

COLPOSCOPIA E GESTIONE DELLA PAZIENTE CON PAP-TEST ANORMALE

Fausto Boselli

Ginecologia Oncologica Preventiva - Dip. Integrato Materno Infantile - Sez. Ginecologia e Ostetricia
Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia

Indirizzo per corrispondenza: Dott. Fausto Boselli

Ginecologia Oncologica Preventiva - Dip. Integrato Materno Infantile - Sez. Ginecologia e Ostetricia

Via del Pozzo 71, 41100 Modena (MO) Italia

tel: +39 059 4224377; fax: +39 059 4884394; e-mail: boselli@unimore.it

ABSTRACT

The pap smear test is a first level exam for the precocious diagnosis of cervical neoplasia. Colposcopy is the second level, and together with the pap smear they are the guide to cervical therapies that can bring back to normality the cervix. The advice to the patients with ASC-US is to submit to a colposcopy. Equally effective is the option, only for ASC-US, to submit to the HPV tests immediately, and perform the colposcopy only for the patients which have resulted to be HPV positive with a high risk. All the others cases with an abnormal pap test, other than ASC-US, must undergo a colposcopy and, if necessary, a targeted biopsy.

Key words: *pap test, cervical neoplasia; hpv*

RIASSUNTO

La colposcopia è l'esame di secondo livello nella diagnosi precoce della neoplasia cervicale, essendo il pap-test l'esame di primo livello; è la guida alle terapie cervicali che mirino a conferire caratteri di normalità alla cervice uterina. La raccomandazione per le pazienti con ASC-US è l'invio all'esame colposcopico. Ugualmente valida è l'opzione, per il solo ASC-US, dell'invio immediato alla esecuzione del test per l'HPV, con esecuzione dell'esame colposcopico nel solo gruppo di pazienti risultate positive per HPV ad alto rischio. Tutti gli altri casi con pap-test anormale superiore ad ASC-US dovranno essere inviate ad esame colposcopico con eventuale biopsia mirata.

Parole chiave: *papanicolau test, neoplasia cervicale; vaccinazione hpv*

PREMESSA

Per la nostra trattazione faremo riferimento essenzialmente a quanto riportato nella terza edizione delle linee guida per la gestione della paziente con Pap-Test anormale, a cura della Società Italiana di colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale (SICPCV) (1).

ESAME COLPOSCOPICO

La colposcopia è l'esame di secondo livello nella diagnosi precoce della neoplasia cervicale, essendo il pap-test l'esame di primo livello; è la guida alle terapie cervicali che mirino a conferire caratteri di normalità alla cervice uterina; viene altresì impiegata nell'accertamento diagnostico su pazienti sintomatiche e asintomatiche quale necessario complemento all'esame ginecologico, e nella diagnostica delle infezioni a trasmissione sessuale (2).

Per un adeguato esame, importante è lo strumentario. Sono stati prodotti diversi tipi di colposcopio; tutti si basano sui principi dell'ingrandimento ottico, di solito variabile tra le sei e le quaranta volte, coadiuvato da un'adeguata illuminazione allo scopo di visualizzare la cervice. Le

moderne sorgenti luminose sono rappresentate di solito da lampade al tungsteno, alogene o da un cavo a fibre ottiche. Il colposcopio è abitualmente montato su un sostegno completamente mobile, ma in alternativa può essere fissato ad un lato del lettino da esame oppure ad una parete o al soffitto della sala di colposcopia. La distanza focale del colposcopio varia in genere tra 200 e 250 mm ed è dotato, inoltre, di un filtro verde interposto tra la sorgente luminosa e la lente dell'obiettivo, che assorbe la luce rossa per cui i vasi diventano molto più scuri rispetto alla restante mucosa.

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

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

La colposcopia presenta delle limitazioni diagnostiche: la principale è costituita dall'impossibilità di valutare l'endocollo, sia quando la lesione escocervicale risale nel canale cervicale, sia quando la lesione è in sede esclusivamente endocervicale. Nelle donne in età fertile e in premenopausa il problema non è in verità molto frequente in quanto la giunzione squamo-colonnare (GSC) risulta visibile in colposcopia nell'85-90% dei casi, anche grazie all'aiuto di adeguate pinze come quella di Kogan. Dopo la menopausa invece, dato che la giunzione squamocolonnare risale verso l'interno, la valutazione colposcopica può essere insoddisfacente. In queste pazienti pertanto ed in tutte le pazienti con pap-test anormale, ed in cui non sia visibile la giunzione squamocolonnare, si rende necessaria l'integrazione diagnostica con accurato studio del canale cervicale.

Con il rapido sviluppo degli studi sulla patologia cervico-vaginale in questi ultimi decenni e con l'acquisizione di nuove conoscenze in campo epidemiologico, si è resa necessaria una riorganizzazione delle varie terminologie usate dalle diverse comunità scientifiche internazionali. Nel 1987 fu istituito, al 6° Congresso mondiale della International Federation for Cervical Patology and Colposcopy (IFCPC) a San Paolo del Brasile, un comitato per la terminologia, con lo scopo di sviluppare una classificazione colposcopica che descrivesse le osservazioni fatte durante l'esame colposcopico, osservando la cervice, la vagina, prima e dopo l'applicazione di acido acetico e della soluzione iodo-iodurata. Al 7° Congresso mondiale di Patologia Cervicale e Colposcopia tenutosi a Roma nel 1990, il comitato per la nomenclatura dell'IFCPC, dopo tre anni di studio, raggiunse un accordo su una classificazione che è stata poi approvata dal comitato esecutivo della IFCPC.

Al Convegno internazionale della IFCPC di Barcellona (2002) si sono discusse alcune modifiche rispetto alla terminologia di Roma 1990 (3).

Nel refertare l'esame colposcopico si consiglia quindi di utilizzare la terminologia proposta e riconosciuta dalle società scientifiche specifiche, evitando tutte le iniziative personali che potrebbero creare confusione ed errori di interpretazione dei quadri colposcopici. Per ottenere risultati omogenei e confrontabili, è necessario lavorare secondo standard diagnostici e terapeutici tali da consentire l'effettuazione del controllo di qualità e cioè: adozione della stessa terminologia; stessa scheda colposcopica; effettuazione di un numero minimo di colposcopie per anno; soggiorno in centri di secondo livello; partecipazione a corsi di formazione con "slide seminar". Inoltre è importante che il colposcopista abbia conoscenze di istologia e citologia della cervice normale e anormale, e che possieda una grande familiarità con la terminologia utilizzata dall'istopatologo.

Va ricordato che la colposcopia, normalmente, non deve essere considerata una tecnica di screening ma un importante ausilio per la localizzazione e la delimitazione dei precursori della neoplasia cervicale in donne con esame citologico cervico-vaginale anormale. In presenza quindi di uno striscio anormale, prima di adottare una terapia, è necessario localizzare colposcopicamente il sito da cui provengono le cellule anormali, valutare l'estensione e quindi ottenere la diagnosi istopatologica sulla base di biopsie mirate eseguite sotto guida colposcopica. Una biopsia cervicale effettuata senza guida colposcopica, comporta il rischio di una diagnosi istologica falsamente negativa in oltre il 20% dei casi. Il colposcopista dovrà, quando necessario, cercare altre localizzazioni di lesioni non visibili sull'esocervice e cioè a livello vaginale, endocervicale o endometriale. La colposcopia conferisce un'altissima accuratezza diagnostica alla biopsia. La sensibilità dell'esame colposcopico è di circa il 90% e la sua specificità può arrivare all'85% (4).

Per biopsia cervicale si deve intendere unicamente: "biopsia mirata sotto guida colposcopica" così come recitato nel decreto ministeriale del 13 maggio 1997 (cod. 67.19.1). Vi sono molti tipi di pinze: nella scelta è importante la lunghezza, meglio tra 20 e 30 cm, ed il tipo di morso.

La profondità di un buon prelievo biotico dovrebbe comprendere almeno

3-4 mm di chorio ed avere una dimensione complessiva di almeno 5-6 mm. In alcuni casi può essere necessario eseguire un esame biotico, a fini diagnostici, impiegando l'ansa diatermica a radiofrequenza. A tale scopo può essere utile l'impiego di piccole anse circolari o rettangolari di 5 mm di larghezza. Per il sondaggio del canale cervicale si può impiegare la stessa ansa diatermica o la curette. È importante, in tutti i casi, l'impiego del brush endocervicale per un accurato sondaggio dell'endocollo. Infine va comunque ricordato che sia il brush che la curette sono gravati da una discreta percentuale di falsi negativi. Si possono affiancare agli esami precedentemente descritti in base all'esperienza degli operatori di quel centro, anche l'endocervicoscopia o la microcolposcopia.

GESTIONE DELLA PAZIENTE CON PAP TEST ANORMALE

Gestione della paziente con diagnosi citologica: ASC-US

Le pazienti con diagnosi di ASC-US hanno una previsione di circa il 5-17% di avere una diagnosi istologica di CIN II CIN III. Quelle con ASC-H possono giungere ad una diagnosi istologica di CIN II CIN III nel 24-94% dei casi. Con la diagnosi di ASC la possibilità di giungere ad una diagnosi istologica di carcinoma è di circa dello 0.2%.

Fatte queste premesse, la raccomandazione per queste pazienti è: inviare all'esame colposcopico. Se l'esame colposcopico conduce ad una biopsia mirata con diagnosi di CIN I, si possono prevedere due percorsi. Il primo è quello in cui la GSC è visibile: in questo caso possiamo rivedere la paziente dopo sei mesi o, in alternativa, in accordo con la paziente, è possibile fare un trattamento. Se la GSC non è visibile è possibile non trattare la lesione e rinviare ad un controllo a sei mesi: se fosse ancora positiva si consiglia un trattamento escissionale. In questo caso si raccomanda di modulare il procedimento escissionale che deve essere il più possibile conservativo, auspicando, quindi, l'impiego dell'ansa diatermica o del laser CO₂.

Se la diagnosi istologica fosse di CIN II/III si deve procedere al trattamento. Al contrario se al primo controllo l'esame colposcopico fosse negativo, si raccomanda un attento studio del canale cervicale e della vagina. Se la negatività è confermata si rimanda ad un controllo colposcopico e citologico a sei mesi e se fosse ancora negativo la paziente si rinvia a screening. Nelle donne in post-menopausa con ASC-US, senza controindicazioni, può essere utile un controllo dopo trattamento estrogenico topico. In questi casi l'esame citologico va eseguito dopo una settimana dalla fine del trattamento. Per le pazienti che dopo un primo controllo colposcopico negativo, risultassero, dopo sei mesi, ancora positive all'esame citologico, in assenza di lesioni vaginali, si consiglia un trattamento escissionale diagnostico.

In aggiunta a quanto sopra riportato riteniamo, attualmente, ugualmente valida l'opzione, per il solo ASC-US, dell'invio immediato alla esecuzione del test per l'HPV, con esecuzione dell'esame colposcopico nel solo gruppo di pazienti risultate positive per HPV ad alto rischio.

In tal caso le pazienti con citologia ASC-US e HPV-test negative possono essere inviate a controllo citologico a 12 mesi. Una nuova positività per ASC-US o superiori rinvia direttamente a colposcopia (5-9).

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

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

Con questa diagnosi al Pap test, la paziente deve essere inviata ad esame colposcopico. Se la diagnosi definitiva istologica è di carcinoma invasivo si deve procedere secondo il protocollo oncologico inerente lo stadio di quella neoplasia. Nel caso di diagnosi istologica fosse quella di CIN

II/III occorre eseguire il trattamento. In caso di CIN I alla biopsia, si può attendere e rimandare ad un controllo a sei mesi oppure, in considerazione di quanto discusso con la paziente, si può considerare l'ipotesi del trattamento. Come per l'ASC, anche per il L-SIL e ASC-H se dopo il primo controllo colposcopico non si evidenziasse alcuna lesione, si rimanda ad un controllo colposcopico e citologico a sei mesi e poi, se si conferma la negatività, la paziente ritorna a screening. Al contrario se al secondo controllo fosse positivo l'esame citologico, si procede ad un trattamento escissionale diagnostico (10).

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

Sicuramente la paziente con SIL di alto grado, o positività citologica per sospetto carcinoma, deve essere inviata ad esame colposcopico. Se la diagnosi istologica conferma un carcinoma la gestione deve essere quella del protocollo oncologico secondo lo stadio. Invece, se la diagnosi istologica è CIN II o CIN III si procede al trattamento. In caso di CIN I all'istologia, si può rinviare la paziente ad un secondo controllo dopo tre mesi, ma solo se la GSC è visibile. Se, al contrario, non è visibile, in considerazione della iniziale diagnosi citologica di H-SIL, si raccomanda un trattamento escissionale. Infine se al primo controllo colposcopico nessuna lesione è ritrovata si rimanda ad un secondo controllo colposcopico e citologico a tre mesi. Anche in questo caso viene raccomandato un accurato studio del canale cervicale. Con GSC non visibile, colposcopia negativa, ma Pap test ancora positivo, viene raccomandato un trattamento escissionale diagnostico (10).

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

La paziente con AGC presenta un rischio di una diagnosi di CIN dal 9 al 54%; di un AIS dallo 0 all'8% e di carcinoma invasivo dall'1 al 9%. Per la paziente con questa diagnosi citologica si raccomanda l'esame colposcopico. Ancor più che per altre categorie, per questa è raccomandato un accurato esame dell'endocollo.

Un altro aspetto importante è l'età della paziente: in post menopausa si deve porre maggiore attenzione alla patologia endometriale ed alla possibilità di una neoplasia endometriale. Quindi, si deve, in alcuni casi, ricorrere all'isteroscopia, all'endocervicoscopia e/o all'esame ecografico. Se dopo il primo esame colposcopico non si evidenziano lesioni, si rimanda ad un secondo controllo, colposcopico e citologico, a 6 mesi ed, infine, se anche il terzo controllo fosse negativo, si rimanda la paziente a screening.

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

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

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

Se la diagnosi istologica è di CIN I, con GSC non visibile, si procede con un trattamento escissionale; se la GSC è visibile, allorché risultassero ancora positivi l'esame citologico e/o istologico, si consiglia un trattamento escissionale diagnostico e/o terapeutico (10).

Controllo post trattamento

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

A cinque anni dalla prima edizione delle linee guida della nostra Società, riteniamo ancora valida la raccomandazione di eseguire un controllo ogni 6 mesi per 2 anni, dopo il trattamento distruttivo o escissionale.

Trascorso questo periodo, normalmente viene consigliato il ritorno a screening e, quindi, ad un controllo citologico ogni 3 anni. Il Centro di riferimento può, comunque, ritenere opportuno un controllo annuale per altri 5 anni, considerando che la paziente trattata per CIN ha, anche dopo il trattamento, un rischio maggiore di sviluppare nuovamente una CIN o un carcinoma invasivo (14). Sarà cura del Centro di riferimento accertarsi che le pazienti si sottopongano ai controlli. Infine, prima di 3 mesi dal trattamento, è sconsigliato un prelievo citologico perché risulterebbe falsato dagli esiti del trattamento stesso.

Alla luce dei dati della letteratura è attualmente ritenuta, oggi, valida anche un'altra scelta, oltre a quella sopra esposta, che potrà essere: colposcopia, citologia e HPV-test dopo 6 mesi:

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

Ci sarà un ritorno a screening dopo due controlli negativi consecutivi (11-12).

GESTIONE DELLA PAZIENTE GRAVIDA CON PAP TEST ANORMALE

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

La gravidanza può e deve, pertanto, rappresentare un momento importante di sensibilizzazione all'esecuzione periodica e regolare del Pap-test. Tutto questo suggerisce l'opportunità del Pap-test come screening per la patologia neoplastica del collo dell'utero in gravidanza e pone quindi il problema della gestione delle pazienti gravide che abbiano avuto un riscontro di anomalia citologica.

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

Tutte le donne in gravidanza in assenza di un esame citologico recente, entro 12-24 mesi, dovrebbero essere sottoposte ad una valutazione citologica di screening. Tale esame è preferibile che venga effettuato nel corso del primo trimestre in modo tale da permettere l'approccio più ottimale alla risposta citologica.

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

Se la colposcopia, seguita dalla biopsia mirata rappresenta lo strumento diagnostico più importante nella gestione delle pazienti che presentano lesioni ASC-H e SIL di qualsiasi grado, l'impiego dell' HPV-DNA test

può rappresentare una valida opzione alla colposcopia nella gestione delle gravide con lesione ASC-US. In caso di lesione ASC-US ed HPV-DNA test negativo per alto rischio si rimanda al controllo citologico a 8-12 settimane dopo il parto che può essere eseguito per via vaginale salvo diversa indicazione ostetrica; in caso di HPV-DNA positivo per alto rischio si invia all'esame colposcopico.

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

Nelle donne in gravidanza è preferibile che la valutazione colposcopica venga eseguita da personale medico esperto nel riconoscere colposcopicamente le alterazioni indotte dalla gravidanza.

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

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

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

L'indicazione all'approccio escissionale in gravidanza si ha in casi particolari, di lesione di alto grado che risalga il canale cervicale o quando non può essere escluso un carcinoma invasivo preclinico. In questi casi l'approccio escissionale è necessario per differenziare le pazienti con stadio Ia1 secondo F.I.G.O., da quelle con carcinoma francamente invasivo.

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

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

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

- ogni donna all'inizio della gravidanza, ove non abbia eseguito un Pap-test con esito negativo negli ultimi 12-24 mesi, deve essere sottoposta, oltre ai comuni esami ostetrici, ad una valutazione citologica di screening mediante Pap-test;
- tale valutazione citologica è preferibile che venga eseguita nel corso del primo trimestre della gestazione in modo tale da permettere l'approccio più ottimale a qualsiasi risposta;
- le valutazioni citologica e colposcopia in gravidanza devono essere effettuate da personale medico esperto nella valutazione delle alterazioni citologiche e colposcopiche indotte dalla gravidanza;
- l'uso dell'HPV-DNA può trovare indicazione alla gestione delle pazienti gravide con lesione ASC-US, quale alternativa alla colposcopia immediata;
- la categoria delle lesioni AGC è associata ad un aumentato rischio di neoplasia cervicale rispetto alla categoria delle lesioni ASC o LSIL, ma in gravidanza è di difficile gestione;
- per le lesioni ASC-H e SIL, la biopsia sotto guida colposcopica è necessaria per definire la diagnosi ed escludere una neoplasia invasiva;
- la gravidanza non determina un aggravamento delle lesioni displastiche della cervice;
- la sola indicazione alla conizzazione in gravidanza è il sospetto di carcinoma invasivo preclinico;
- la citologia e la colposcopia post partum sono procedure fondamentali nel follow-up post partum, da effettuarsi a partire da 6-12 settimane dal parto (13-15).

BIBLIOGRAFIA

1. *Gestione della Paziente con Pap-test Anormale. La colposcopia in Italia 2006 Dic; XXI: 10 - 15*
2. *Boselli F. Infezioni Sessualmente Trasmesse: Testo Atlante, Modena, IT: Mediacom Editore, 2002*
3. *Walker P., Dexeus S., De Palo G. et al International terminology of colposcopy: an update report from international federation for cervical pathology and colposcopy. Obstet Gynecol 2003; 101:175-177*
4. *F. Boselli Colposcopia e fisiopatologia del tratto genitale inferiore: Testo Atlante, Modena, IT: Mediacom Editore, 2003*
5. *Kim JJ, Wright TC, Goldie SJ. Cost-effectiveness of human Papillomavirus DNA testing in the United Kingdom, Netherlands, France and Italy. J Natl Cancer Inst. 2005; 97(12):888-895*
6. *Lörincz AT. Screening for cervical cancer: New alternatives and research. Salud publica Mex 2003; 45(3):376-387*
7. *Solomon D, Schiffman M, Tarone B, for the ALTS Group. Comparison of three management strategies for patients with Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance (ASCUS): baseline results from a randomized trial. J Natl Cancer Inst 2001; 93(4):293-299.*
8. *The ASCUS-Low SIL Triage Study (ALTS) Group. Results of a randomized trial on the management of cytology interpretations of atypical squamous cells of undetermined significance. Am J Obstet Gynecol 2003; 188(6):1383-139*
9. *Cox T, Cuzick J. HPV DNA testing in cervical cancer screening: from evidence to policies. Gynecol Oncol 2006 Oct;103 (1): 8-11*
10. *SICPCV. GESTIONE DELLA PAZIENTE CON PAP TEST ANORMALE Linee Guida Edizione 2002 La Colposcopia in Italia. 2006 Dic; XIX (1): 10 - 15*
11. *Cristoforoni P, Linee Guida. Presentato al Corso Gestione della paziente con pap-test anormale, Milano, Settembre 2005*
12. *Di Saia PJ., Creasman WT. Clinical Gynecologic Oncology, 6th edition, Amsterdam, NL: Mosby Inc, 2002*
13. *ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. Obstet Gynecol. 2005 Sep;106(3):645-64*
14. *ACOG Practice Bulletin number 61, April 2005. Human papillomavirus. Obstet Gynecol. 2005 Apr;105(4):905-18*
15. *Ciavattini A. Linee Guida. Presentato al Corso Gestione della paziente con pap-test anormale, Milano, Settembre 2005*