

## Raccomandazioni di Assistenza

# PAZIENTE CON PAP TEST POSITIVO NELL'AMBITO DI PROGRAMMI DI SCREENING A CHIAMATA O VOLONTARIO

2002

A cura del Gruppo di Studio SLOG:

A.Canino (coordinatore), F.Dolci, A.Mauri, M.Sideri, G.Zacche'

<b>1. PAP TEST ANORMALE .....</b>	<b>3</b>
<b>2. LA COLPOSCOPIA .....</b>	<b>4</b>
<b>3. LA BIOPSIA .....</b>	<b>4</b>
<b>4. INDICAZIONI ALLA COLPOSCOPIA .....</b>	<b>5</b>
<b>5. GESTIONE DELLE PAZIENTI INVIATE ALL'ESAME COLPOSCOPICO CON PAP TEST ANORMALE.....</b>	<b>5</b>
<b>6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE.....</b>	<b>6</b>
<b>7. TERAPIA DELLA CIN.....</b>	<b>7</b>
7.1 METODI DISTRUTTIVI .....	7
7.2 METODI ESCISSIONALI.....	8
<b>8. FOLLOW UP.....</b>	<b>9</b>
<b>9. INFORMAZIONI ALLA PAZIENTE .....</b>	<b>9</b>
<b>10. PAP TEST ANORMALE IN GRAVIDANZA.....</b>	<b>10</b>
<b>11. PAP-TEST ANORMALE NELLE PAZIENTI HIV POSITIVE E NELLE IMMUNODEPRESSE .....</b>	<b>11</b>
<b>12. CARATTERISTICHE DEI CENTRI DI COLPOSCOPIA .....</b>	<b>12</b>
<b>13. BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>13</b>

Il Pap Test è l'unico test di screening per la prevenzione e la diagnosi precoce del carcinoma della cervice uterina: esso è diffusamente utilizzato come procedura diagnostica nel corso di visite specialistiche. Il prelievo citologico viene effettuato mediante spatola di Ayre e cytobrush, spazzolino conico che permette il prelievo di cellule dalla giunzione squamocilindrica. Il prelievo con "cotton fioc" si è rivelato poco efficace se paragonato al campionamento con lo spazzolino endocervicale. Novità interessanti sono costituite dalle recenti metodiche citologiche di raccolta in fase liquida o in monostrato, che presentano indubbi vantaggi nella precisione e nella ripetibilità della lettura.

E' indispensabile attivare una metodica che permetta un approfondimento diagnostico e adeguata terapia per le donne che presentano una citologia positiva. La colposcopia svolge un ruolo fondamentale nella gestione delle pazienti con citologia anormale.

## **1. PAP TEST ANORMALE**

Per Pap Test anormale s'intende la presenza di:

- Lesioni intraepiteliali squamose di basso grado (SIL di basso grado) che comprendono sia la displasia lieve/CIN1 che le alterazioni dovute al papilloma virus o HPV.
- Lesioni intraepiteliali squamose di alto grado (SIL di alto grado) che comprendono la displasia moderata/CIN2, la displasia grave/CIN3 e il carcinoma in situ/CIN3.
- Lesioni intraepiteliali ghiandolari (GIL).
- Carcinoma squamocellulare.
- Adenocarcinoma.
- Cellule squamose atipiche di significato non determinato (ASCUS).
- Cellule ghiandolari atipiche di significato non determinato (AGUS).

La categoria delle cellule squamose atipiche di significato indeterminato, che appartiene al Bethesda System, comprende i Pap-test che non possono essere classificati con certezza. L'introduzione della categoria ASCUS ed il suo accorpamento nel gruppo dei Pap test anomali ha comportato, nei paesi che usano il Bethesda, un sostanziale aumento dell'utilizzo della colposcopia come metodica di II livello.

Le cellule ghiandolari atipiche di significato indeterminato (AGUS), rappresentano una categoria di esclusione in cui rientrano le cellule ghiandolari, endometriali e endocervicali, che non sono benigne o reattive tipiche, ma neppure presentano quelle alterazioni cellulari che denotano un adenocarcinoma invasivo.

## **2. LA COLPOSCOPIA**

La metodica è un complemento utile alla visita ginecologica e/o all'esecuzione di un Pap Test. Presenta un'elevata sensibilità ma bassa specificità per l'identificazione delle lesioni cervicali. La colposcopia non deve essere considerata un esame di screening ma una metodica diagnostica di II livello, in grado di valutare la cervice uterina con citologia anormale e permettere la localizzazione della zona dove effettuare l'esame istologico più significativo.

In presenza di striscio anormale è necessario localizzare la lesione da cui provengono le cellule anormali, valutarne l'estensione, eseguire una diagnosi istologica sulla base di biopsie mirate eseguite sotto guida colposcopica nei quadranti cervicali più significativi.

La colposcopia presenta un notevole limite diagnostico costituito dal non potere valutare la mucosa endocervicale quando la lesione risale nel canale oppure è a sede esclusivamente endocervicale.

La colposcopia evidenzia alterazioni del colore, della superficie, dello spessore e composizione dell'epitelio, della vascolarizzazione del connettivo che si traducono in immagini acetoreattive o iodonegative (epitelio bianco sottile, mosaico e puntato regolare, epitelio bianco ispessito, mosaico irregolare, puntato irregolare, sbocchi ispessiti, vasi atipici etc.).

## **3. LA BIOPSIA**

La biopsia cervicale deve essere effettuata in maniera mirata sotto guida colposcopica. Si utilizzano pinze che permettono prelievi significativi e con adeguata presenza di stroma. Le biopsie esocervicali non provocano di norma sintomatologia dolorosa ma un modesto sanguinamento. La valutazione del canale cervicale è effettuata con cytobrush e/o raschiamento. L'ansa diatermica può rivelarsi un efficace metodo diagnostico nei casi in cui le usuali metodiche non consentano una valutazione adeguata

delle lesioni, come nel caso dell'esame colposcopico non soddisfacente, persistente discordanza cito-isto-colposcopica, sospetto di lesione microinvasiva, difficile esecuzione della biopsia mirata per la sclerosi del corion in paziente in post-menopausa. Il prelievo con ansa diatermica può limitarsi all'endocervice, o essere esteso al canale cervicale.

#### **4. INDICAZIONI ALLA COLPOSCOPIA**

Tutte le pazienti con un esito colpocitologico che indichi SIL (qualsiasi grado) o carcinoma spinocellulare devono essere inviate all'esame colposcopico. L'indicazione alla colposcopia per un esito citologico ASCUS o AGUS è fortemente consigliato.

La colposcopia è sempre indicata nei casi di:

1. Valutazione pazienti con citologia anormale
2. Guida alla metodologia terapeutica nelle pazienti con CIN
3. Controllo della CIN in gravidanza
4. Diagnostica delle infezioni da HPV e delle altre Malattie a Trasmissione Sessuale (MTS)
5. Accertamento diagnostico cervicale su suggerimento dell'esame clinico-ginecologico
6. Valutazione dei risultati delle terapie cervicali nel follow-up delle pazienti

#### **5. GESTIONE DELLE PAZIENTI INVIATE ALL'ESAME COLPOSCOPICO CON PAP TEST ANORMALE**

1. Ogni lesione sospetta identificata dalla colposcopia, deve essere sottoposta ad accertamento istologico.
2. Se la lesione esocervicale risulta estesa è necessario eseguire più biopsie mirate, sotto guida colposcopica, nei settori cervicali più significativi.
3. Se la colposcopia identifica una lesione esocervicale che si estende nell'endocervice, è necessario accertarsi dell'entità' del coinvolgimento endocervicale.
4. Se la colposcopia è negativa e la giunzione squamocolumnare non visibile, è raccomandato l'esame del canale cervicale (curettaggio del canale); nel caso di pazienti inviate all'esame colposcopico per SIL d'alto grado, il cono diagnostico rappresenta procedura preferenziale.

5. Se la colposcopia è negativa, la giunzione visibile e la citologia suggerisce una lesione ghiandolare, è raccomandato l'esame del canale cervicale (curettaggio) e dell'endometrio.
6. In tutti i casi con Pap-test anormale, l'esame colposcopico va esteso alla vagina.
7. Se la colposcopia suggerisce la presenza di un carcinoma invasivo è necessario un accertamento istologico eso ed endocervicale prima di pianificare il trattamento; è possibile utilizzare la conizzazione diagnostica in caso di sospetta lesione microinfiltrante.
8. La diagnosi di carcinoma in stadio IA, presuppone l'accurato esame di un pezzo operatorio. Non è possibile effettuare diagnosi di Stadio IA solo mediante biopsia mirata.
9. Ricordiamo che la citologia può suggerire la presenza di una lesione ma solamente l'istologia mirata sotto guida colposcopica può dimostrarne la presenza.
10. E' necessario sottolineare il ruolo del patologo e l'importanza della comunicazione ginecologo-patologo per una diagnosi ed una scelta terapeutica ottimale.

## **6. INDICAZIONI TERAPEUTICHE**

1. Se la biopsia mirata esita in lesione d'alto grado, è indicato il trattamento escissionale finalizzato all'eliminazione della lesione e ad un adeguato esame istologico. Il trattamento deve essere conservativo e deve considerarsi definitivo, salvo indicazione contraria emersa nel corso del follow-up. L'isterectomia non è trattamento preferenziale per una lesione d'alto grado.
2. L'interessamento del margine di resezione deve essere comunicato alle pazienti e la decisione per un reintervento terapeutico (cono o isterectomia) deve essere pianificata solo dopo un controllo a tre mesi dall'intervento e solo in caso di esame citologico e/o istologico positivo.
3. Se la biopsia mirata esita in lesione di basso grado e la giunzione risulta interamente visibile, è possibile il trattamento oppure il controllo colposcopico e citologico a breve termine (massimo sei mesi). Nel primo caso il trattamento può essere escissionale o distruttivo; è necessario informare la paziente sui rischi del sovratrattamento. Nel secondo caso la paziente deve essere informata del rischio che, nonostante l'istologia

suggerisca una lesione di basso grado, può essere presente una lesione d'alto grado; è necessario quindi responsabilizzare la paziente sull'adesione al follow up .

4. Se la biopsia mirata esita in SIL e la lesione è ad estensione eso ed endocervicale o la giunzione non è interamente visibile, nel caso in cui il curante e la paziente optino per il trattamento, è obbligatorio un trattamento escissionale conservativo.
5. Nella SIL di basso grado e ASCUS, con colposcopia e raschiamento del canale negativo, il trattamento non è necessario. Bisogna controllare la paziente con citologia e colposcopia ogni sei mesi coinvolgendo possibilmente il patologo nelle decisioni cliniche. Nella SIL di alto grado, in cui la colposcopia e il raschiamento del canale siano negativi, è necessario ripetere pap test e colposcopia entro tre mesi.
6. Se l'istologia dà esito negativo con lesione colposcopica evidenziata, è suggerito un comportamento diverso a seconda del grado di SIL al pap test:

**SIL di basso grado**: è possibile il trattamento oppure il controllo colposcopico e citologico a breve termine (6 mesi).

**SIL di alto grado**: è raccomandata la ripetizione del pap test e della colposcopia a 3 mesi; il cono diagnostico rappresenta un'opzione in questo specifico caso.

## **7. TERAPIA DELLA CIN**

Il trattamento ideale della CIN è quello conservativo e deve soddisfare le seguenti condizioni:

- escissione completa della lesione
- facile esecuzione della terapia
- bassa morbilità
- preservazione della fertilità
- basso costo
- preservazione della sessualità
- ottimizzazione procedure diagnostiche di controllo

Il trattamento viene effettuato mediante metodi distruttivi ed escissionali.

### **7.1 METODI DISTRUTTIVI**

I metodi distruttivi (diatermocoagulazione, crioterapia, termocoagulazione, laservaporizzazione) sono attuabili solo nelle lesioni esclusivamente escocervicali. La non visualizzazione della giunzione squamo-cervicale, la localizzazione della lesione prevalentemente o parzialmente nell'endocervice, sono quindi controindicazioni al trattamento distruttivo. Qualunque metodica distruttiva va eseguita sotto guida colposcopica, considerando la possibilità di interessamento delle cripte pseudoghiandolari.

## **7.2 METODI ESCISSIONALI**

I metodi escissionali trovano indicazione in qualsiasi situazione. Sono obbligatori nelle localizzazioni endocervicali ed eso-endocervicali, mentre sono facoltativi nelle localizzazioni esclusivamente escocervicali, sebbene la semplicità delle tecniche escissionali mediante alte frequenze (ansa, microago) è tale da consentire l'applicazione della metodica anche nelle localizzazioni escocervicali, evitando di realizzare un sovratrattamento.

I trattamenti escissionali possono essere effettuati ambulatoriamente, in anestesia locale, con vasocostrittore. Se necessario, in camera operatoria, in anestesia generale. La conizzazione, la cui finalità è la rimozione della lesione, viene definita come l'asportazione di un cono di tessuto cervicale comprendente il canale cervicale per variabile parte della sua altezza. L'altezza del cono viene stabilita dalla estensione endocervicale della lesione precedentemente valutata. Il frammento conico, dopo immediata fissazione, deve pervenire al patologo con un punto di repere che ne permetta l'orientamento corretto.

La conizzazione è una tecnica diagnostica e terapeutica che può essere eseguita con bisturi, laser, ansa o ago a radiofrequenza. La conizzazione con bisturi richiede l'ospedalizzazione e l'anestesia generale o locale. La conizzazione, secondo tecnica di Burghardt, non prevede punti di sutura ma l'elettrocauterizzazione del letto di escissione e può essere effettuata (in regime di day-surgery) in analgesia locale. La conizzazione eseguita con laser CO2 sotto guida colposcopica, può essere effettuata sia in regime sia ambulatoriale sia di Day Surgery in anestesia locale. La conizzazione laser permette la migliore personalizzazione del trattamento con il maggior rispetto del tessuto sano.

La conizzazione può essere effettuata con ansa o ago a radiofrequenza, in questo caso la rimozione tessutale avviene per taglio e coagulazione nei punti in cui l'elettrodo viene a contatto con il tessuto. Questo comporta un danno termico minimo sui margini del taglio e quindi la lettura del preparato istologico non è ostacolata. La radiofrequenza può essere utilizzata sia per lesioni escocervicali che per lesioni esoendocervicali. Le dimensioni del

cono sono variabili in base alla topografia , alla morfologia della cervice e all'estensione endocervicale della lesione.

## **8. FOLLOW UP**

La paziente sottoposta a terapia per SIL deve essere informata sulla possibilità di sviluppare recidiva o una lesione infiltrante al fine di sensibilizzarla ad aderire ai protocolli di follow up.

Almeno due anni di follow-up con controlli adeguati sono necessari, perché in tale periodo del trattamento possono verificarsi le recidive. Dopo i primi due anni il follow-up con esame citologico e colposcopico è a discrezione della singola Unita' Operativa, è consigliato comunque che il controllo si prolunghi per almeno 10 anni, poiché la paziente va considerata a rischio per recidiva di neoplasia intraepiteliale e neoplasia invasiva del tratto genitale inferiore.

Il rischio per il carcinoma invasivo della cervice è, a lungo termine, cinque volte più alto di quello della popolazione generale. Le pazienti che non si presentano ai controlli, devono essere rintracciate.

## **9. INFORMAZIONI ALLA PAZIENTE**

- Le pazienti con pap anormale, devono essere inviate al Servizio di Colposcopia con referto dell'esame citologico.
- La paziente deve essere informata dal medico colposcopista delle modalità, delle caratteristiche e delle finalità dell'esame colposcopico e degli eventuali prelievi bioptici, con particolare riguardo ai tempi e ai disagi.
- La paziente deve essere informata nell'ipotesi di un sovratrattamento di lesioni che si riveleranno di basso grado, come di sottotrattamento di lesioni di alto grado. In entrambi i casi le scelte dovranno essere poste anche in relazione alla volontà della paziente.
- La paziente deve essere informata della possibilità di persistenza o di recidiva della CIN indipendentemente dalla tecnica impiegata, e della possibilità di un secondo trattamento qualora si rendesse opportuno.

- La paziente deve essere informata della possibilità che manifestazioni preneoplastiche o virali possono coesistere o verificarsi in altre sedi del tratto genitale inferiore, ragione che giustifica interventi pluridistrettuali o un reintervento.
- Non va esclusa alle pazienti la possibilità di sviluppare, a bassa incidenza, a distanza di tempo, una neoplasia invasiva.
- La paziente deve dare il consenso, preferibilmente scritto, all'esecuzione delle biopsie ed all'esecuzione dell'intervento terapeutico secondo la modulistica in uso nei diversi Centri.
- La paziente deve essere responsabilizzata e deve dare la sua adesione, preferibilmente per iscritto, al protocollo di follow-up che verrà prospettato.

## **10. PAP TEST ANORMALE IN GRAVIDANZA**

Ogni donna nel I trimestre, ove non abbia eseguito un Pap-test con esito negativo nei due anni precedenti, deve essere sottoposta, oltre ai comuni esami ostetrici di routine, a pap-test.

Se il Pap-test risulta patologico la gestante deve essere sottoposta a colposcopia.

La biopsia sotto guida colposcopica di un'area sospetta è assolutamente necessaria per escludere la presenza di un carcinoma invasivo: il rischio emorragico di una biopsia in gravidanza è minimo.

E' controindicato ovviamente il curettage endocervicale.

Esclusa l'invasione stromale, dopo diagnosi colposcopica e istologica, si effettua il "wait and see" seguendo la paziente periodicamente, sulla base delle lesioni risultanti, con esame citologico, esame colposcopico ed eventuali ulteriori biopsie mirate.

La procrastinazione del trattamento va attuata sino a 6-12 settimane dal parto, allorquando vi è la regressione completa delle modificazioni gravidiche della cervice. In questa data viene effettuata una rivalutazione della lesione. Si ricorda che è necessario effettuare una valutazione attenta del canale cervicale, data la possibilità di una retrazione della lesione nell'endocollo contemporanea all'involuzione uterina puerperale.

Se la diagnosi di CIN viene confermata, è indicato il trattamento. L'unica indicazione alla conizzazione in gravidanza è il sospetto di carcinoma invasivo per differenziare le pazienti con stadio IA1, che possono portare a termine la gravidanza senza un apprezzabile rischio,

da quelle con carcinoma invasivo (stadio IA2) in cui può essere necessaria l'interruzione della gravidanza.

La conizzazione chirurgica tradizionale e la conizzazione laser sono ipotizzabili sino alla 20° settimana. Tuttavia le complicazioni come emorragia e aborto spontaneo, correlate al trattamento sono frequenti, soprattutto nella conizzazione chirurgica. L'altezza del cono appare essere direttamente proporzionale alla frequenza di complicanze.

E' opinione comune che:

- La biopsia sotto guida colposcopica è necessaria per escludere una neoplasia invasiva;
- la biopsia può rimuovere totalmente l'area anormale;
- nel trattamento della CIN di qualsiasi grado, è indicato il parto per via vaginale salvo diversa indicazione ostetrica;
- un certo numero di pazienti con CIN diagnostica durante la gravidanza non mostrano persistenza di CIN rivalutate a sei mesi dal parto, probabilmente per una perdita traumatica dell'epitelio patologico durante il parto;
- la gravidanza non determina un aggravamento delle lesioni displastiche della cervice.

## **11. PAP-TEST ANORMALE NELLE PAZIENTI HIV POSITIVE E NELLE IMMUNODEPRESSE**

Le donne con infezione da HIV e/o immunodepresse, presentano un rischio aumentato di insorgenza di cancro cervicale invasivo e suoi precursori, di conseguenza è necessario che siano sottoposte a controlli adeguati per la prevenzione di tali patologie.

In accordo con le linee guida emanate dai Center for Disease Control (CDC) di Atlanta nel 1993, per lo screening della patologia cervicale nelle donne HIV-positive, è necessario effettuare controlli ginecologici e Pap-test a tutte queste pazienti. Se il primo Pap-test è negativo bisogna ripetere l'esame dopo sei mesi e successivamente ogni 12 mesi.

Nel caso si osservino marcate alterazioni reattive di verosimile natura infiammatoria, eventuale colposcopia e Pap-test di controllo devono essere effettuate dopo tre mesi al fine di verificare gli effetti della terapia assegnata. In presenza di citologia anormale bisogna eseguire al più presto una colposcopia con biopsia mirata e studio accurato del canale cervicale.

Particolare attenzione dovrà essere posta all'individuazione della patologia da HPV particolarmente diffusa tra le pazienti sieropositive.

Si segnala l'importanza, nelle pazienti HIV positive, di effettuare uno screening citologico e colposcopico sistematico che permetta una rapida diagnosi delle lesioni displastiche e virali e l'esecuzione di biopsie mirate come anche la possibilità di individuare rapidamente lesioni extracervicali a livello del tratto genitale distale.

I controlli colpo-citologici sistematici sono opportuni, anche in previsione della frequenza delle Malattie Sessualmente Trasmissibili, della loro evoluzione e delle loro conseguenze in queste pazienti particolarmente affette da gonorrea, epatiti, lue etc.

La terapia della CIN non differisce da quella delle pazienti HIV-negative se non per un maggiore ricorso all'ablazione delle lesioni in virtù di una più rapida progressione della malattia.

Nelle donne HIV positive le complicanze emorragiche e infettive dopo terapia risultano significative, come anche la persistenza e la ricorrenza di patologia dopo terapia risultano elevate. Tali elementi suggeriscono una particolare accortezza in occasione dei trattamenti, con adozione di misure di prevenzione rispetto alle complicanze immediate ed un follow-up attento con valutazione citologica e colposcopia tre mesi dopo il trattamento e, in caso di negatività, ogni sei mesi.

Da rilevare che nelle pazienti HIV-positive, affette da CIN, possono coesistere frequentemente lesioni vulvari di alto grado. E' necessario quindi abbinare alla colposcopia un attento esame vulvoscopico con l'ausilio dell'applicazione di acido acetico.

## **12. CARATTERISTICHE DEI CENTRI DI COLPOSCOPIA**

L'esame colposcopico di II livello deve essere effettuato presso presidi accreditati dove opera personale addestrato e competente sottoposto a periodici controlli di qualità'.

I centri di colposcopia devono adottare schede colposcopiche con riferimento alla classificazione internazionale.

La scheda deve riportare uno schema colposcopico dove sia possibile disegnare i quadri colposcopici.

La sede in cui è stato eseguito ogni prelievo bioptico deve essere indicata sulla scheda e segnalata accuratamente sullo schema colposcopico.

La registrazione dei referti colposcopici, con i differenti aspetti della lesione, deve essere accurata, includere il giudizio conclusivo dello specialista e le indicazioni al trattamento.

La scheda colposcopica deve essere comprensibile anche per medici non specialisti che devono essere in grado di valutare il referto nei suoi riflessi clinici.

Il centro di colposcopia deve essere munito di apparecchiature a norma, sottoposte a regolare manutenzione e provviste, possibilmente, di sistemi di videoripresa, di trasmissione e registrazione dell'immagine.

L'esame colposcopico deve essere condotto da due medici (operatore ed osservatore) in presenza di un'ostetrica o un'infermiera.

### **13. BIBLIOGRAFIA**

- ? Lee KR, Ashfaq R, Birdsong GG. Comparison of conventional Papanicolaou Smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 1997;90:278-284
- ? Buntix F, Boon ME, Beck S, Knottneurs JA, Essed GG. Comparison of cytosampling, spatula sampling and combined cytobrush-spatula sampling of the uterine cervix. *Acta Cytol* 1991;35:64-68
- ? Solomom D, Davey D, Nozawa S, Syrianen KJ. Future directions in cervical cytology. *Acta Cytol* 1998;42:1-4
- ? Comitato Citologia di Screening – SIAPEC Documento SIAPEC sulla diagnostica citologica di screening. *Patologica* 1998;90:539-541
- ? Jones HW. Impact of the Bethesda System. *Cancer* 1995;76:1914-1918
- ? De Palo G. Manuale di Colposcopia e Patologia del Tratto Genitale Inferiore. Masson 1993 – Milano
- ? Stafil A., Wilbanks G: International Terminology of Colposcopy - The Cervix 1991; 9:91
- ? Anderson D.J., Strachan F., Parkin D.E. Cone Biopsy: has endocervical sampling a role? *Br. J. Obstet. Gynaecol* 1992;99: 668
- ? Burghardt E.: Atlante di Colposcopia – Edizione Italiana Masson 1985; Milano
- ? Coupez F. Electrorèsection à l'anse diathermique. *Gynécologie* 1987; 38, 6 : 468
- ? Ferenczy A. Electroconization of the cervix with a fine-needle electrode. *Obstet Gynecol* 1994 : 84 : 152

- ? Soutter W.P., De Barros Lopes A., Fletcher A., Monaghan J.M., Duncan L.D. Invasive cervical cancer after conservative therapy for cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet* 1997; 349:978
- ? Madey J.G. Jr.: Colposcopy monitoring in pregnancy complicated by CIN and early cervical cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 1996; 17:59
- ? Hannigan E.V., Whitehouse H.H., Atkinson W.D., Becker S.N. Cone biopsy during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1982; 60:450
- ? Wright T. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence risk factors and validity of Papanicolaou smears. *Obstet. Gynecol* 1994; 84:591-97