(1):5-16.
5. Wright TC, Cox JT, Massad LS, Twigg LB, Wilkinston EJ. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical cytological abnormalities and cervical cancer precursors: Part 1: Cytological abnormalities. *JAMA* 2002; 287: 2120Y9.
6. Tainio K, Athanasiou A, Tikkinen K, Aaltonen R, et al. Clinical course of untreated cervical intraepithelial neoplasia grade 2 under active surveillance: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2018;360:k499.
7. 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

8. Penna C., Fambrini M., Fallani M.G., Pierelli A., Scarselli G., Marchionni M.: Laser CO2 conization in postmenopausal age: risk of cervical stenosis and unsatisfactory follow-up. *Gynecol Oncol* 2005; 96(3):771-5
9. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *J Low Genit Tract Dis*. 2013 Apr;17(5 Suppl 1):S1-S27.
10. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Aug;199(2):113.e1-5
11. Arbyn M, Kyrgiou M, Gondry J, Petry K, Paraskevidis E. Long term outcomes for women treated for cervical precancer. *BMJ* 2014; Jan 14;348:f7700
12. Strander B, Hällgren J, Sparén P. Effect of ageing on cervical or vaginal cancer in Swedish women previously treated for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study of long term incidence and mortality. *BMJ* 2014; 348:f7361 Published 14 January 2014
13. Martin-Hirsch P, Paraskevidis E, Bryant A, Dickinson H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; Dec 4;12: 1318. Review
14. Katki A, Schiffman M, Castle P, Fetterman B, Poitras N, Lorey T, Cheung L, Raine-Bennett T, Gage J, Kinney W. Five-Year Risk of Recurrence After Treatment of CIN 2, CIN 3, or AIS: Performance of HPV and Pap Cotesting in Posttreatment Management. *Journal of Lower Genital Tract Disease* 2013; 5,17
15. NHS Cervical Screening Programme Colposcopy and Programme Management. NHSCSP Publication number 20 Third Edition March 2016.
16. Garutti P, Bondi A, Boselli F, Cristiani P, Giorgi Rossi P, Manfredi M, Nigrisoli E, Prandi S, Schincaglia P. Protocollo diagnostico terapeutico dello screening per la prevenzione dei tumori del collo dell'utero nella regione Emilia Romagna. V edizione - Anno 2014.

3. GESTIONE DELLA DONNA CON DIAGNOSI ISTOLOGICA DI CARCINOMA MICROINVASIVO

Il carcinoma microinvasivo è per definizione un'entità preclinica, riscontrata usualmente in pezzi istologici di escissioni cervicali o di isterectomie eseguite per lesioni cervicali intraepiteliali, più raramente in seguito a biopsia cervicale diagnostica per iniziale invasione. La definizione di carcinoma microinvasivo coincide con lo stadio pT1A della stadiazione TNM e con lo stadio IA della stadiazione FIGO. La diagnosi è esclusivamente istopatologica, sull'intera lesione escissa con margini in sano, per lesioni con una estensione superficiale massima di 7 mm ed una profondità di infiltrazione massima di 5 mm. In base alla profondità di invasione, lo stadio IA è suddiviso in sottostadio IA1 (pT1A1) per profondità di invasione fino a 3 mm (denominato superficially invasive squamous cell carcinoma, SISCCA, secondo la terminologia LAST) (1) e in sottostadio IA2 (pT1A2) per profondità di invasione > 3 mm, sempre rispettando la massima estensione superficiale di 7 mm. Questa suddivisione riflette un peggioramento di prognosi all'aumentare del volume tumore, correlato anche alla profondità di invasione della neoplasia. La notizia dell'infiltrazione degli spazi linfovascolari (LVSI) deve essere riportata nel referto istologico; non modifica lo stadio della lesione ma permette di personalizzare il trattamento (2).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

Nella valutazione delle dimensioni della lesione vanno considerate anche le dimensioni della malattia invasiva eventualmente presenti nelle biopsie eseguite prima della escissione. La stadiazione prevede lo studio valutato su tutta la lesione asportata con margini in sano.	4	B
---	---	---

In ogni caso in cui possa essere sospettabile prima dell'intervento la presenza di un carcinoma microinvasivo (estesi e complessi quadri colposcopici ANTZG2, presenza di vasi atipici, citologia positiva per carcinoma, biopsia cervicale positiva per invasione) o quando non possa essere escluso (colposcopia con GSC non visibile), al fine di permettere una stadiazione anatomopatologica affidabile, è indicato eseguire il trattamento escissionale possibilmente in unico pezzo.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In caso di resezione in più pezzi questi vanno adeguatamente orientati. La definizione prevede per questo stadio lo studio di tutta la lesione asportata con margini in sano.	4	B

Stadio IA1 FIGO – pT1A1 TNM

In assenza di LVSI, l'isterectomia totale extra fasciale è il trattamento definitivo in donne che abbiano concluso il loro percorso riproduttivo o che non desiderino il mantenimento dell'organo. L'isterectomia totale viene indicata al fine di eliminare eventuali foci di malattia residua (3). Non è indicata radicalità superiore in quanto la frequenza di interessamento parametrico e/o linfonodale è aneddotica e comunque inferiore all'1% (3-5).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
L'isterectomia totale extra fasciale, in assenza di LVSI, è raccomandata in donne che abbiano concluso il loro percorso riproduttivo o che non desiderino il mantenimento dell'organo.	2+	B

In donne che non abbiano concluso il loro percorso riproduttivo o che vogliano mantenere l'organo, quando possa essere assicurato un follow-up affidabile, il trattamento può essere costituito dalla sola escissione cervicale con margini liberi.

L'intervallo libero da malattia a 5 anni raggiunge il 99% in caso di isterectomia ed il 98% in caso di trattamento escissionale (6-9).

Il maggior fattore di rischio per persistenza o recidiva di malattia invasiva dopo trattamento conservativo è costituito dalla presenza di margini positivi che possono indicare malattia residua (4, 10-13). Il 50% dei casi con margini positivi per HSIL (CIN2-3) o carcinoma invasivo ha dimostrato residuo di malattia al secondo intervento, e fino all'80% se il margine positivo era presente su almeno due quadranti (12).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In presenza di margini positivi per HSIL (CIN2-3) o carcinoma, il trattamento escissionale va ripetuto, al fine di identificare eventuali foci invasivi residui e di stadiare correttamente la lesione.	3	B

La gestione della paziente in presenza di LVSI, sia dopo trattamento demolitivo che conservativo, va personalizzata e indirizzata presso centri oncologici.

Il trattamento demolitivo elimina il rischio di malattia residua ma non elimina il rischio di recidiva di lesioni intraepiteliali o invasive a livello vaginale. La frequenza di recidive intraepiteliali ed invasive dopo trattamento conservativo è simile a quello dopo trattamento demolitivo (2-5%) (3).

Il follow-up dopo trattamento sia conservativo che demolitivo prevede l'esame obiettivo e controlli cito-colposcopici ogni sei mesi nei primi due anni e quindi annualmente per almeno 10 anni (3,8,9); non ci sono dati di affidabilità del VPN dell'HR-HPV test in caso di malattia invasiva.

Stadio IA2 – pT1A2

Il management delle donne con lesioni superiori allo stadio pT1A1 esula da tali raccomandazioni in quanto di pertinenza oncologica specifica.

Bibliografia

1. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):205-42.
2. Pecorelli S, Zigliani L, Odicino F. Revised FIGO Staging for carcinoma of the cervix. *Int J Gynaecol Obstet* 2009; 105:107-8.
3. Hartman CA, Teixeira JC, Barbosa SB, Figueiredo SM, Andrade LA, Bastos JF. Analysis of Conservative Surgical Treatment and Prognosis of Microinvasive Squamous Cell Carcinoma of the Cervix Stage IA1: Results of Follow-Up to 20 Years. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Feb;27(2):357-363.

4. Qian Q, Yang J, Cao D, You Y, Chen J, Shen K. Analysis of treatment modalities and prognosis on microinvasive cervical cancer: a 10-year cohort study in China. *J Gynecol Oncol*. 2014 Oct;25(4):293-300.
5. He Y, Wu YM, Zhao Q, Wang T, Wang Y, Kong WM, Song F, Duan W, Zhu L, Zhang WY. Clinical value of cold knife conization as conservative management in patients with microinvasive cervical squamous cell cancer (stage IA1). *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Sep;24(7):1306-11.
6. Wright JD, Nathavitharana R, Lewin SN, Sun X, Deutsch I, Burke WM, Herzog TJ. Fertility-conserving surgery for young women with stage IA1 cervical cancer: safety and access. *Obstet Gynecol*. 2010 Mar;115(3):585-90.
7. Haller H, Krašević M, Mamula O, Brnčić-Fischer A, Eminović S, Manestar M. Treatment and outcome of stage Ia1 squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011 Apr;113(1):72-5.
8. Sopracordevole F, Chiossi G, Barbero M, Cristoforoni P, Ghiringhello B, Frega A, Tortolani F, Boselli F, Clemente N, Ciavattini A; Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology. Surgical approach and long-term clinical outcome in women with microinvasive cervical cancer. *Anticancer Res*. 2014 Aug;34(8):4345-9.
9. Costa S, Marra E, Martinelli GN, Santini D, Casadio P, Formelli G, Pelusi C, Ghi T, Syrjänen K, Pelusi G. Outcome of conservatively treated microinvasive squamous cell carcinoma of the uterine cervix during a 10-year follow-up. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Jan;19(1):33-8.
10. Kong TW, Son JH, Chang SJ, Paek J, Lee Y, Ryu HS. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix. *Gynecol Oncol*. 2014 Dec;135(3):468-73. doi: 10.1016/j.ygyno.2014.09.022. Epub 2014 Oct 2.
11. Yoneda JY, Braganca JF, Sarian LO, Borba PP, Conceição JC, Zeferino LC. Surgical treatment of microinvasive cervical cancer: analysis of pathologic features with implications on radicality. *Int J Gynecol Cancer*. 2015 May;25(4):694-8.

12. Tasci T, Turan T, Ureyen I, Karalok A, Kalyoncu R, Boran N, Tulunay G. Is there any predictor for residual disease after cervical conization with positive surgical margins for HSIL or microinvasive cervical cancer? *J Low Genit Tract Dis.* 2015 Apr;19(2):115-8.

13. Palmer JE, Amarad P, Ellis K, Dudding N, Smith J, Tidy JA. The outcome for women with microinvasive cervical cancer with stromal invasion 1 mm or less: should we always re-excise? *Int J Gynecol Pathol.* 2012 Sep;31(5):470-4.

4. GESTIONE DEL SEE & TREAT

L'approccio "see & treat" prevede l'esecuzione in un unico tempo della fase diagnostica (esame colposcopico) e della fase terapeutica (escissione cervicale).

A differenza del cosiddetto "two step approach" (o three step approach) (colposcopia con biopsia mirata - trattamento e follow up), associare la fase diagnostica e terapeutica in un solo tempo riduce i costi, riduce i tempi necessari per la diagnosi, riduce il numero di tumori cervicali persi al follow-up, riduce la possibilità di sviluppare apprensione da parte della donna e ne aumenta la compliance. In contrapposizione, tale procedura presenta un rischio di overtreatment (definito come un riscontro istologico di LSIL (CIN 1) o tessuto normale dopo procedure escissionali cervicali), variabile tra il 13 e l'83% (1-5). In caso di approccio tradizionale in due step, il rischio di overtreatment si attesta invece tra l'11 e il 35% (1,6-7).

Ulteriori ipotesi di vantaggio clinico del "see & treat" sono legate al fatto che l'escissione diretta potrebbe offrire maggiori garanzie diagnostiche rispetto alla tradizionale 'punch biopsy' ed evitare che eventuali aree di carcinoma microinvasivo lontane dall'area biopsiata possano essere erroneamente sottoposte a terapia distruttiva (DTC, laser). I dati a conferma di tali ipotesi sono tuttavia controversi.

In Italia, questo approccio viene utilizzato in circa il 22-24% delle procedure di escissione cervicale (8-9) ed è indicato in casi accuratamente selezionati.

Sulla base dei dati presenti in Letteratura, tale approccio può essere utilizzato nelle donne di età superiore ai 25 anni, non in gravidanza e con citologia di alto grado e GSC visibile (10-11), identificando come limite accettabile di overtreatment il 10% dei casi.

In caso di citologia di alto grado e colposcopia concordante ANTZG2 o sospetta per invasione ("high-grade concordance"), il see & treat può essere raccomandato in quanto il rischio di overtreatment è del 3-4% (12), significativamente inferiore al limite accettabile. In caso di quadro colposcopico discordante ANTZG1 o NTZ, l'approccio "see & treat" deve essere valutato accuratamente ed utilizzato in casi selezionati.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
L'approccio see & treat può essere utilizzato in donne con età superiore ai 25 anni, non in gravidanza, con citologia di alto grado e GSC visibile	3	C

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
L'approccio see & treat può essere raccomandato in caso di citologia di alto grado e colposcopia concordante ANTZG2 o sospetta per invasione ("high-grade concordance")	3	C

Bibliografia

1. Cho H, Kim JH. Treatment of the patients with abnormal cervical cytology: a "see-and-treat" versus three-step strategy. *J Gynecol Oncol.* 2009; 20:164-168.
2. Li ZG, Qian de Y, Cen JM, Chen GD, Shu YH. Three-step versus "see-and-treat" approach in women with high-grade squamous intraepithelial lesions in a low-resource country. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009; 106:202-205.
3. Sadan O, Yarden H, Schejter E, Bilavsky E, Bachar R, Lurie S. Treatment of high-grade squamous intraepithelial lesions: a "see and treat" versus a three-step approach. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 131:73-75.
4. Duesing N, Schwarz J, Choschick M, et al. Assessment of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) with colposcopic biopsy and efficacy of loop electrosurgical excision procedure (LEEP). *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286:1549-1554.

5. Ouitrakul S, Udomthavornsuk B, Chumworathayi B, Luanratanakorn S, Supoken A. Accuracy of colposcopically directed biopsy in diagnosis of cervical pathology at Srinagarind Hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011; 12:2451-2453.
6. Ebisch RM, Rovers MM, Bosgraaf RP, et al. Evidence supporting see-and-treat management of cervical intraepithelial neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2016; 123:59-66.
7. Ingkapiroj N, Luanratanakorn S, Chumworathayi B, Kietpeerakool C, Supoken A. Incidences of cervical intraepithelial neoplasia 2-3 or cancer pathologic diagnoses in patients with a high grade squamous intraepithelial lesion pap smear attending a colposcopy clinic at srinagarind hospital. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(12):6203-6.
8. Ciavattini A, Clemente N, Liverani CA, et al. Cervical Excision Procedure: A Trend of Decreasing Length of Excision Observed in a Multicenter Survey. *J Low Genit Tract Dis.* 2017; 21:279-283.
9. Sopracordevole F, Clemente N, Delli Carpini G, et al. Trend of decreasing length of cervical cone excision during the last 20 years. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2017; 21:4747-4754.
10. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, et al.. 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol.* 2013; 121:829-846.
11. Luesley D, Leeson S. Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme. NHSCSP Publication, no. 20. Sheffield, UK: NHSCSP; 2010.
12. Ciavattini A, Morini S, Delli Carpini G, Del Fabro A, Serri M, Verdecchia V, Cigolot F, Cadel M, Clemente N, Sopracordevole F. Factors Related to Overtreatment in the See-and-Treat Approach: A Retrospective Multicentric Observational Study. *J Low Genit Tract Dis.* 2019 Jan 30.

5. FOLLOW UP POST TRATTAMENTO DELLA HSIL (CIN2-3)

Le modalità di follow-up post trattamento per LSIL (CIN 1), per carcinoma microinvasivo e per adenocarcinoma in situ (AIS) all'esame istologico definitivo sono riportate nei capitoli dedicati.

La modalità prioritaria di follow-up delle lesioni HSIL (CIN2-3) trattate è l'HR-HPV test; un HR-HPV test negativo ha un alto VPN, cioè il rischio di recidiva è estremamente basso in caso di negatività.

I dati presenti in letteratura hanno mostrato una maggiore sensibilità dell'HR-HPV test nella diagnosi di recidiva o persistenza di malattia rispetto al follow-up con sola citologia cervicale (OR: 1.27; 95% CI: 1.06-1.51) ed una simile specificità (OR: 0.94; 95% CI 0.87-1.01). L'HR-HPV test è risultato anche più sensibile nel predire la recidiva rispetto alla sola valutazione istologica dei margini del cono (OR: 1.30; 95% CI: 1.05-1.62) (1-4). La maggior parte delle recidive o persistenze di malattia vengono diagnosticate nei primi 24 mesi dal trattamento (5).

Sulla base di questa premessa, il primo controllo di follow-up sarà a 6 mesi dal trattamento con HR-HPV test, citologia cervicale (co-testing) ed eventuale colposcopia.

Anche se l'esame colposcopico sembra non modificare la sensibilità dei controlli di follow-up post-trattamento, riteniamo opportuna la possibilità di eseguire una colposcopia in aggiunta al co-testing a 12 mesi, ai fini di consentire la valutazione clinica degli esiti del trattamento.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Se a 6 mesi dal trattamento HR-HPV test, citologia cervicale e colposcopia sono negativi, è consigliabile un successivo controllo a 12 mesi con l'HR-HPV test (18 mesi dal primo trattamento). Se anche questo secondo controllo risulta negativo, è opportuno il ritorno ai test di primo livello	2+	C

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Se a 6 mesi dal trattamento il co-testing risultasse positivo (HR-HPV test positivo e citologia cervicale positiva, HR-HPV test positivo e citologia cervicale negativa o rari casi di HR-HPV test negativo e citologia cervicale positiva), è opportuna l'esecuzione della colposcopia	1+	B

Nel caso in cui la colposcopia fornisca esito di HSIL (CIN2-3), la paziente deve essere sottoposta a trattamento escissionale.

Nel caso in cui la colposcopia fornisca esito di LSIL (CIN1), si programma un ulteriore controllo dopo 12 mesi con co-testing. Se a 18 mesi dal trattamento entrambi i test sono negativi, si invia a controllo con citologia cervicale o co-testing dopo ulteriori 12 mesi (30 mesi dal trattamento); se tale test (citologia cervicale o co-testing) risulta negativo, vi è il ritorno ai test di primo livello. In caso di positività, la paziente torna a colposcopia.

Controlli più ravvicinati potrebbero essere previsti dal colposcopista in caso di citologia di alto grado e colposcopia/istologia non concordanti al follow-up (per esempio: HSIL/ASC-H, ANTZG2 e istologia di basso grado; HSIL/ASC-H, ANTZG1 e istologia di basso grado).

Bibliografia

1. Paraskevaïdis E, Arbyn M, Diakomanolis E, et al. The role of HPV DNA testing in the follow-up period after treatment for CIN: a systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2004;30:205-11.
2. Zielinski GD, Bais AG, Helmerhorst TJ, et al. HPV testing and monitoring of women after treatment of CIN 3: review of the literature and meta-analysis. *Obstet Gynecol Surv* 2004;59:543-53.
3. Arbyn A, Dillner J, Schenck U, et al. Methods for screening and diagnosis. In: *European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening*. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. (eds). Luxembourg: Office of Official Publ EU; 2008: pp. 69-152.
4. Arbyn M, Paraskevaïdis E, Martin-Hirsch P, Prendiville W, Dillner J. Clinical utility of HPV DNA detection: triage of minor cervical lesions, follow-up of women treated for high-grade CIN. An update of pooled evidence. *Gynecol Oncol* 2005;99(Suppl 3):7-11.
5. Kalampokas E, Wilson J, Gurumurthy M, Cruickshank ME. Effect of High-Risk Human Papillomavirus but Normal Cytology at Test of Cure on Achieving Colposcopy Standards. *J Low Genit Tract Dis*. 2018 Apr;22(2):110-114.

6. GESTIONE DELLA DONNA CON DIAGNOSI ISTOLOGICA DI AIS

L'AIS è considerato l'unico precursore dell'adenocarcinoma invasivo. La displasia ghiandolare endocervicale (EGD), categoria che comprende tutte quelle lesioni ghiandolari con atipia citologica minore, non è più considerata precursore dell'AIS. L'età media alla diagnosi di AIS varia da 32 a 40 anni (1-9). Fino a quasi il 68% dei casi si riscontra nelle donne con meno di 35 anni (10).

I tipi istologici più frequenti sono: endocervicale (usual type), endometriode, intestinale e tubarico.

Le lesioni di tipo endocervicale derivano da cellule ghiandolari di riserva della giunzione squamo-colonnare, infettate da HR-HPV. L'AIS endocervicale ha origine nella zona di trasformazione e si estende prossimalmente all'interno del canale endocervicale. Dal 10 al 15% delle pazienti possono avere lesioni “a salto” (malattia multifocale) con foci di AIS separati anche di 2 mm da mucosa normale (1).

Le pazienti con diagnosi istologica di AIS all'esame biptico devono essere sottoposte ad escissione cervicale. Il ruolo dell'escissione cervicale in questi pazienti è quello di confermare la diagnosi, valutare l'estensione della malattia, escludere la malattia invasiva e verificare la presenza di una lesione squamosa coesistente.

Il tipo di escissione cervicale dovrà essere del tipo 3 (escissione “cilindrica”). L'operatore può scegliere la tecnica escissionale con la quale ha maggior confidenza (ago a radiofrequenza, conizzazione laser, CKC). La LEEP dovrebbe essere riservata a piccole lesioni, evitando di creare artefatti termici.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Il tipo di escissione cervicale dovrà essere del tipo 3. L'operatore può scegliere la tecnica escissionale con la quale ha maggior confidenza.	3	B

L'escissione cervicale deve essere modulata in funzione della visibilità della GSC e dell'età della paziente. Le donne giovani hanno spesso lesioni più piccole e margini meno frequentemente positivi; sono pertanto candidate a un trattamento più conservativo per minimizzare il rischio di stenosi o outcome ostetrici sfavorevoli nelle successive gravidanze (9-11).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Se la GSC è visibile: è possibile effettuare un'escissione tipo 3 che includa l'intera zona di trasformazione e almeno 10-15 mm di endocervice al di sopra della GSC.	3	B

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Se la GSC non è visibile: è consigliabile eseguire un'escissione tipo 3 che includa l'intera zona di trasformazione con una profondità di 20-25 mm del canale.	3	B

Courettage endocervicale

Dopo l'escissione cervicale, è indicata l'esecuzione del curettage endocervicale (ECC) del canale cervicale residuo (12), specialmente nelle donne che desiderano preservare la fertilità. I risultati dell'ECC possono essere considerati simili alla valutazione dello stato dei margini. In caso di positività all'ECC per AIS, è indicato un ulteriore trattamento (12).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In caso di positività all'ECC per AIS, è indicato un ulteriore trattamento	3	B

Le pazienti con diagnosi biotica preliminare di AIS ma assenza della stessa nel campione di escissione cervicale, devono essere gestite allo stesso modo delle pazienti con riscontro di AIS post-escissione.

Stato dei margini

Date le caratteristiche istopatologiche dell'AIS (rischio di lesioni satellite), è importante ottenere una distanza tra AIS e apice libero del cono di almeno 3-10 mm (12).

In caso di margini di escissione positivi o ECC positivo, deve essere proposta una nuova escissione cervicale, ai fini di escludere una malattia invasiva. L'isterectomia non deve essere proposta di routine, anche in caso di richiesta della paziente.

Nelle donne con due o più escissioni cervicali con margini positivi è ragionevole eseguire l'isterectomia. Le donne con diagnosi di carcinoma cervicale dopo escissione ripetuta o sui margini di escissione devono essere trattate secondo protocollo oncologico.

Gestione delle pazienti con AIS dopo escissione cervicale

L'isterectomia extrafasciale totale rappresenta il trattamento standard e definitivo per l'AIS nelle donne che non hanno il desiderio di preservare la fertilità; le ovaie possono essere lasciate in sede.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
L'isterectomia extrafasciale totale rappresenta il trattamento standard e definitivo per l'AIS nelle donne che non hanno il desiderio di preservare la fertilità	2	B

Gestione conservativa (preservazione della fertilità)

Nelle donne che desiderano preservare la fertilità, l'escissione cervicale con margini ed ECC negativi può rappresentare una opzione terapeutica ragionevole. Tale strategia richiede un accurato counseling e una stretta aderenza al follow-up deve essere garantita. Le pazienti devono essere adeguatamente informate che una gestione mediante follow-up post-escissionale presenta un rischio di recidiva del 3-5%, con una probabilità di progressione a malattia invasiva di circa l'1% (13-14).

Follow-up post trattamento

Si raccomanda l'esecuzione di un co-testing ogni 6 mesi per due anni come strategia di follow-up post trattamento demolitivo; l'utilizzo della colposcopia è consigliato come metodica aggiuntiva.

In caso di gestione conservativa, è raccomandata l'esecuzione di una citologia cervicale e di una colposcopia con ECC ogni 6 mesi per 2 anni. L'HR-HPV test potrà essere eseguito ogni 6 mesi.

Quando sia la citologia cervicale che l'HR-HPV test sono risultati costantemente negativi per due anni, l'intervallo di sorveglianza può essere esteso a 12 mesi (15). Il follow-up con citologia cervicale dovrebbe quindi continuare indefinitamente.

Le pazienti con diagnosi di recidiva di AIS o di HSIL istologico devono essere sottoposte ad escissione cervicale prima di essere sottoposte ad eventuale isterectomia.

La gestione dopo il completamento del programma riproduttivo non è standardizzata; l'isterectomia può essere raccomandata come trattamento definitivo in donne in perimenopausa o menopausa, in quanto più sicura di un follow-up, che dovrebbe essere esteso per un lungo periodo (16).

Bibliografia

1. Ostör AG, Duncan A, Quinn M, Rome R. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: an experience with 100 cases. *Gynecol Oncol* 2000; 79:207.
2. Quint KD, de Koning MN, van Doorn LJ, et al. HPV genotyping and HPV16 variant analysis in glandular and squamous neoplastic lesions of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* 2010; 117:297.
3. Madeleine MM, Daling JR, Schwartz SM, et al. Human papillomavirus and long-term oral contraceptive use increase the risk of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:171.
4. Smith HO, Tiffany MF, Qualls CR, Key CR. The rising incidence of adenocarcinoma relative to squamous cell carcinoma of the uterine cervix in the United States--a 24-year population-based study. *Gynecol Oncol* 2000; 78:97.
5. Vizcaino AP, Moreno V, Bosch FX, et al. International trends in the incidence of cervical cancer: I. Adenocarcinoma and adenosquamous cell carcinomas. *Int J Cancer* 1998; 75:536.
6. Pirog EC. Cervical Adenocarcinoma: Diagnosis of Human Papillomavirus-Positive and Human Papillomavirus-Negative Tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2017 Dec;141(12):1653-1667.

7. Howitt BE, Herfs M, Brister K, et al. Intestinal-type endocervical adenocarcinoma in situ: an immunophenotypically distinct subset of AIS affecting older women. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(5):625-633.
8. Talia KL, Cretney A, McCluggage WG. A case of HPV-negative intestinal type endocervical adenocarcinoma in situ with coexisting multifocal intestinal and gastric metaplasia. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(2):289-291.
9. Shin CH, Schorge JO, Lee KR, Sheets EE. Conservative management of adenocarcinoma in situ of the cervix. *Gynecol Oncol* 2000;79:6-10.
10. Andersen ES, Nielsen K. Adenocarcinoma in situ of the cervix: a prospective study of conization as definitive treatment. *Gynecol Oncol* 2002;86:365-9.
11. Nicklin JL, Wright RG, Samaratunga H, Cox NC, Ward BG. A clinopathological study of adenocarcinoma in situ of the cervix: The influence of cervical HPV infection and other factors, and the role of conservative surgery. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1991; 31:179-183.
12. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecol Oncol* 2002; 87:129.
13. Denehy T.R., Gregori C.A., Breen J.L.: Endocervical curettage, cone margins, and residual adenocarcinoma in situ of the cervix. *Obstet Gynecol* 1997;90(1): 1-6
14. Muntz HG, Bell DA, Lage JM, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix. *Obstet Gynecol*. 1992;80:935Y939.

RACCOMANDAZIONI SICPCV 2019

Gestione colposcopica delle lesioni del
basso tratto genitale

CAPITOLO 3 Gestione dei casi particolari



Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale

Versione 1.0 del 26/07/2019

CONSIGLIO DIRETTIVO 2016-2019

PRESIDENTE

Maggiorino Barbero

VICE PRESIDENTI

Carmine Carriero, Andrea Ciavattini, Antonio Frega

CONSIGLIERI

Alberto Agarossi, Massimo Capodanno, Paolo Cattani, Maria Grazia Fallani, Paolo Scirpa,
Francesco Sopracordevole

COMITATO SCIENTIFICO 2016-2019

Angelo Baldoni, Paolo Cristoforoni, Rosa De Vincenzo, Jacopo Di Giuseppe, Paola Garutti,
Alessandro Ghelardi, Bruno Ghiringhello, Carlo Antonio Liverani, Ankica Lukic, Giovanni
Maina, Giovanni Miniello, Giancarlo Mojana, Alessio Pagan, Antonino Perino, Annalisa
Pieralli, Mario Preti, Matilde Sansone, Sergio Votano, Claudio Zanardi.

ESTENSORI

Alberto Agarossi

Maggiorino Barbero

Paolo Cattani

Andrea Ciavattini

Nicolò Clemente

Paolo Cristoforoni

Anna Del Fabro

Giovanni Delli Carpini

Jacopo Di Giuseppe

Paola Garutti

Luca Giannella

Carlo Antonio Liverani

Paolo Scirpa

Francesco Sopracordevole

REVISORI

Maggiorino Barbero

Paolo Cattani

Andrea Ciavattini

Paolo Cristoforoni

Francesco Sopracordevole

INDICE

CAPITOLO 3 - GESTIONE DEI CASI PARTICOLARI

1. GESTIONE DELLA DONNA GIOVANE_____	5
2. GESTIONE DELLA DONNA IN GRAVIDANZA_____	11
3. GESTIONE DELLA DONNA CON LESIONI VAGINALI_____	17
4. GESTIONE DELLA DONNA IMMUNOCOMPROMESSA_____	27
5. GESTIONE DELLA DONNA CON PREGRESSA ISTERECTOMIA_____	33
6. LO STUDIO DEL CANALE CERVICALE_____	43

1. GESTIONE DELLA DONNA GIOVANE

Le giovani donne presentano tassi di infezione da HPV maggiori rispetto alle donne più mature. La maggior prevalenza dell'HPV si ha in donne < 25 anni con valori tra 20 e 25%, iniziando a diminuire verso i 30 anni dove è circa del 10% (1-2).

In Italia, la prevalenza dell'HPV nella fascia 15-19 anni è pari al 29.4%, in accordo con i dati epidemiologici mondiali, con predominanza del genotipo 16 (3-4)

Tuttavia, la maggior parte delle infezioni da HPV nelle adolescenti e nelle giovani donne è transitoria, persistendo solo nel 5-10% dei casi. Nonostante l'infezione da HPV sia piuttosto comune nell'adolescenza, i tumori HPV correlati ed in particolare il cervicocarcinoma sono estremamente rari in questa fascia d'età e lo screening non determina comunque un abbassamento della mortalità (5-6).

Lesioni citologiche

La citologia cervicale rimane nella giovane donna il test di primo livello fondamentale a partire dai 25 anni.

Poiché la prevalenza dell'HR-HPV è elevata nelle adolescenti e nelle giovani donne ma si associa ad una maggiore capacità di clearance virale, la positività dell'HR-HPV test in una giovane non risulta di alcun aiuto nella stima del rischio e non deve essere usato come test di primo livello nelle donne al di sotto dei 30 anni.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Per le donne di età inferiore ai 21 anni in caso di citologia cervicale ASC-US o LSIL non è indicato né l'HR-HPV test né la colposcopia, ma la ripetizione della citologia cervicale ogni 12 mesi per due anni, con ritorno ai controlli di primo livello dopo due citologie cervicali negative	2++	B

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

<p>Per le donne con ASC-US o LSIL tra 21-24 anni è raccomandata la ripetizione della citologia cervicale a 12 mesi. La colposcopia non è consigliata. Le donne che al controllo citologico a 12 mesi presentano un ASC-H/HSIL vengono inviate a colposcopia. Le pazienti che al controllo a 24 mesi presentano ancora una citologia cervicale positiva (ASC-US+) vengono inviate a colposcopia. La giovane potrà tornare ai controlli di primo livello dopo due controlli citologici negativi (ogni 12 mesi) consecutivi</p>	2++	B
--	-----	---

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

<p>In caso di citologia ASC-H o HSIL, la giovane dovrà essere sottoposta a colposcopia. In caso di colposcopia negativa, sono indicati controlli cito-colposcopici ogni 6 mesi per 2 anni. Dal momento che la regressione delle HSIL (CIN 2)</p>	1+	A
--	----	---

è possibile e frequente nelle adolescenti ed il trattamento è associato a complicanze ostetriche nelle gravidanze successive (parto pretermine, pPROM), l'approccio see and treat non deve essere utilizzato

Lesioni istologiche

Nelle giovani le LSIL citologiche corrispondono fino al 90% dei casi ad una LSIL (CIN1) all'istologia, a differenza delle LSIL nelle donne mature che sottendono più spesso una HSIL (CIN2-3). La regressione della LSIL (CIN1) avviene nel 90-95% delle adolescenti e delle giovani donne; analogamente, la HSIL (CIN2) ha una elevata possibilità di regressione.

In caso di adolescenti con diagnosi citologica confermata all'esame istologico deponente per LSIL (CIN 1), è indicata una gestione conservativa con controlli citologici ogni 12 mesi per due anni; anche in caso di HSIL (CIN 2) e colposcopia con giunzione squamocolonnare visibile, è consigliato un atteggiamento conservativo. Dopo accurato counselling, la giovane dovrà ripetere citologia cervicale e colposcopia ogni sei mesi per due anni; la biopsia mirata dovrà essere ripetuta in caso di peggioramento della citologia cervicale e/o del quadro colposcopico.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Il trattamento escissionale è raccomandato in caso di persistenza della HSIL (CIN 2) dopo due anni di osservazione	2+	B

In caso di HSIL (CIN 3), è consigliato il trattamento escissionale.

L'incidenza di anomalie ghiandolari alla citologia cervicale nelle adolescenti è estremamente rara; la maggior parte insorge a livello della componente ghiandolare della cervice. L'adolescente con diagnosi di anomalie ghiandolari alla citologia cervicale deve essere sottoposta a colposcopia con citologia endocervicale e gestita da personale molto esperto.

Bibliografia

1. Agarossi A, Ferrazzi E, et al. Prevalence and type distribution of high-risk human papillomavirus infection in women undergoing voluntary cervical cancer screening in Italy. *J Med Virol*. 2009 Mar;81(3):529-35.
2. AIRT working group. I tumori in Italia-Rapporto 2006. Incidenza, mortalità e stime. *Epidemiologia e prevenzione* 2006;(1)S:64-5.
3. Boardman LA, Weitzen S, Stanko C. Atypical squamous cells of undetermined significance, human papillomavirus, and cervical intraepithelial neoplasia 2 or 3 in adolescents: ASC-US, age, and high-grade cervical neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2006 Jul;10(3):140-5.
4. Boardman LA, Stanko C, Weitzen S, Sung CJ. Atypical squamous cells of undetermined significance: human papillomavirus testing in adolescents. *Obstet Gynecol*. 2005 Apr;105(4):741-6.
5. Cervical cancer, HPV and HPV vaccines. Key points for policy-makers and health professionals. www.who.org
6. Frazer IH, Cox JT, Mayeaux EJ, et al. Advances in prevention of cervical cancer and other Human Papillomavirus-related diseases. *Ped Infect Dis J* 2006;25:S65-81.
7. Fuchs K, Weitzen S, et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescent and young women. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2007 Oct;20(5):269-74.
8. Hwang LY, Scott ME, et al. Higher levels of cervicovaginale inflammatory and regulatory cytokines and chemokines in healthy young women with immature cervical epithelium. *J Reprod Immunol*. 2011 Jan;88(1):66-71.
9. Hwang LY, Ma Y, et al. Factors that influence the rate of epithelial maturation in the cervix in healthy young women. *J Adolesc Health*. 2009 Feb;44(2):103-10.

10. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Human papillomaviruses. IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum 1995;64:1-378.
11. Massad L.S., Einstein M, et al. 2012 Update Consensus Guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors, Journal of Lower genital tract disease, Vol 17, number 5, 2013, S1-S27
12. Moore K, Cofer A, et al. Adolescent cervical dysplasia: histologic evaluation, treatment, and outcomes. Am J Obstet Gynecol 2007 Aug;197(2):141, e1-6.
13. Moscicki AB. Management of adolescents who have abnormal cytology and histology. Obstet Gynecol Clin North Am. 2008 Dec;35(4):633-43.
14. Moscicki AB, Ma Y, Wibbelsman C, et al. Rate of and risks for regression of cervical intraepithelial neoplasia 2 in adolescents and young women. Obstet Gynecol. 2010 Dec;116(6):1373-80.
15. Moscicki AB, Ma Y, et al. The role of sexual behavior and human papillomavirus persistence in predicting repeated infections with new human papillomavirus types. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2010 Aug;19(8):2055-65.
16. Moscicki AB. HPV Vaccines: today and in the Future. J Adolesc Health. 2008 Oct;43(4 Suppl):S26-40.
17. Moscicki AB. Conservative management of adolescents with abnormal cytology and histology. J Natl Compr Canc Netw. 2008 Jan;6(1):101-6.
18. Moscicki AB. HPV infections in adolescents. Dis Markers. 2007;23(4):229-34.
19. Moscicki AB, Shiboski S, et al. Regression of low-grade squamous intra-epithelial lesions in young women. Lancet 2004;364(9446):1678-83.
20. Saslow D, Castle PE, et al. American Cancer Society Guideline for human papillomavirus (HPV) vaccine use to prevent cervical cancer and its precursors. CA Cancer J Clin. 2007 Jan-Feb;57(1):7-28.
21. Saslow D, Runowicz CD, et al. American Cancer Society Guideline for the Early Detection of Cervical Neoplasia and Cancer. J Low Genit Tract Dis. 2003 Apr;7(2):67-86.
22. Scott ME, Ma Y, et al. Diminished IFN-gamma and IL-10 and elevated Foxp3 mRNA expression in the cervix are associated with CIN 2 or 3. Int J Cancer. 2009 Mar 15;124(6):1379-83.

23. Smith JS, Melendy A, et al. Age-specific prevalence of infection with human papillomavirus in females: a global review. *J Adolesc Health*. 2008 Oct;43(4 Suppl):S5-25, S25.e1-41.
24. Syrjanen K, Kataja V, et al. Natural History of Cervical Human Papillomavirus Lesions Does Not Substantiate the Biologic Relevance of the Bethesda System. *1992;79(5 Pt 1):675-82*.
25. Trottier H, Mahmud SM, et al.; GSK HPV-001 Vaccine Study Group. Persistence of an incident human papillomavirus infection and timing of cervical lesions in previously unexposed young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Mar;18(3):854-62.
26. Widdice LE, Moscicki AB. Updated guidelines for papanicolaou tests, colposcopy, and human papillomavirus testing in adolescents. *J Adolesc Health*. 2008 Oct;43(4 Suppl):S41-51.
27. Wright TC Jr, Massad LS,. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *Am J Obstet Gynecol* 2007 Oct;197(4):340-5.
28. Sherman ME, Solomon D, Schiffman M; ASCUS LSIL Triage Study Group. Qualification of ASCUS. A comparison of equivocal LSIL and equivocal HSIL cervical cytology in the ASCUS LSIL Triage Study. *Am J Clin Pathol*. 2001 Sep;116(3):386-94.

2. GESTIONE DELLA DONNA IN GRAVIDANZA

L'incidenza del cancro cervicale invasivo in gravidanza è bassa e la gravidanza di per sé non ha un effetto negativo sulla prognosi (1).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
La gravidanza non modifica la storia naturale della SIL (CIN) (4-6)	2+	C

Test di primo livello cervicale durante la gravidanza

I test di primo livello durante la gravidanza vengono effettuati con le stesse modalità utilizzate al di fuori della gravidanza.

Per le donne che non eseguono regolarmente test di primo livello, la gravidanza rappresenta un momento importante di sensibilizzazione. Si raccomanda l'esecuzione della citologia cervicale nel primo trimestre, se non è stata eseguita nei tre anni precedenti (2).

Colposcopia in gravidanza

La colposcopia in gravidanza deve essere eseguita da operatori esperti in grado di discriminare i pattern colposcopici patologici e quelli fisiologici indotti dalla gravidanza.

L'obiettivo primario dell'esame colposcopico in gravidanza è quello di escludere la malattia invasiva. Le donne valutate colposcopicamente all'inizio della gravidanza potrebbero richiedere un'ulteriore valutazione nel secondo trimestre a discrezione del medico.

Le donne con anomalie citologiche devono essere sottoposte a colposcopia quanto prima, nel primo trimestre o comunque non oltre la 20° settimana. L'affidabilità diagnostica della colposcopia è elevata fino a tale epoca gestazionale ma si riduce nella seconda metà della gravidanza (3).

In caso di alterazioni citologiche di basso grado (ASC-US/LSIL), la valutazione colposcopica può essere posticipata a dopo il parto. In gravidanza tali alterazioni (ASC-US/LSIL), si associano raramente a quadri colposcopici di alto grado che possano richiedere la biopsia (4, 5).

Le donne che si trovino in follow-up post trattamento per LSIL (CIN1) possono posticipare il controllo a dopo il parto. In caso di follow-up per HSIL (CIN2-3) o lesioni ghiandolari, la eventuale valutazione colposcopica deve essere effettuata in gravidanza.

All'esame colposcopico in gravidanza:

- Se si sospetta LSIL (CIN1) o inferiore, si ripete l'esame tre mesi dopo il parto
- Se si sospetta HSIL (CIN2-3) si deve ripetere la colposcopia al termine del secondo trimestre e tre mesi dopo il parto. In caso di riscontro nel terzo trimestre la colposcopia va ripetuta tre mesi dopo il parto

Biopsia in gravidanza

Nel sospetto colposcopico di una lesione invasiva o qualora questa non possa essere esclusa, le pazienti devono essere sottoposte a biopsia cervicale sotto guida colposcopica. La biopsia sotto guida colposcopica in gravidanza ha l'obiettivo di escludere il carcinoma invasivo ed è raccomandata in caso di un quadro colposcopico di alto grado qualora non possa essere esclusa l'invasione.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Nel sospetto colposcopico di lesione invasiva o in caso di colposcopia ANTZG2 in cui non possa essere esclusa l'invasione, è raccomandata la biopsia mirata	3	C

Non è consigliabile l'esecuzione di biopsie multiple per l'aumentato rischio di sanguinamento.

In caso di sospetta lesione invasiva, la modalità migliore di effettuare la biopsia in gravidanza è quella escissionale con ansa piccola in quanto la biopsia convenzionale può risultare non rappresentativa per escludere una microinvasione e l'esecuzione di una serie di biopsie escissionali in gravidanza aumenta il rischio di emorragia (fino al 25%) (6).

L'esecuzione del curettage endocervicale in gravidanza è inaccettabile, in quanto può causare sanguinamento importante, alterazione del tappo mucoso, infezioni e rottura delle membrane o interruzione della gravidanza stessa.

Trattamento in gravidanza

Diversi fattori debbono essere considerati nella scelta di un eventuale trattamento escissionale in corso di gravidanza: la sede e l'estensione della lesione, le settimane di gestazione, le dimensioni del pezzo operatorio, l'abilità dell'operatore.

L'indicazione all'approccio escissionale in gravidanza si ha nei casi particolari in cui una lesione di alto grado risalga nel canale cervicale ed in cui non può essere escluso un carcinoma invasivo. In questi casi l'approccio escissionale è necessario, con l'escissione meno profonda possibile, per differenziare le pazienti con carcinoma microinvasivo da quelle con carcinoma francamente invasivo.

Le principali complicanze dopo trattamento per SIL in gravidanza sono: emorragia (5% primo e secondo trimestre e 10% terzo trimestre), aborto (25%), parto pretermine (12%) ed infezioni (2%). La profondità del frammento escisso appare essere direttamente proporzionale alle complicanze. Il rischio di aborto e di sanguinamento risulta significativamente ridotto se il trattamento viene effettuato entro le 20 settimane di gestazione.

Modalità del parto

In donne con citologia cervicale anormale e/o SIL di qualsiasi grado in gravidanza, in assenza di altre indicazioni materne e/o fetali, è da preferirsi l'espletamento del parto per via vaginale.

In particolare, il trauma cervicale fisiologico che si verifica durante il parto vaginale può talvolta favorire la regressione della SIL.

La regressione delle lesioni SIL durante la gravidanza può essere attribuita al trauma cervicale al momento della nascita: cambiamenti ischemici transitori dell'epitelio cervicale, attivazione di meccanismi infiammatori e di riparazione (7). Alcuni studi riportano tassi di regressione spontanea del 60% delle donne con CIN 2-3 che hanno avuto un parto vaginale (8).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Il taglio cesareo non è raccomandato in gravide con citologia cervicale anormale e/o SIL con il solo scopo di prevenire l'infezione da HPV nel neonato	3	D

La trasmissione dell'infezione dell'HPV al neonato può avvenire anche in caso di taglio cesareo, come riportano da vari studi in letteratura. Nonostante una discreta prevalenza di HPV DNA nei neonati, la malattia clinica è rara e la clearance spontanea si verifica nella maggior parte delle infezioni (9, 10), che sono pertanto da considerarsi piuttosto delle contaminazioni.

Follow-up colposcopico dopo la gravidanza

La biopsia escissionale in gravidanza non può essere considerata terapeutica e risulta essenziale una valutazione colposcopica postpartum. La valutazione nel postpartum è essenziale in tutte le donne con citologia anormale o SIL confermata alla biopsia, entro 12 settimane dal parto (11). Uno studio retrospettivo su donne gravide sottoposte a trattamento escissionale per CIN di alto grado e microinvasione ha dimostrato elevati percentuali di persistenza della malattia nel post partum (12).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
La valutazione nel post partum è indicata in tutte le donne con citologia anormale o SIL 3 confermata alla biopsia, entro 12 settimane dal parto	3	C

Bibliografia

1. Nevin J, Soeters, Dehaeck et al. Cervical carcinoma associated with pregnancy. *Obstet & Gynecol Survey*, 1995, 50: 228-239.
2. Linee guida SNLG-ISS. Ministero della Salute. Gravidanza fisiologica. Aggiornamento 2011
3. Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, Liverani CA, Fallani MG, Tsioglou D, Papiccio M, Delli Carpini G, Pieralli A, Clemente N, Sopracordevole F. Reliability of colposcopy during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Oct;229:76-81.
4. Wetta LA, Matthews KS, Kemper ML, et al. The management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy: is colposcopy necessary? *JLGTD*, 2009,13(3): 182-5.
5. Dunn TS, Bajaj JE, Stamm CA et al. Management of the minimally abnormal papanicolaou smear in pregnancy. *Journal of Lower Genital Tract Disease*, 2001,5(3): 133-7.
6. Robinson WR, Webb S, Tirpack J et al. Management of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy with loop excision. *Gynecol Oncol*, 1997, 64(1): 153-155.
7. Paraskevaidis E, Koliopoulos G, Kalantaridou S, et al. Management and evolution of cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy and postpartum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;104:67-9.

8. Ahdoot D, Van Nostrand KM, Nguyen NJ, et al. The effect of route of delivery on regression of abnormal cervical cytologic findings in the postpartum period. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1116-20.
9. Rombaldi RL, Serafini EP, Mandelli J, et al. Perinatal transmission of human papillomavirus DNA. *Virology* 2009;6:83.
10. Rintala MA, Grénman SE, Jarvenkyla ME, et al. High-risk types of human papillomavirus (HPV) DNA in oral and genital mucosa of infants during their first 3 years of life: experience from the Finnish HPV Family Study. *Clin Infect Dis* 2005;41:1728-33.
11. Ciavattini A, Serri M, Di Giuseppe J, Liverani CA, Fallani MG, Tsiroglou D, Papiccio M, Delli Carpini G, Pieralli A, Clemente N, Sopracordevole F. Data on post-partum evaluation of women with abnormal cervical cytology in pregnancy. *Data Brief*. 2018 Nov 22;21:2405-2409.
12. Lapolla IP, O'Neill C, Wetrich DJ. Colposcopic management of abnormal cervical cytology in pregnancy. *Reprod Med*, 1988, 33: 301-306.

3. GESTIONE DELLA DONNA CON LESIONI VAGINALI

La LG-VAIN (VAIN1) rappresenta l'espressione istologica dell'infezione da HPV e il suo potenziale evolutivo è scarso; le VAIN 2-3 possono evolvere verso il carcinoma vaginale invasivo.

La classificazione LAST (1) che include le VAIN2 e le VAIN3 con la unica e sola denominazione di HG-VAIN non sembra attualmente riflettere le indicazioni alle modalità di trattamento. Pertanto, in attesa di studi definitivi - anche sulla caratterizzazione anatomopatologica delle lesioni di alto grado vs quelle di basso grado - si raccomanda di riportare le HG-VAIN con in aggiunta la specificazione del grado, come HG-VAIN2 e HG-VAIN3.

Non esiste una definizione del carcinoma microinvasivo della vagina, pertanto tutte le forme invasive presentano rischio metastatico e debbono essere prontamente riconosciute ed inviate a protocollo oncologico.

La citologia, anche quando associata al quadro colposcopico, non è sufficientemente attendibile per indicare il grado istologico della VAIN. Una citologia cervicale ASC-US o LSIL può correlare con le HG-VAIN (2).

Il grado colposcopico correla poco con il grado della VAIN, se non per i quadri vascolari che correlano maggiormente con le HG-VAIN3 (3,4).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
La biopsia va eseguita in caso di alterazioni colposcopiche sospette e, in presenza di lesioni multiple, va indirizzata sui quadri vascolari, sulle aree rilevate o sui quadri dubbi per invasione.	2+	D

A differenza delle lesioni cervicali, nella VAIN non c'è indicazione al "see and treat".

Trattamento della VAIN

Il trattamento della VAIN non è ancora sufficientemente codificato (10); le opzioni terapeutiche vanno dalla sola osservazione, all'ablazione, all'escissione fino ad interventi parzialmente o completamente demolitivi, alla brachiterapia.

La scelta del tipo di trattamento va individualizzata in funzione del grado della VAIN, in ragione dei fattori di rischio per neoplasia occulta (6) o per progressione neoplastica (5) ed in funzione delle caratteristiche della paziente.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Il management delle LG-VAIN (VAIN1) prevede il follow-up, con trattamento distruttivo solo delle lesioni persistenti.	3	D

L'approccio conservativo alle LG-VAIN è funzione di:

- alta probabilità di regressione spontanea dopo biopsia, stimata fino al 90% dei casi (11,12);
- lenta progressione (fino a 15 anni) da LG-VAIN (VAIN1) a VAIN 3 e carcinoma invasivo (13);
- minimo/assenza di rischio di carcinoma invasivo occulto;
- frequente multifocalità e spesso grandi aree vaginali coinvolte, soprattutto in donne giovani.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

Un atteggiamento conservativo può essere considerato in donne giovani, non immunocompromesse, con lesione unica, con HG-VAIN (VAIN2), quadro colposcopico non vascolare e senza sospetti di invasione colposcopica.

2+

B

Il presupposto ad un approccio conservativo nella HR-VAIN2 è legato alla alta possibilità di regressione spontanea di queste lesioni (14, 15) e al basso rischio di progressione.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

In termini di efficacia, il trattamento distruttivo ed il trattamento escissionale sono sovrapponibili.

3

D

I lavori di confronto tra metodiche presentano casistiche poco numerose e mai randomizzate. I dati di efficacia riportati sono simili per trattamento distruttivo vs escissionale. (9,16,17,18,19)

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

I trattamenti distruttivi sono indicati soprattutto in caso di lesioni a basso rischio di carcinoma occulto e devono essere effettuati solo da colposcopisti esperti.	2+	D
Lesioni HG-VAIN2 non localizzate alla cupola vaginale hanno scarsa frequenza di carcinoma occulto sottostante.		

Un carcinoma invasivo occulto è presente nel 10% delle VAIN3 biottiche (6), e fino al 30% di lesioni che siano estese più del 20% dell'intera superficie vaginale (9).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

Il trattamento escissionale è in grado di identificare carcinomi occulti e va utilizzato nei casi a rischio di neoplasia occulta, tra cui le lesioni alla cupola vaginale dopo isterectomia totale eseguita per CIN o per carcinoma invasivo.	2+	D
---	----	---

In un certo numero di casi è stato riscontrato carcinoma invasivo occulto all'interno della cicatrice della cupola (7,9,20).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
La HG-VAIN più volte recidivante malgrado i trattamenti, localizzata alla cupola o ai recessi vaginali dopo isterectomia, va sottoposta a colpectomia parziale superiore per via addominale o per via vaginale solo da operatori esperti.	3	D

Numerosi lavori (case series) hanno evidenziato l'efficacia a diversi dosaggi e modalità della radioterapia ma anche l'alta frequenza di effetti collaterali (21,22,24,24).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
La radioterapia endocavitaria va riservata a casi recidivanti o multifocali, con interessamento di estese aree della parete vaginale e con controindicazione alla chirurgia, bilanciando attentamente il rapporto rischio/beneficio.	3	D

Follow-up della VAIN

Non sono presenti studi sul follow-up delle VAIN in letteratura.

La bassa frequenza di progressione a lesione invasiva può giustificare l'atteggiamento di attesa con follow-up poco intensivi nella LG-VAIN, analogamente a quanto avviene per le CIN 1.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Non esistono schemi associati di follow-up. Per le LG-VAIN viene suggerito il controllo citologico/colposcopico con eventuale biopsia dopo 6-12 mesi dalla diagnosi.	4	D

In caso di HG-VAIN, non ci sono studi controllati sulle diverse modalità di follow-up, per cui un atteggiamento prudentiale con controlli per almeno 10 anni prima di tornare ai test di primo livello, sembra quello più coerente con la buona pratica clinica. La progressione verso il carcinoma invasivo è più lenta che in caso di analoga lesione cervicale; l'affidabilità del reperto citologico e colposcopico è scarsa.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Il follow-up dopo trattamento delle HG-VAIN prevede citologia, colposcopia con eventuale biopsia ogni 6 mesi per due anni, quindi annuale per almeno 10 anni.	4	D

Il significato dell'HPV test non è attualmente conclusivo ma se negativo potrebbe permettere follow-up più dilazionati.

Bibliografia

1. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, McCalmont T, Nayar R, Palefsky JM, Stoler MH, Wilkinson EJ, Zaino RJ, Wilbur DC; Members of LAST Project Work Groups.. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *J Low Genit Tract Dis.* 2012 Jul;16(3):205-42. Review. Erratum in: *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Jul;17(3):368.
2. Sopracordevole F, Manciola F, Clemente N, De Piero G, Buttignol M, Giorda G, Ciavattini A. Abnormal Pap Smear and Diagnosis of High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore).* 2015 Oct;94(42):e1827.
3. Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, Fallani MG, Cattani P, Agarossi A, de Piero G, Parin A, Frega A, Boselli F, Manciola F, Buttignol M, Currado F, Pieralli A, Ciavattini A; Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV).. Colposcopic patterns of vaginal intraepithelial neoplasia: a study from the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology.*Eur J Cancer Prev.* 2016 Jul 15. [Epub ahead of print].
4. Indraccolo U, Baldoni A. : A simplified classification for describing colposcopic vaginal patterns. *J Low Genit Tract Dis* 2012;16(2):75-79.
5. Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, Fallani MG, Cattani P, Agarossi A, De Piero G, Parin A, Frega A, Boselli F, Manciola F, Buttignol M, Currado F, Pieralli A, Ciavattini A; Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV).*Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Mar;20(5):818-24.
6. Sopracordevole F, De Piero G, Clemente N, Buttignol M, Manciola F, Di Giuseppe J, Canzonieri V, Giorda G, Ciavattini A. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Histopathological Upgrading of Lesions and Evidence of Occult Vaginal Cancer.*J Low Genit Tract Dis.* 2016 Jan;20(1):70-4.

7. Hoffman M.S., Roberts W.S., La Polla J.P., Sterghos S., Cavanagh D.: Neoplasia in vaginal cuff epithelial inclusion cysts after hysterectomy. *J Reprod Med* 1989;34:412-414.
 8. Gurumurthy M, Cruickshank ME. Management of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis*. 2012;16(3):306-12.
 9. Luyten A, Hastor H, Vasileva T, Zander M, Petry KU. Laser-skinning colpectomy for extended vaginal intraepithelial neoplasia and microinvasive cancer. *Gynecol Oncol*. 2014;135(2):217-22..
 10. Frega A, Sopracordevole F, Assorgi C, Lombardi D, DE Sanctis V, Catalano A, Matteucci E, Milazzo GN, Ricciardi E, Moscarini M. Vaginal intraepithelial neoplasia: a therapeutical dilemma. *Anticancer Res*. 2013 Jan;33(1):29-38.
 11. Rome RM, Engalnd PG. Management of vaginal intraepithelial neoplasia: a series of 132 cases with long term follow-up. *Int J Gynecol Cancer* 2000;10:382-90
 12. Massad LS. Outcomes after diagnosis of vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis* 2008;12(1):16-9.
 13. Audet-Lapointe P., Body G., Vauclair R., Drouin P., Ayoub J.: Vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1990;36:232-9
- Gunderson CC, Nugent EK, Elfrink SH, Gold MA, Moore KN. A contemporary analysis of epidemiology and management of vaginal intraepithelial neoplasia. *Am J Obstet Gynecol*. 2013;;208(5):410.e1-6.
14. Ratnavelu N, Patel A, Fisher A, Galaal K, Cross P, Naik R. High-grade vaginal intraepithelial neoplasia: can we be selective about who we treat? *BJOG*. 2013; 120(7):887-9.
 15. Hodeib M, Cohen JG, Mehta S, Rimel BJ, Walsh CS, Li AJ, Karlan BY, Cass I. Recurrence and risk of progression to lower genital tract malignancy in women with high grade VAIN. *Gynecol Oncol*. 2016 Jun;141(3):507-10.
 16. Zhang J, Chang X, Qi Y, Zhang Y, Zhang S. A retrospective study of 152 women with vaginal intraepithelial neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Apr;133(1):80-3.

17. Perrotta M, Marchitelli CE, Velazco AF, Tauscher P, Lopez G, Peremateu MS. Use of CO2 laser vaporization for the treatment of high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2013 Jan;17(1):23-7.
18. Piovano E, Macchi C, Attamante L, Fuso L, Maina G, Pasero L, Volante R, Zola P. CO2 laser vaporization for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia: effectiveness and predictive factors for recurrence. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015;36(4):383-8.
19. Cardosi RJ, Bomalaski JJ, Hoffman MS. Diagnosis and management of vulvar and vaginal intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2001 Dec;28(4):685-702. Review.
20. Song JH, Lee JH, Lee JH, Park JS, Hong SH, Jang HS, Kim YS, Choi BO, Yoon SC. High-dose-rate brachytherapy for the treatment of vaginal intraepithelial neoplasia. *Cancer Res Treat.* 2014 Jan;46(1):74-80.22)
21. Zolciak-Siwinska A, Gruszczynska E, Jonska-Gmyrek J, Kulik A, Michalski W. Brachytherapy for vaginal intraepithelial neoplasia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Nov;194:73-7.
22. Graham K, Wright K, Cadwallader B, Reed NS, Symonds RP. 20-year retrospective review of medium dose rate intracavitary brachytherapy in VAIN3. *Gynecol Oncol.* 2007 Jul;106(1):105-11.
23. Blanchard P, Monnier L, Dumas I, Morice P, Pautier P, Duvillard P, Azoury F, Mazon R, Haie-Meder C. Low-dose-rate definitive brachytherapy for high-grade vaginal intraepithelial neoplasia. *Oncologist.* 2011;16(2):182-8.

4. GESTIONE DELLA DONNA IMMUNOCOMPROMESSA

I soggetti affetti da immunodepressione sia essa primitiva che secondaria come nel caso dell'infezione da HIV o per l'impiego cronico di farmaci immunosoppressori (trapianti d'organo, malattie autoimmuni) sono a maggiore rischio di lesioni HPV-correlate del tratto ano-genitale come effetto della persistenza dell'infezione da HPV (1,2,3,4,5).

Le seguenti indicazioni si basano su ampie evidenze relative alle donne con infezione da HIV. Si ritiene che, per le attuali conoscenze, esse possano essere applicate anche nei casi di altre condizioni di deficit immunitario significativo.

L'esecuzione dei test di primo livello per il cervicocarcinoma dovrebbe iniziare mediante la citologia cervicale un anno dopo l'inizio dell'attività sessuale. Se la donna è già sessualmente attiva la citologia dovrebbe essere ottenuta entro un anno dalla diagnosi di infezione da HIV. I controlli di primo livello non devono essere interrotti a nessuna età, ma continuati per tutta la vita.

Le adolescenti e le giovani donne con infezione da HIV hanno un elevato tasso di progressione delle anomalie citologiche rispetto alla popolazione generale (6). Il rischio di lesioni cervicali di alto grado e carcinoma nelle donne con infezione da HIV rimane elevato per tutta la vita (7).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Nelle donne con infezione da HIV di età inferiore ai 30 anni, il test di primo livello è rappresentato dalla citologia cervicale. Non è raccomandato, in questa fascia di età, l'impiego del test per la ricerca dell'HR-HPV.	2+	C

La frequenza dell'esecuzione dei test di primo livello può essere modulata anche in base allo stato immunitario della donna, valutato mediante il valore della conta dei linfociti CD4+ (≥ 500 , < 500).

All'inizio dell'esecuzione dei test di primo livello, la citologia cervicale dovrebbe essere effettuata semestralmente per almeno due volte ed in caso di ripetuti esiti negativi l'intervallo dell'esecuzione dei test di primo livello può essere allungato a 2 e 3 anni, in funzione della conta dei linfociti CD4+ (< 500 o ≥ 500).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

La maggiore frequenza dell'esecuzione dei test di primo livello è motivata dall'elevato rischio di infezione da HR-HPV, di SIL cervicale e di carcinoma della cervice uterina evidenziato nelle donne con infezione da HIV, in particolare quelle più immunodepresse (2-4,8-10).	2+	C
--	----	---

Nelle donne con infezione da HIV e di età uguale o superiore ai 30 anni possono essere utilizzati sia la citologia cervicale che il co-testing. Dopo tre citologie semestrali negative il successivo controllo può essere effettuato a distanza di due e tre anni, a seconda del valore de linfociti CD4+ < 500 o ≥ 500 , rispettivamente. Nelle donne con immunodepressione severa (conta dei linfociti CD4+ < 200) è consigliabile eseguire la citologia cervicale con cadenza annuale.

L'impiego del co-testing è supportato dal forte valore predittivo negativo che un HR-HPV test negativo ha dimostrato anche in questa popolazione (3,11,12).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
-----------------	---------------------	-----------------------------

In caso di esito del co-testing con citologia negativa e HR-HPV test positivo la donna verrà gestita secondo le indicazioni utilizzate nella popolazione generale, cioè con un successivo controllo dopo 12 mesi (3)	2++	B
--	-----	---

L'esame colposcopico è indicato in ogni caso di esito citologico anormale (\geq ASC-US). Il triage della citologia ASC-US mediante HR-HPV test può essere applicato anche nella donna con infezione da HIV: in caso di HR-HPV test negativo, la citologia verrà ripetuta dopo 6-12 mesi. Nelle adolescenti e donne molto giovani con esito di ASC-US è consigliabile ripetere la citologia a 6-12 mesi senza eseguire l'HR-HPV test.

Le donne con infezione da HIV o comunque immunodepresse che hanno effettuato una colposcopia per un esito anormale del test di primo livello saranno gestite in base agli esiti secondo le indicazioni adottate per la popolazione generale. E' però consigliabile seguire un atteggiamento più prudente nei confronti delle lesioni di basso grado a giunzione non (completamente) visibile, in particolare se persistenti, effettuando con maggiore liberalità una escissione diagnostica.

I casi particolarmente complessi, con lesioni estese e/o multifocali o in pazienti gravemente immunodepresse (ad esempio con una conta dei linfociti CD4+ < 200, una percentuale di linfociti CD4+ < 14% e/o una carica HIV-RNA persistentemente elevata) potranno prudenzialmente essere riferite a centri di particolare esperienza.

Considerando il maggiore tasso di persistenze/recidive osservato, è atteso che queste donne avranno una alta probabilità di doversi sottoporre anche a più trattamenti nel corso della vita (ed andranno adeguatamente informate al riguardo) (13,14,15).

Il follow-up iniziale delle pazienti trattate per lesioni di alto grado è quello previsto per le donne trattate per SIL cervicale, fermo restando l'eventuale necessità di controlli più ravvicinati dopo i primi due anni (vedi capitolo relativo).

Le evidenze disponibili dimostrano che l'esecuzione assidua dei test di primo livello, una compliance ottimale agli approfondimenti diagnostici e ai trattamenti indicati associati ad una efficace gestione della infezione da HIV sono in grado di ridurre il rischio di carcinoma invasivo della cervice uterina ad un livello paragonabile a quello della popolazione generale (16).

Le donne con infezione da HIV devono essere tutte coinvolte in una strategia di prevenzione oncologica rappresentata dalla modificazione dello stile di vita (interruzione del fumo), inizio precoce della terapia antiretrovirale e vaccinazione versus HPV (17,18).

È necessario, infine, ricordare che le donne con difetti del sistema immunitario devono essere sorvegliate anche per il rischio di patologie neoplastiche della vulva, vagina e ano. In ogni occasione deve essere effettuata una attenta ispezione dei diversi settori del tratto ano-genitale con gli eventuali accertamenti diagnostici necessari (19,20).

Bibliografia

1. Penn I: Cancer is a complication of severe immunosuppression. *Surg Gynecol Obstet* 1986;162: 603-610
2. Conti M, Agarossi A, Parazzini F, Muggiasca ML, Boschini A, Negri E, Casolati E. HPV, HIV infection, and risk of cervical intraepithelial neoplasia in former intravenous drug abusers. *Gynecol Oncol.* 1993;49:344-348.
3. Robbins HA, Strickler HD, Massad LS, Pierce CB, Darragh TM, Minkoff h, Keller MJ, Fischl M, Palefsky J, Flowers L, Rahangdale L, Milam J, Shrestha S, Colie C, S'Souza G. Cervical cancer screening intervals and management for women living with HIV: a risk benchmarking approach. *AIDS* 2017; 31:1035-1044.
4. Grulich AE , van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis . *Lancet.* 2007; 370 (9581):59-67

5. Zard E, Arnaud L, Mathian A, Chakhtoura Z, Hie M, Touraine P, Heard I, Amoura Z. Increased risk of high grade squamous intraepithelial lesions in systemic lupus erythematosus: A meta-analysis of the literature. *Autoimmun Rev* 2014; 13:730-735
6. Moscicki AB, Ellenberg JH, Crowley-Nowick P, Darragh TM, Xu J, Fahrat S. Risk of high-grade squamous intraepithelial lesion in HIV-infected adolescents. *J Infect Dis* 2004; 190: 1413-21.
7. Massad LS, Pierce CB, Minkoff H, Watts DH, Darragh TM, Sanchez-Keeland L, Wright RL, Colie C, D'Souza C. Long-term cumulative incidence of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 or worse after abnormal cytology: Impact of HIV infection. *Int. J. Cancer* 2014; 134, 1854-1861
8. Sansone M, Saccone G, Migliucci A, Saviano R, Capone A, Maruotti GM, Bruzzese D, Martinelli P. Screening for cervical carcinoma in HIV-infected women: analysis of main risk factors for cervical cytologic abnormalities. *J Obstet Gynaecol Res* 2017; 2:352-357.
9. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, Sun XW, Sawo D, Brudney K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000; 283: 1031-7.
10. Clifford GM, Franceschi S, Keiser O, Schoni-Affolter F, Lise M, Dehler S, Levi F, Mousavi M, Bouchardy C, Wolfensberger A, Darling KE, Staehelin C, Bertisch B, Kuenzli E, Bernasconi E, Pawlita M, Egger Mand on behalf of the Swiss HIV Cohort Study. Immunodeficiency and the risk of cervical intraepithelial neoplasia 2/3 and cervical cancer: A nested case-control study in the Swiss HIV cohort study. *Int J Cancer*. 2016;138(7):1732-40.
11. Keller MJ, Burk RD, Xie X, Anastos K, Massad LS, Minkoff H, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA* 2012;308:362-9.
12. Harris TG, Burk RD, Palefsky JM, Massad LS, Bang JY, Anastos K, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions associated with HIV serostatus, CD4 cell counts, and human papillomavirus test results. *JAMA* 2005;293:1471-6.

13. Shah S, Montgomery H, Crow JC, Smith CJ, Moore A, Sabin CA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia treatment in Human Immunodeficiency Virus-positive women. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:327-32.
14. Heard I, Potard V, Foulot H, Chapron C, Costagliola D, Kazatchkine MD. High rate of recurrence of cervical intraepithelial neoplasia after surgery in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;39:412-8.
15. Gilles C, Manigart Y, Konopnicki D, Barlow P, Rozenberg S. Management and outcome of cervical intraepithelial neoplasia lesions: a study of matched cases according to HIV status. *Gynecol Oncol* 2005;96:112-8.
16. Massad LS, Seaberg EC, Watts DH, Minkoff H, Levine AM, Henry D, Colie C, Darragh TM, Hessol NA. Long-Term incidence of cervical cancer in women with Human Immunodeficiency Virus. *Cancer* 2009; 115:524-30.
17. Ministero della Salute, 2016. Linee Guida Italiane sull'utilizzo dei farmaci antiretrovirali e sulla gestione diagnostico-clinica delle persone con infezione da HIV-1.
18. Money DM, Moses E, Blitz S, Vandriel SM, Ipsy N, Walmsley SL, Loutfy M, Trottier S, Smail F, Yudin MH, Klein M, Harris M, Cohen J, Wobeser W, Bitnun A, Lapointe N, Samson L, Brophy J, Karatzios C, Ogilvie G, Coutlee F, Rabound J, for HPV in HIV Study Group. *Vaccine* 2016, 34: 4799-4806.
19. Jamieson DJ, Paramsothy P, Cu-Uvin S, Duerr A. Vulvar, vaginal, and perianal intraepithelial neoplasia in women with or at risk for human immunodeficiency virus. HIV Epidemiology Research Study Group. *Obstet Gynecol* 2006;107:1023-8.
20. Moscicki AB, Darragh TM, Berry-Lawhorn JM, Roberts JM, Khan MJ, Boardman LA, et al. Screening for anal cancer in women. *J Low Genit Tract Dis* 2015;19:S27-42.

5. GESTIONE DELLA DONNA CON PREGRESSA ISTERECTOMIA

La gestione della donna isterectomizzata deve considerare il tipo d'isterectomia eseguita e relativa indicazione; la presenza, in anamnesi, di eventuali pregresse anomalie citologiche (o presenza di HR-HPV) e/o lesioni intraepiteliali istologicamente accertate e/o trattate a carico del distretto cervico-vaginale.

Isterectomia sopracervicale

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Le donne sottoposte ad isterectomia sopracervicale seguono le stesse raccomandazioni delle donne non sottoposte ad isterectomia.	2+	C

Il rischio di sviluppare lesioni preinvasive/invasive sia di tipo squamocellulare che di tipo ghiandolare in queste pazienti è analogo, dal momento che la cervice uterina rimane in sede.

Isterectomia totale

In questi casi valutare l'indicazione all'isterectomia e gli eventuali precedenti anamnestici:

I. Pazienti sottoposte ad isterectomia per carcinoma microinvasivo/invasivo della cervice uterina

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Seguire appropriato protocollo oncologico di follow-up post trattamento.	1+	A

II. Pazienti candidate ad isterectomia per patologia benigna o per patologia maligna extracervicale (es: carcinoma endometriale, ovarico, ecc...)

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In assenza di una citologia cervicale e/o HR-HPV recente (3 anni in caso di citologia o 5 anni nel caso di HR-HPV test) eseguire uno dei test di primo livello disponibili prima di procedere all'isterectomia stessa.	2++	B

L'eventuale positività del test di primo livello eseguito prima dell'intervento dovrà condurre ad una valutazione di secondo livello (colposcopia con eventuale biopsia).

Ila. Pazienti sottoposte ad isterectomia per patologia benigna o per patologia maligna extracervicale, senza riscontro di lesioni cervico-vaginali sul pezzo operatorio e con precedenti test di primo livello regolari e negativi

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In caso d'isterectomia per patologia benigna, la paziente non necessita di ulteriori controlli di primo livello.	2++	B

In letteratura, per le pazienti sottoposte ad isterectomia per patologia benigna, è riportata un'incidenza di pap test alterati post-isterectomia dello 0 - 0.46 % (1-3).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In caso d'isterectomia per patologia maligna extra-cervicale, attenersi agli appropriati schemi di follow-up oncologico.	1+	A

IIb. Pazienti sottoposte ad isterectomia per patologia benigna o per patologia maligna extracervicale, senza riscontro di lesioni cervico-vaginali di alto grado sul pezzo operatorio ma in assenza di precedenti test di primo livello regolari e negativi

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In caso d'isterectomia per patologia benigna, è indicata l'esecuzione di due test di primo livello; quindi, la paziente non effettuerà più test di primo livello.	4	D

Il primo test di primo livello andrà eseguito a distanza di 6-12 mesi dall'intervento, il secondo a distanza di 12 mesi dal primo. Dopo due determinazioni negative la paziente non necessita di ulteriori controlli. Ad oggi non sono disponibili dati epidemiologici su larga scala che permettano di definire il rischio di lesioni intraepiteliali di alto grado in queste pazienti.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In caso d'isterectomia per patologia maligna extra-cervicale, attenersi agli appropriati schemi di follow-up oncologico.	1+	A

IIc. Pazienti sottoposte ad isterectomia per patologia benigna o per patologia maligna extracervicale, senza riscontro di lesioni cervico-vaginali sul pezzo operatorio ma con precedente riscontro e/o trattamento conservativo di lesioni cervico-vaginali intraepiteliali di alto grado o ghiandolari, o di lesioni micro invasive squamose

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In caso d'isterectomia per patologia benigna, se il follow-up previsto dopo il trattamento conservativo delle lesioni cervico-vaginali è stato completato ed è negativo, e la donna esegua regolarmente i controlli di primo livello, non necessita di ulteriori controlli di primo livello.	2+	C

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Se il follow-up previsto non è stato completato, completare il follow-up post trattamento.	2+	C

Il rischio di VAIN2+/Carcinoma vaginale in pazienti sottoposte a trattamento conservativo per HSIL (CIN2-3) è del 7-8%. Tra la conizzazione ed il successivo riscontro di VAIN2+ intercorrono mediamente 24-36 mesi, ma sono descritti casi ad insorgenza tardiva (circa 10 anni) (4-8).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Nel caso in cui l'isterectomia sia stata eseguita per patologia maligna extra-cervicale, attenersi agli appropriati schemi di follow-up oncologico.	1+	A

IId. Pazienti sottoposte ad isterectomia per patologia benigna o per patologia maligna extracervicale, con riscontro occasionale nel pezzo operatorio di lesioni cervico-vaginali intraepiteliali (squamocellulari o ghiandolari)

Se riscontro di lesioni intraepiteliali, segue follow-up come per le pazienti sottoposte a trattamento conservativo per SIL cervicale o VAIN (vedi capitoli relativi).

Il riscontro occasionale di lesioni intraepiteliali HPV-correlate rende queste pazienti potenzialmente a rischio di comparsa di lesioni vaginali o di ricorrenza delle stesse (7-8).

In caso di riscontro occasionale di AIS sul pezzo operatorio:

- se istotipo non HPV-correlato si consiglia follow up citologico ogni 6-12 mesi per 2 anni. Se follow-up negativo, non necessari ulteriori controlli citologici;
- se istotipo HPV-correlato (usual type), follow up citologico e colposcopico ogni 6-12 mesi per 2 anni; eventuale HPV-test. Se follow-up negativo, non necessita di ulteriori controlli di primo livello.

Non sono disponibili studi che valutino il rischio di lesioni intraepiteliali di alto grado e/o invasive a livello vaginale in pazienti sottoposte ad isterectomia per AIS.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Se riscontro di lesione invasiva: segue appropriato protocollo oncologico	1+	A

Ile. Pazienti sottoposte ad isterectomia per patologia benigna o per patologia maligna extracervicale, HIV positive (anche in assenza di anomalie citologiche accertate)

Le donne HIV positive costituiscono una popolazione ad alto rischio per lo sviluppo di patologie HPV correlate. Circa il 30% delle pazienti HIV positive sottoposte ad isterectomia per patologia benigna o maligna extracervicale, pur in assenza di precedenti alterazioni citologiche, può andare incontro allo sviluppo di lesioni VAIN2+ (9,10).

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Follow up prolungato, con citologia annuale e periodica valutazione colposcopica in relazione anche allo stato immunitario (vedi capitolo relativo). Dopo tre determinazioni annuali negative ritorno ai test di primo livello.	2+	C

III. Pazienti sottoposte ad isterectomia per lesione cervicale intraepiteliale di alto grado (squamocellulare o ghiandolare)

Le donne isterectomizzate per SIL cervicale mostrano un rischio di VAIN2+ sensibilmente aumentato (4-8). Inoltre, il trattamento della VAIN a livello di cupola e recessi, post isterectomia, è estremamente difficoltoso con possibile rischio di progressione occulta all'interno della cicatrice. Il trattamento con isterectomia della SIL cervicale, pertanto, non è raccomandato.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
In caso di isterectomia per lesioni intraepiteliali di alto grado cervicali, si segue follow-up come per le pazienti sottoposte a trattamento conservativo (vedi capitolo relativo). Non necessario l'esecuzione dei test di primo livello al termine del follow up, se negativo.	2+	C

Nel caso di isterectomia per SIL cervicale in paziente HIV positiva si rimanda al relativo capitolo.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Se pazienti HIV positive, follow up prolungato.	4	D

Nel caso di isterectomia eseguita per AIS si rimanda al relativo capitolo.

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Se lesione invasiva, segue appropriato protocollo oncologico.	1+	A

Bibliografia

1. Stokes-Lampard H, Wilson S, Waddell C, Ryan A, Holder R, Kehoe S. Vaginal vault smears after hysterectomy for reasons other than malignancy: a systematic review of the literature. *BJOG*. 2006;113(12):1354-65.
2. Gupta S, Sodhani P, Singh V, Sehgal A. Role of vault cytology in follow-up of hysterectomized women: results and inferences from a low resource setting. *Diagn Cytopathol*. 2013;41(9):762-6.
3. Mouithys P, Papadopoulos C, Allier G, Lanta S, Delpierre C, Najas S, Boulanger JC. Is it necessary to make screening pap smears after hysterectomy?. *Gynecol Obstet Fertil*. 2003;31(7-8):620-3.
4. Schockaert S, Poppe W, Arbyn M, Verguts T, Verguts J. Incidence of vaginal intraepithelial neoplasia after hysterectomy for cervical intraepithelial neoplasia: a retrospective study. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199(2):113.e1-5.
5. Sopracordevole F, Manciola F, Clemente N, De Piero G, Buttignol M, Giorda G, Ciavattini A. Abnormal Pap Smear and Diagnosis of High-Grade Vaginal Intraepithelial Neoplasia: A Retrospective Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(42):e1827.
6. Sopracordevole F, Barbero M, Clemente N, Fallani MG, Cattani P, Agarossi A, De Piero G, Parin A, Frega A, Boselli F, Manciola F, Buttignol M, Currado F, Pieralli A, Ciavattini A; Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). High-grade vaginal intraepithelial neoplasia and risk of progression to

vaginal cancer: a multicentre study of the Italian Society of Colposcopy and Cervico-Vaginal Pathology (SICPCV). *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016;20(5):818-24.

7. Sopracordevole F, De Piero G, Clemente N, Buttignol M, Manciola F, Di Giuseppe J, Canzonieri V, Giorda G, Ciavattini A. Vaginal Intraepithelial Neoplasia: Histopathological Upgrading of Lesions and Evidence of Occult Vaginal Cancer. *J Low Genit Tract Dis.* 2016;20(1):70-4.

8. Sillman FH, Fruchter RG, Chen YS, Camilien L, Sedlis A, McTigue E. Vaginal intraepithelial neoplasia: risk factors for persistence, recurrence, and invasion and its management. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;176(1 Pt 1):93-9.

9. Smeltzer S, Yu X, Schmeler K, Levison J. Abnormal Vaginal Pap Test After Hysterectomy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Women. *Obstet Gynecol.* 2016;127(Suppl 1):4S.

10. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Practice Bulletin No. 167: Gynecologic Care for Women and Adolescents With Human Immunodeficiency Virus. *Obstet Gynecol.* 2016;128(4):e89-e110.

6. LO STUDIO DEL CANALE CERVICALE

L'esecuzione del campionamento endocervicale (CE) è finalizzata al miglioramento dell'accuratezza diagnostica dell'esame colposcopico (1, 2). La colposcopia è infatti un esame limitato dal punto di vista diagnostico vista la scarsa sensibilità (30-70%) che si traduce in un discreto numero di falsi-negativi; ovvero, anche in presenza di una lesione pre-neoplastica di alto grado, la colposcopia può risultare negativa (7).

L'esecuzione di più biopsie esocervicali, così come l'aggiunta del CE migliora significativamente l'accuratezza diagnostica dell'esame colposcopico (8, 9). Il campionamento endocervicale Il CE può infatti rilevare il 2-6% di lesioni di alto grado che altrimenti verrebbero misconosciute con la sola esecuzione di biopsie esocervicali (3).

Lo studio del canale cervicale è strettamente legato al tipo di zona di trasformazione evidenziata dell'esame colposcopico e alla visualizzazione della giunzione squamocolonnare. Nello specifico, il valore predittivo positivo del curettage endocervicale (CE) per la rilevazione di lesioni microinvasive varia dal 2.4%, in caso di zona di trasformazione completamente visibile (TZ 1-2), al 22.2% in caso di TZ3 (4).

Considerando il notevole discomfort che questa procedura può causare alla paziente, dovrebbe essere eseguita solo in presenza di determinate caratteristiche colposcopiche (3) e specifiche indicazioni (5,6)

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
Il campionamento tissutale endocervicale risulta raccomandato nelle donne con anomalie citologiche cervicali ghiandolari (AGC o AIS); nelle donne con GSC non completamente visibile; nelle donne in follow-up post-	2+	B

trattamento (ablativo o escissionale) con HR-HPV o citologia cervicale positivi

RACCOMANDAZIONE

LIVELLO DI EVIDENZA

GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE

L'esame istologico endocervicale dovrebbe essere eseguito prima di eseguire un trattamento ablativo, nelle donne con citologia cervicale ASC-H+, - nelle donne in follow-up post-conizzazione con positività dei margini o del curettage intraoperatorio eseguito subito dopo l'espletamento dell'ansa. nelle donne con citologia cervicale ASC-US o LSIL in cui alla colposcopia non sia stata evidenziata alcuna lesione; prima di eseguire un trattamento ablativo; nelle donne con citologia cervicale ASC-H+; nelle donne in follow-up post-conizzazione con margini o curettage endocervicale immediato post-trattamento positivi

2+

C

RACCOMANDAZIONE	LIVELLO DI EVIDENZA	GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE
L'esame istologico endocervicale dovrebbe essere eseguito prima di eseguire un trattamento ablativo, nelle donne con citologia cervicale ASC-H+, - nelle donne in follow-up post-conizzazione con positività dei margini o del curettage intraoperatorio eseguito subito dopo l'espletamento dell'ansa.	2+	C

Il campionamento cervicale è una procedura accettabile nelle donne con citologia cervicale ASCUS o LSIL e GSC interamente visibile con lesione identificata colposcopicamente a livello della zona di trasformazione (5,6). In quest'ultimo caso, la percentuale di lesioni di alto grado rilevate con il CE è molto bassa (5,6).

Note tecniche

L'esecuzione del CE prevede l'utilizzo di varie tipologie di curette (Kevorkian-Young, Heaney, Novak, Sims, Randall) con le quali si campionano le pareti endocervicali anteriore, posteriore e laterali (3). Questo al fine di recuperare, successivamente, con la stessa courette o con l'ausilio di un cytobrush, il materiale anatomico da inviare per l'esame istologico dopo averlo posto in formalina.

Quando si utilizza il solo cytobrush, esso viene fatto ruotare di 360° in modo vigoroso nel canale cervicale per recuperare cellule e tessuto endocervicale (3). Solitamente, con quest'ultima procedura si esegue un esame citologico endocervicale, anche se è stato riportato il suo utilizzo per eseguire un esame istologico stemperando il cytobrush direttamente in formalina (7, 8).

Confrontando le due metodiche di campionamento endocervicale (CE e cytobrush), dal punto di vista diagnostico, il cytobrush risulta avere una migliore sensibilità con pari specificità e

minore percentuale di inadeguatezza del campione cito/istologico (5, 9). E' inoltre meglio tollerato dalle donne visto che il discomfort riferito è significativamente inferiore rispetto al CE (1, 9). L'unico limite del cytobrush è il difficile campionamento dello stroma endocervicale, motivo per cui nel sospetto di lesioni invasive è preferibile il CE (7). Entrambe le metodiche sono accettabili per il campionamento endocervicale, e molti colposcopisti combinano le due metodiche (utilizzano sia la courette che il cytobrush per il recupero del materiale anatomico) visto che tale procedura diminuisce la percentuale di campioni inadeguati (10).

Lo studio del canale cervicale può divenire molto difficoltoso in caso di stenosi serrata dell'orifizio uterino esterno. Tale evenienza è soprattutto associata a trattamenti escissionali della cervice uterina eseguiti in donne in post-menopausa (18). Nelle situazioni in cui sia raccomandato il campionamento endocervicale in presenza di stenosi del canale sono da utilizzarsi le tecniche di ricanalizzazione della cervice uterina. Queste comprendono l'utilizzo dei dilatatori di Hegar (anche in modalità ecoguidata), l'isteroscopia operativa, l'escissione con ansa della fibrosi superficiale che occlude l'orifizio uterino esterno (la cui asportazione consente di accedere al canale cervicale residuo che di solito è pervio) (19, 20).

Bibliografia

1. Pretorius RG, Zhang WH, Belinson JL, Huang MN, Wu LY, Zhang X, Qiao YL. Colposcopically directed biopsy, random cervical biopsy, and endocervical curettage in the diagnosis of cervical intraepithelial neoplasia II or worse. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Aug;191(2):430-4.
2. Nakamura Y, Matsumoto K, Satoh T, Nishide K, Nozue A, Shimabukuro K, Endo S, Nagai K, Oki A, Minaguchi T, Morishita Y, Noguchi M, Yoshikawa H. Optimizing biopsy procedures during colposcopy for women with abnormal cervical cancer screening results: a multicenter prospective study. *Int J Clin Oncol.* 2015 Jun;20(3):579-85.

3. Bidus MA, Elkas JC, Rodriguez M, Maxwell GL, Rose GS. The clinical utility of the diagnostic endocervical curettage. *Clin Obstet Gynecol*. 2005 Mar;48(1):202-8.
4. Helmerhorst TJ. Clinical significance of endocervical curettage as part of colposcopic evaluation. A review. *Int J Gynecol Cancer*. 1992 Sep;2(5):256-262.
5. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, Solomon D, Wentzensen N, Lawson HW; 2012 ASCCP Consensus Guidelines Conference. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstet Gynecol*. 2013 Apr;121(4):829-46.
6. Bentley J; EXECUTIVE COUNCIL OF THE SOCIETY OF CANADIAN COLPOSCOPISTS; SPECIAL CONTRIBUTORS. Colposcopic management of abnormal cervical cytology and histology. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012 Dec;34(12):1188-1202.
7. Goksedef BP, Api M, Kaya O, Gorgen H, Tarlaci A, Cetin A. Diagnostic accuracy of two endocervical sampling method: randomized controlled trial. *Arch Gynecol Obstet*. 2013 Jan;287(1):117-22.
8. Klam S, Arseneau J, Mansour N, Franco E, Ferenczy A. Comparison of endocervical curettage and endocervical brushing. *Obstet Gynecol*. 2000 Jul;96(1):90-4.
9. Driggers RW, Zahn CM. To ECC or not to ECC: the question remains. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2008 Dec;35(4):583-97.
10. Tate KM, Strickland JL. A randomized controlled trial to evaluate the use of the endocervical brush after endocervical curettage. *Obstet Gynecol*. 1997 Nov;90(5):715-7.
11. Hasegawa K, Torii Y, Kato R, Udagawa Y, Fukasawa I. The problems of cervical conization for postmenopausal patients. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2016;37(3):327-31.

12. Christianson MS, Barker MA, Lindheim SR. Overcoming the challenging cervix: techniques to access the uterine cavity. *J Low Genit Tract Dis.* 2008 Jan;12(1):24-31.
13. Wood MA, Kerrigan KL, Burns MK, Glenn TL, Ludwin A, Christianson MS, Bhagavath B, Lindheim SR. Overcoming the Challenging Cervix: Identification and Techniques to Access the Uterine Cavity. *Obstet Gynecol Surv.* 2018 Nov;73(11):641-649.