

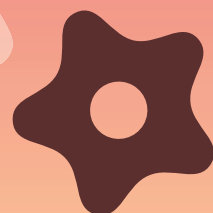
RACCOMANDAZIONI AOGOI

PRINCIPI E RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLE DONNE GIÀ TRATTATE PER LESIONI GENITALI HPV-CORRELATE



Coordinamento scientifico: Carlo M. Stigliano

Autori: Mario G. Sideri †, Roberto Piccoli, Paolo M. Cristoforoni, Carlo M. Stigliano, Fabio Parazzini, Sarah Igidbashian, Nadia Caroppo Venturini, Alessandro Ghelardi



PRINCIPI E RACCOMANDAZIONI PER LA GESTIONE DELLE DONNE GIÀ TRATTATE PER LESIONI GENITALI HPV-CORRELATE

SOMMARIO

Introduzione	3
Il trattamento: indicazioni di base	3
<i>Il follow up delle donne trattate per lesioni HPV-correlate. Il dilemma del fare/NON fare</i>	4
Personalizzazione del <i>follow up</i> in relazione al dato istologico del pezzo operatorio	4
L'approccio alla donna in gravidanza	6
Trattamento/<i>follow up</i> durante la gravidanza	6
<i>Counselling</i>	6
Indicazioni al vaccino post-trattamento	8
Indicazioni al vaccino nelle donne adulte non trattate o trattate per lesioni benigne	8
Conclusioni	9
Bibliografia	10

Introduzione

La gestione delle donne già trattate per lesioni genitali HPV-correlate è di grande interesse pratico e piuttosto complessa. Nell'attività clinica quotidiana il ginecologo si trova a doversi confrontare con situazioni che richiedono non solo competenza specifica, ma anche e soprattutto capacità di personalizzare le scelte, adattandole al singolo caso con la finalità di ottenere la massima aderenza al *follow up*, senza creare inutili allarmismi o sovraccaricare gli ambulatori e il sistema sanitario con richieste non appropriate. L'approccio personalizzato deve comunque rispettare i principi dell'EBM, in accordo con le Linee Guida disponibili – nazionali ed internazionali – scientificamente validate. Il **counselling** è componente fondamentale del processo terapeutico conservativo delle lesioni displastiche cervicali. L'insieme di corretta informazione ed efficace rapporto empatico costituisce la chiave per indirizzare la donna lungo un percorso appropriato di *follow up*, che sia oncologicamente sicuro ma finalizzato alla migliore gestione delle risorse e degli aspetti psicologici implicati (ansia in primis, e non sempre solo della donna).

Le semplici Raccomandazioni descritte in questo documento sono pertanto da intendersi come uno strumento di utilità pratica per il ginecologo che si occupa di patologia cervicale, ad integrazione (e certo non in sostituzione) delle Linee Guida nazionali e internazionali vigenti.

Oltre a suggerimenti sui percorsi terapeutici nelle diverse situazioni cliniche, proponiamo alcune considerazioni in tema di vaccinazione anti-HPV nelle donne di oltre 25 anni di età, anche in relazione alla loro storia di pregresse lesioni cervicali, ritenendolo argomento di grande interesse, ancorché poco diffuso per limitatezza di dati ed esperienza clinica.

Il trattamento: indicazioni di base

- **Il trattamento della CIN deve essere il più possibile conservativo**, finalizzato alla migliore preservazione della fertilità e alla messa in atto del più adeguato *follow up*.
- **I vantaggi del trattamento conservativo** (di regola escissionale, sotto guida colposcopica e quasi sempre ambulatoriale), includono la corretta definizione della diagnosi istologica della lesione ed il miglior compromesso tra radicalità del trattamento e rispetto dell'anatomia cervicale, consentendo **un più facile riconoscimento colposcopico delle recidive nel *follow up***.
- **L'isterectomia non è da considerarsi un trattamento adeguato della CIN in prima istanza**, ma può risultare accettabile, sulla base di un corretto consenso informato, in relazione al grado e all'estensione della lesione, alla quantità di cervice residua in donne pluritratte, all'età e alla parità della donna, quindi in rapporto al suo desiderio di prole.
- **Obiettivo primario del colposcopista che esegue un trattamento è l'ottenimento di un campione – possibilmente singolo – adeguatamente orientabile e interpretabile.**

Il follow up delle donne trattate per lesioni HPV-correlate. Il dilemma del fare/NON fare

Le attuali Linee Guida della SICPCV (Società italiana di colposcopia e patologia cervico-vaginale), redatte nel 2006, prevedono l'esecuzione di quattro controlli semestrali (colposcopia con prelievo citologico ed eventualmente biotipico mirato) per i primi due anni post-trattamento, con il ritorno allo *screening* di base in caso di negatività di tutti i reperti. È opportunamente citata l'opzione di aggiungere al percorso la ricerca del DNA virale (HR HPV DNA test), sfruttandone l'elevatissimo valore predittivo negativo al fine di limitare frequenza e intensità dei controlli nel *follow up*, convogliando così le risorse su quella minoranza di casi (persistentemente positivi per il DNA virale), all'interno dei quali sono concentrate la grande maggioranza delle recidive. I dati clinici ed epidemiologici attuali concordano sulla validità – in presenza di un test virale negativo a 6 mesi dal trattamento e dopo successivi 12 mesi – di limitare la frequenza e l'intensità dei controlli, ritornando allo *screening* di base dopo due test negativi consecutivi. **Tuttavia, nonostante la chiarezza e la solidità scientifica dell'evidenza in materia, è ancora frequente, nell'esperienza clinica quotidiana, assistere a protocolli locali o istituzionali di *follow up* post-trattamento caratterizzati da controlli eccessivamente frequenti, ravvicinati e protratti nel tempo, assai spesso forieri di dispendio di risorse, incremento dell'ansia, significativo rischio di sovrastima diagnostica e conseguente *overtreatment*.**

Personalizzazione del follow up in relazione al dato istologico del pezzo operatorio

Negativo/CIN 1

Eseguire un controllo a 6 mesi con Pap Test, HPV DNA test (se indicato per età) e colposcopia in caso di positività di uno o entrambi i test (la sua negatività non aggiunge nulla al VPN dei PAP Test e HPV Test e la positività in caso di negatività degli altri due test è eccezionale).

- **In presenza di negatività di tutti gli esami**, ripetere Pap Test e HPV Test dopo 12 mesi. Se entrambi negativi, la donna può ritornare allo *screening* di base.
- **In caso di negatività citologica e positività del test HPV** (che – è utile ricordarlo – deve essere di tipo clinicamente validato ed esclusivamente limitato alla ricerca dei tipi ad alto rischio) **è indicato eseguire la colposcopia**. Se la colposcopia è soddisfacente e negativa si può ripetere Pap Test ed HPV DNA test dopo 12 mesi di trattamento.

La negativizzazione di entrambi i test consente il ritorno della donna allo *screening* di base, mentre la persistenza della positività per il DNA virale costituisce – nella maggioranza delle Linee Guida in materia – indicazione a un nuovo invio alla colposcopia.

L'esecuzione della colposcopia – in questo come negli altri successivi scenari presentati – oltre al prelievo citologico e virologico **non è raccomandata dalle Linee Guida anglosassoni**, che non vedono significativamente aumentata la predittività dell'esame a scapito di un notevole incremento del costo. Tuttavia nella realtà italiana, l'estrema diffusione della colposcopia ed i bassi costi tradizionalmente associati alla tecnica, sono motivo

dell'impiego pressoché routinario dell'esame anche in questo contesto. La colposcopia, specie quando eseguita al primo controllo post-trattamento, è resa potenzialmente più insidiosa dalla presenza di processi riparativi capaci di confondere l'operatore meno esperto, con conseguente aumento di biopsie eseguite e costi, sia propriamente economici, sia in termini di ansia nelle pazienti. È utile ricordare infatti che non vi sono evidenze di livello 1-2-3 che ne supportino l'utilizzo *routinario*.

CIN2/CIN3 (SIL di alto grado cervicale)

In questo caso, che è il più frequente e il più rilevante dal punto di vista clinico, va posta particolare attenzione alla tempistica degli accessi, alla loro frequenza e durata nel tempo.

Possibili elementi istologici di valutazione in questo ambito sono, oltre al grado della lesione, la sua estensione e localizzazione (eso/endocervicale, uni/plurifocalità, il coinvolgimento delle cripte/sfondati ghiandolari) e il coinvolgimento/prossimità dei margini di resezione e/o del canale cervicale residuo.

In presenza di margini e canale residuo indenni, la gran parte delle Linee Guida concordano sul primo controllo a sei mesi, con Pap Test + HPV DNA Test ed eventuale colposcopia in caso di positività di uno o entrambi i test. La positività per lesione di alto grado di uno dei margini (specie quello endocervicale) o la dimostrazione di persistenza di lesione nel canale cervicale residuo, può in alcuni casi suggerire un prudenziale controllo ravvicinato (a 4 mesi dal trattamento), finalizzato al precoce riconoscimento di persistenza di lesione cervicale significativa. Le Linee Guida Americane specificano, in questo caso, un controllo ravvicinato a 4 mesi ma sono da inquadrare nel contesto del primo controllo citologico e molecolare a 12 mesi.

È importante ricordare che spesso alla positività di uno dei margini non consegue necessariamente persistenza/recidiva di malattia. Questo è dovuto al fatto che di regola la vaporizzazione o l'elettrocoagulazione del parenchima cervicale residuo a scopo ablativo/emostatico al termine dell'atto escissionale distrugge eventuali focolai di lesione residua. Il campionamento endocervicale al termine dell'intero processo terapeutico permette la valutazione delle caratteristiche istologiche o citologiche del canale cervicale residuo.

- **In caso di recidiva/persistenza istologicamente confermata di lesione di alto grado** si raccomanda una nuova terapia escissionale.
- **Il riscontro di L-SIL e CIN 1/2 dopo un trattamento per CIN 3 deve essere valutato scrupolosamente.** Gran parte di questi casi rappresentano residui di infezione virale a basso potenziale evolutivo e possono essere seguite nel tempo con strategia attendista. La genotipizzazione virale può in senso culturale avere un certo significato, purché si conosca il dato relativo al genotipo responsabile della lesione iniziale.
- **Presenza di negatività di tutti i test, le pazienti** ritorneranno gradualmente allo *screening* di base in accordo alle vigenti Linee Guida nazionali. È suggerito un ulteriore controllo (citologico e virale) a 12 mesi con definitivo ritorno allo *screening* di base in presenza di confermata negatività.

- **In presenza di citologia negativa con HPV Test positivo e successiva colposcopia negativa, si suggerisce un nuovo controllo (Pap Test e HPV DNA test) dopo sei mesi**, con progressivo ritorno allo *screening* di base dopo negativizzazione, o invio in colposcopia in caso contrario.

L'approccio alla donna in gravidanza

La donna gravida risponde come ogni altra alla chiamata dello *screening* organizzato, anzi, è raccomandata l'esecuzione di un Pap Test di *screening* in tutte le donne gravide prive di un Pap Test recente, nelle prime settimane di gestazione. È pertanto piuttosto frequente riscontrare citologie anormali in donne gravide, anche in considerazione del costante aumento dell'età media materna alla prima gravidanza e la conseguente coincidenza temporale di gravidanza e displasia cervicale. La gestione della donna gravida con Pap Test anormale non differisce nella sostanza da quella della donna non gravida e prevede la valutazione colposcopica seguita dalla eventuale biopsia mirata. Riteniamo opportuno segnalare, come evidenziato dalle evidenze scientifiche, che:

- un'alta percentuale di anomalie citologiche regrediscono in fase puerperale e comunque il loro decorso non è peggiorato dallo stato gravidico;
- la percentuale di regressione spontanea *post partum* del CIN2/3 è relativamente alta, mentre il loro rischio di progressione a carcinoma microinvasivo è minimo in gravidanza;
- i metodi escissionali nel corso della gravidanza, in particolare le ampie conizzazioni chirurgiche o elettrochirurgiche, sono gravati da significativo rischio emorragico e casi di morbilità perinatale (aumento di aborti, parti pretermine, corioamnioniti, morti fetali).

Trattamento/follow up durante la gravidanza

Il trattamento della CIN in gravidanza deve essere quando possibile evitato per i rischi ostetrici sopra menzionati e perché risulta frequentemente incompleto. **Le Linee Guida attuali suggeriscono di tenere sotto controllo colposcopicamente anche le lesioni di alto grado non sospette di invasività, rinviando l'eventuale trattamento a 8-12 settimane dal parto, in considerazione dell'elevata incidenza di sovrastime citologiche in questo contesto.** In caso di sospetto di invasione stromale è indicato il trattamento secondo le modalità consuete, possibilmente inviando le pazienti presso centri di riferimento dotati di adeguata esperienza e dotazione tecnologica. La gestione del carcinoma invasivo nella donna gravida va evidentemente effettuata in ambiente oncologico appropriato, tenendo conto del tipo e dello stadio di malattia, dell'epoca gestazionale e dei desideri della paziente.

Counselling

La donna trattata per una lesione cervicale HPV-correlata necessita frequentemente di rassicurazioni in merito al suo futuro in termini di salute generale, sessuale e riproduttiva. Spesso non solo la paziente, ma anche il contesto familiare

e relazionale esercita una “pressione emozionale” sul medico, che si trova – talvolta non adeguatamente preparato – a dover gestire una serie anche contrastante di aspetti, con il rischio di rifugiarsi nella trappola della medicina difensiva e del frequentissimo “eccesso di prestazioni” solo apparentemente rassicuranti.

Nella comunicazione è importante non dare per scontata la comprensione del significato dei referti e della storia naturale della malattia, le alternative di trattamento ed il concetto stesso di rischio di recidiva e di *follow up* post-trattamento.

Di seguito alcuni suggerimenti, riassunti assieme ai percorsi di *follow up* nella flow-chart a pag 9.

- **Spiegare sempre il significato dei termini tecnici alla consegna del referto**, per evitare l’insorgenza di eccessive ansie e preoccupazioni, che possono influenzare negativamente l’aderenza al *follow up*. Questo è particolarmente importante in ambito cervicale, dove la terminologia stessa delle lesioni intraepiteliali (e della cervice normale!) è estremamente complessa e sintatticamente assai poco rassicurante.
- **Spiegare alla donna ed ai familiari che è stato eseguito un intervento rimuovente una lesione benigna, finalizzato all’eliminazione di un fattore di rischio e non di una malattia già francamente neoplastica.** Si tratta pertanto di un processo preventivo prima ancora che terapeutico: l’obiettivo è quello di mantenere sana una donna sana, e non curare una donna malata.
- **Sottolineare i vantaggi dell’intervento conservativo, anche ripetuto:**
 - Il collo “ricresce” in modo normale e una cervice correttamente trattata è pressoché indistinguibile dal punto di vista funzionale da una cervice indenne.
 - La cervice si studia (con la colposcopia) e si tratta (con tecniche escissionali/distruttive o conservative anche ripetute) molto più facilmente della cupola vaginale.
 - L’isterectomia per il trattamento della CIN, in assenza di altre indicazioni ed indipendentemente dall’età e dalla storia ostetrica della donna, non è solo eccessiva, ma potenzialmente dannosa (complicanze chirurgiche e limiti del *follow up* successivo).
- **Spiegare che un controllo eseguito troppo a breve distanza dall’intervento può dare un risultato falsamente positivo a causa dei processi riparativi (non sempre più o prima è meglio).**
- **Dare il giusto risalto alla negativizzazione dei vari esami di *follow up* (identificazione e sottolineatura della buona notizia)**, ma spiegare fin dall’inizio che la terapia escissionale asporta la lesione e non necessariamente il DNA virale dai tessuti adiacenti, spiegando così l’importanza delle visite di *follow up* e la possibilità – tutt’altro che remota e per questo non preoccupante – di una persistenza virologica o di una recidiva di malattia.
- **Al momento dell’invio allo *screening* di base è utile spiegare che l’iter diagnostico-terapeutico è stato efficace ed ha permesso di riportare la donna nella stessa condizione che aveva prima di sviluppare la lesione**, cioè con un rischio minimo (ma non assente) di sviluppare una neoplasia invasiva. Sottolineare quindi l’importanza di una “vigile sorveglianza” nel rispetto delle procedure proposte.

- **Spiegare l'importanza del ruolo dell'ospite, del sistema immunitario e del fumo (fattore di rischio facilmente modificabile dalla donna) nella patogenesi di queste lesioni** e che la persistenza del DNA virale (HR HPV DNA test ripetutamente positivo) identifica quel selezionato gruppo della popolazione generale sul quale è **più utile concentrare le risorse** diagnostiche e terapeutiche (controlli più ravvicinati nel tempo, eventuali integrazioni biologico molecolari) **finalizzate al “mantenere sane”** anche queste donne “a rischio aumentato”.
- **Devono essere altresì esplicitate e dissipate le ansie della donna e della coppia in tema di reinfezione**, così come è utile spiegare il non senso della reciproca “colpevolizzazione tra *partners*”: deve essere chiaro che il virus non è – e non può essere – un marker di infedeltà.
- In base all'evidenza scientifica oggi disponibile sembra opportuno segnalare l'apparente beneficio della vaccinazione anti-HPV, anche in età adulta, in termini di riduzione (non eliminazione) della frequenza di recidive.

Indicazioni al vaccino post-trattamento

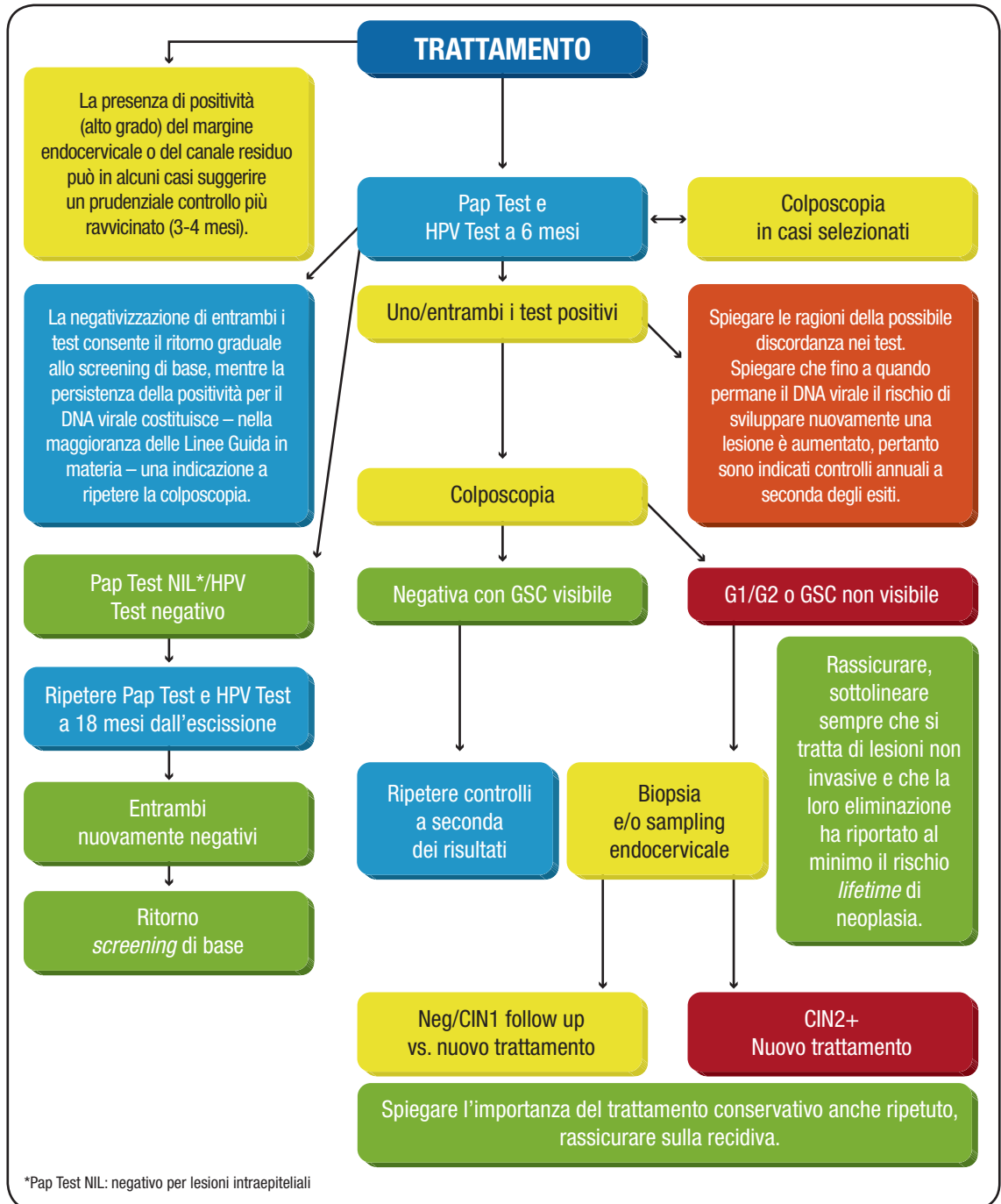
I vaccini profilattici anti-HPV attualmente in commercio non hanno alcun ruolo terapeutico e questo deve essere esplicitato e chiaramente spiegato alla donna che ha subito un trattamento per una lesione HPV-correlata, quindi particolarmente propensa a confidare in ogni più o meno credibile proposta terapeutica. Recenti dati di letteratura tuttavia sembrano suggerire che **le donne vaccinate dopo trattamento per lesioni HPV-correlate, benigne o no, abbiano minore incidenza di recidive rispetto alle donne non vaccinate**. Conoscere l'esistenza ed il contesto di questo dato, e sapere che il vaccino è sicuro, immunogenico e somministrabile a donne oltre i 25 anni è aspetto importante nel corretto *counselling* cervicale, laddove possono essere tenuti in considerazione scenari farmaco-economici anche contrastanti. In sostanza, **nelle donne post-trattamento per lesioni CIN1/2/3 la vaccinazione è raccomandata per i seguenti vantaggi: protezione verso i tipi contenuti nel vaccino verso cui la donna non è positiva al momento della vaccinazione; protezione nei confronti di future nuove infezioni anche da tipi di cui la donna è positiva; vantaggio nella riduzione di recidive dopo il trattamento chirurgico.**

Indicazioni al vaccino nelle donne adulte non trattate o trattate per lesioni benigne

Da un punto di vista della salute pubblica, la vaccinazione anti-HPV rappresenta una fondamentale opportunità di prevenzione primaria del tumore della cervice e numerose altre lesioni HPV-correlate, giustificando le ingenti risorse destinate al raggiungimento di un grado di copertura estremamente elevato di precise coorti di popolazione. L'inclusione o meno del maschio in questo sforzo di specifica prevenzione oncologica – pur essendo auspicabile allo scopo di ridurre quantomeno la circolazione virale, oltre che a prevenire le lesioni maschili – esula dagli obiettivi di questa trattazione. Negli studi registrativi, e nella ormai importante casistica prospettica, il vaccino si è dimostrato sicuro ed efficace (e quindi prescrivibile) almeno fino ai 45 anni di età, e costituisce frequente oggetto di domande da parte

della donna trattata o in procinto di essere trattata per CIN. Nella popolazione generale, la percentuale di donne che sierologicamente risulta avere contratto tutti i sottotipi virali coperti dal vaccino è assai limitata (nell'ordine delle unità/1000); tutte le altre potranno beneficiare più o meno (in relazione alla propria storia di esposizione personale al

Flow chart: Algoritmo di gestione e personalizzazione del follow up



virus) della protezione offerta dal vaccino, e la scelta sarà certamente influenzata da variabili esperienziali, culturali ed economiche personali, oltre che da un *counselling* efficace.

La pregressa diagnosi e/o trattamento di una lesione HPV-correlata non rappresenta una controindicazione alla vaccinazione, ed è doveroso rispondere alle frequenti domande di questo rilevante gruppo di donne nei termini più corretti e scientifici: vaccinarsi non aiuta a guarire/risolvere l'infezione in atto ma protegge – come in tutte le altre donne – da nuove infezioni da parte di ceppi virali inclusi nel vaccino. Il beneficio quindi resta, anche se non è da un punto di vista di “costo-efficacia” così vantaggioso come per la vaccinazione universale dell'adolescente, e merita di essere discusso e considerato nei suoi più vari aspetti, incluso quello economico. **Tuttavia queste donne, sensibilizzate dalla loro storia personale, accettano volentieri questa opportunità, se adeguatamente informate dal curante: la vaccinazione sarebbe quindi per loro raccomandabile per gli innegabili vantaggi che esse potrebbero riceverne.**

Conclusioni

Il *follow up* successivo al trattamento conservativo della CIN è componente essenziale del processo di prevenzione del cervico-carcinoma. Le variabili coinvolte sono numerosissime e si riferiscono non solo ai diversi gradi e caratteristiche delle lesioni, ma anche e soprattutto alla specifica individualità di ogni donna e a tutta una serie di implicazioni sociali e psicologiche che non possono essere ignorate, se si desidera ridurre al minimo le percentuali di abbandono del *follow up*. Il *follow up* deve essere un processo attivo, personalizzato e condiviso, non una mera presa d'atto di step standardizzati, per impreparazione specifica o per semplici difficoltà organizzative, limitazioni di tempo, risorse, o timore di contenziosi medico-legali, altrimenti **si rischia di esitare in una sovra-prescrizione/eccessiva esecuzione di controlli, visite ed esami**, che sono spesso causa di fallimenti e *drop-out*.

In questo contesto, un rilievo fondamentale riveste il rapporto empatico medico donna e la disponibilità – e capacità – da parte del professionista, di comunicare pochi elementi esplicativi, chiari, comprensibili e scientificamente validati. La ricchezza di letteratura in materia, con una quantità di nuovi dati costantemente proposti all'attenzione del medico “non ultraspecialista”, unitamente alla sempre maggiore complessità e specificità delle principali Linee Guida Internazionali, spinte evidentemente dalla necessità di tener conto dei nuovi aspetti biologici e molecolari, rischiano di gettare talvolta nello sconforto la donna e il medico che la segue. Una serie di semplici “*pillole informative*”, unitamente alla costante consapevolezza che **in questo ambito non sempre “più è meglio”**, e che il minimo numero di accessi ed esami mirato a riconoscere precocemente le vere recidive/progressioni, è quanto deve essere offerto e condiviso con la donna, possono contribuire a creare quell'alleanza terapeutica fondamentale nella gestione di un percorso clinico destinato per definizione a durare nel tempo e rispettare alcuni passaggi imprescindibili. Non una nuova o differente Linea Guida, quindi (ce ne sono tante e ben fatte, costantemente aggiornate, disponibili in rete ed in parte citate nelle referenze bibliografiche), nè tantomeno un esaustivo dizionario del sapere in materia, ma solo e semplicemente un agile *pro memoria*, del tipo “*io faccio così*”, sforzandosi di ricordare sempre il perché ed il fine di ogni scelta.

Bibliografia

1. Arbyn M, et al. (2010). European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. 2nd Edition. Ann Oncol, 21(3): 448-458.
2. Ciatto S, et al. (GISCI 2010). Manuale del 2° livello. Raccomandazioni per la qualità nella diagnosi, terapia e follow up delle lesioni cervicali, nell'ambito dei programmi di screening.
3. Ghelardi A, et al. (2014) Sper.An.Z.A. study: preliminary results of HPV vaccination after loop electrosurgical excision procedure (LEEP) for cervical intraepithelial neoplasia 15th World Congress for Cervical Pathology and Colposcopy IFCPC 2014.
4. GISCI (2012). Utilizzo del test HPV-HR nel triage delle ASC-US, delle L-SIL in donne con più di 35 anni, nel follow-up delle donne con citologia ASC-US+ dopo un approfondimento di secondo livello negativo per CIN2+ e nel follow-up dopo trattamento delle lesioni CIN2-3.
5. Kang WD, et al. (2013) Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? Gynecol Oncol, 130(2): 264-8.
6. Katki HA, et al. (2013). Five-year risk of recurrence following treatment of CIN2, CIN3, or AIS: performance of HPV and Pap cotesting in post-treatment Management. J Low Genit Tract Dis, 17(5 0 1): S78-S84.
7. Massad LS, et al. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (2013) 2012 Updated Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical cancer Screening Tests and Cancer Precursors. ASCCP Consensus Guidelines Conference. Journal of Lower Genital Tract Disease, 17, 5: S1YS27.
8. NHSCSP (2010) Colposcopy and Programme Management. Guidelines for the NHS Cervical Screening Programme, Pub N 20, 2nd Edition.
9. Shafi MI, et al. (2011) European consensus statement on "HPV Vaccination and Colposcopy". J Low Genit Tract Dis, 15(4): 309-15.
10. SICPCV (2006) Gestione della donna con Pap Test anormale. Organo Ufficiale della Società Italiana di Colposcopia e Patologia Cervico-Vaginale. Linee Guida Edizione 2006.
11. Uijterwaal MH, et al. (ASCCP 2014). Posttreatment Assessment of Women at Risk of Developing High-Grade Cervical Disease: Proposal for New Guidelines Based on Data From The Netherlands. Journal of Lower Genital Tract Disease.

