

Orientações de Consenso para a Abordagem dos Resultados Alterados nos Testes de Rastreio do Cancro do Colo do Útero pela SPCPTGI

Consensus Guidelines for the Management of Abnormal Cervical Cancer Screening Tests by the SPCPTGI

INTRODUÇÃO

O cancro do colo do útero (CCU) é o quarto tipo de cancro mais comum nas mulheres.¹ Em Portugal, em 2020, foi determinada uma incidência e mortalidade padronizada para a idade de 10,7 e 3,2/100 000 mulheres-ano, respectivamente.²

A 17 de Novembro de 2020 a Organização Mundial de Saúde lançou uma estratégia global para a eliminação do CCU, que assenta em 3 pilares: vacinação, rastreio e tratamento. Desta forma, tem como objetivo a vacinação completa de 90% das raparigas até aos 15 anos, o rastreio de 70% das mulheres entre os 30-45 anos de idade, e o tratamento de 90% de mulheres diagnosticadas com lesões pré-invasivas ou cancro invasivo. O alcance destas metas resultaria numa redução na incidência de CCU de 2% em 2030, 42% em 2045 e 97% em 2120.³

Nos últimos anos, a evidência científica tem mostrado que o rastreio primário com teste de deteção do vírus do papiloma humano (HPV) tem maior sensibilidade do que a citologia para detetar lesões pré-malignas e melhor desempenho na prevenção do CCU.

A colposcopia é fundamental para avaliar mulheres com testes de rastreio anormal (incluindo citologia e testes de HPV) ou para avaliar mulheres com colo do útero clinicamente suspeito. Mulheres com resultado positivo no rastreio do CCU (RCCU) correm o risco de ter uma lesão neoplásica cervical que, sem tratamento, pode evoluir para cancro. Da mesma forma, algumas lesões podem regredir espontaneamente, especialmente em mulheres jovens, e, portanto, o tratamento deve ser evitado. Assim, o principal desafio do RCCU é a distinção entre lesões sem potencial evolutivo e lesões pré-malignas.

Os critérios de referenciação para a colposcopia variam entre os diferentes programas de RCCU.

Este artigo pretende ser uma atualização do anterior livro de consenso sobre lesões intraepiteliais do colo do útero, vulva e vagina, publicado em 2014 pela Sociedade Portuguesa de Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior (SPCPTGI). Este documento foca-se na orientação de mulheres com provas de rastreio alteradas, não sendo abordada a organização e a gestão do RCCU. Adicionalmente, este documento contempla a mudança de paradigma que passou a valorizar a importância de individualizar a conduta clínica em função do risco e a introdução de um programa nacional de RCCU baseado no teste do HPV.

MATERIAL E MÉTODOS

Neste trabalho, baseámo-nos na literatura científica mais atual para definir recomendações e propor normas de atuação clínica perante as alterações ao teste de RCCU.

No dia 1 de Julho de 2021 foi realizada uma pesquisa bibliográfica na base de dados Pubmed, utilizando as palavras-chave “HPV”, “colposcopy”, “screening”, “uterine cervical neoplasms”, “treatment”, “LSIL”, “HSIL”, com os filtros “humans, female, age 19+” e restrita a artigos científicos com publicação nos 10 anos anteriores. Foram selecionados artigos em inglês e espanhol. Os artigos foram inicialmente avaliados através dos títulos e resumos, e os considerados de interesse foram selecionados para avaliação posterior. Consultou-se também bibliografia de interesse referenciada nos artigos selecionados e recomendações internacionais.

Foram constituídos 3 grupos de trabalho: grupo 1 - estratificação do risco, grupo 2 - avaliação diagnóstica, e grupo 3 - condutas terapêuticas e de seguimento. Por fim, todos

os elementos dos grupos elaboraram em conjunto o documento final que foi enviado a um grupo mais alargado de peritos e discutido na reunião Nacional das Unidades de Colposcopia no dia 29 de Janeiro de 2022. As Unidades de Colposcopia participantes encontram-se listadas no anexo A. As divergências foram solucionadas por consenso. Foi utilizada neste trabalho a abordagem GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*), que se baseia nas evidências existentes, para classificar o grau de recomendação, sendo o grau A o mais elevado e o grau D o mais baixo.⁴

1. Conduta Clínica baseada na avaliação do risco

A estratificação pelo risco baseia-se no reconhecimento de que: 1) a infeção persistente pelo HPV é necessária para o desenvolvimento de lesões pré-invasivas e cancro; 2) a lesão intraepitelial cervical de alto grau (HSIL/CIN 2 e CIN 3) é considerada a verdadeira lesão precursora do cancro do colo do útero; 3) as intervenções diagnósticas e terapêuticas devem ser recomendadas em função do risco de CIN 3+ imediato e a longo prazo, e não apenas baseadas na presença de doença.⁵

Em 2019, a *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP)*, com base na validação dos dados obtidos pelo centro *Kaiser Permanent Northern California (KPNC)*, definiu cenários de risco de CIN 3 imediato, ao 3º e 5º anos, antes e após a colposcopia e após tratamento, e propôs normas de orientação baseadas nos riscos determinados. Contudo, a prática do RCCU em Portugal não tem seguido as orientações descritas neste estudo, já que não se realiza o co-teste e a atuação colposcópica padrão não inclui a biópsia quando a colposcopia é normal. No estudo mencionado, para todas as mulheres referenciadas para colposcopia devido a co-teste alterado, foi calculado um risco imediato de CIN 3+ de 4%. O mesmo risco, referenciado por outros estudos, tem variado entre 3 e 7%.⁶⁻⁸ Para a população portuguesa não existem estudos publicados

sobre o risco imediato de CIN 3+ em mulheres referenciadas para colposcopia devido a co-teste alterado, nem sobre o risco imediato e a longo prazo de CIN 3+ nestas mulheres, pelo que se aceita que o risco de CIN 3+ na população portuguesa se situe nos 4%.

O risco de desenvolvimento de cancro pode ser estimado através do historial clínico e dos resultados de testes de rastreio atuais e prévios.^{5,9} Assim, um teste de HPV negativo prévio sugere uma nova infeção ou uma reativação, estando associado a um risco reduzido de CIN 3+. Adicionalmente, uma colposcopia prévia com exclusão de CIN 2+ reduz o risco estimado. Pelo contrário, uma história prévia de HPV positivo e/ou o tratamento prévio de uma lesão escamosa intraepitelial de alto grau (HSIL)/CIN 2-3 está associada a um maior risco de CIN 3+, mesmo após um teste de HPV negativo.^{5,9}

Um exame colposcópico realizado de acordo com os padrões de qualidade definidos pela *European Federation of Colposcopy* (EFC)¹⁰ e pela Sociedade Portuguesa de Colposcopia e Patologia do Trato Genital Inferior (SPCPTGI), que exclua achados de grau 2, uma histologia normal ou com lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau (LSIL), está associado a uma redução do risco HSIL/CIN 3 nos 2 anos seguintes.¹¹

Dos 14 tipos de HPV considerados como oncogénicos pela OMS, e associados a lesões pré-malignas e CCU, os genótipos 16 e 18 são os que têm maior capacidade de persistência e, portanto, maior risco oncogénico (em conjunto, causam 70% de todos os casos de CCU), seguidos dos genótipos 31 e 33 e dos genótipos 45, 52 e 58.¹² Por esta razão, a genotipagem parcial estendida aos genótipos de HPV de maior risco permite uma melhor estratificação do risco e a otimização da orientação para colposcopia, bem como a orientação do seguimento, pelo que a sua utilização pode ser considerada no RCCU.¹³

Os marcadores biológicos, como a dupla marcação p16INK4a (p16/Ki67), e os marcadores de metilação permitem melhorar a estratificação de risco.

Na Tabela 1 estão representados os níveis de risco já determinados em função dos resultados do rastreio com teste de HPV primário.

Tabela 1 - Risco de HSIL/CIN 3+ em função dos resultados do rastreio do cancro do colo do útero.¹⁴

	Risco basal (%)	Risco aos 5 anos (%)
HPV negativo	0,0	0,2
HPV 16 positivo	29,9	28,7
HPV 18 positivo	13,2	11,7
HPV positivo outros genótipos:		
Citologia reflexa:		
NILM	2,1	4,8
ASC-US	4,4	7,3
LSIL	4,3	6,9
ASC-H	26,0	33,0
AGC	26,0	35,0
HSIL+	49,0	53,0

AGC: células glandulares atípicas (“atypical glandular cells”); ASC-H: células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão escamosa intraepitelial de alto grau; ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; HPV: vírus do papiloma humano; HSIL: lesões escamosas intraepiteliais de alto grau; LSIL: lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau; NILM: negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.

Na Tabela 2 estão representados os níveis de risco de HSIL/CIN 3+ tendo em consideração a realização de citologia reflexa nos casos de HPV 16/18 positivos. A

citologia reflexa permite uma maior estratificação de risco com implicações na abordagem clínica destas mulheres.

Tabela 2 - Risco de HSIL/CIN 3+ imediato e aos 5 anos, considerando a citologia reflexa em mulheres com teste de HPV 16/18 positivo. Adaptado de Demarco et al.¹¹

	Risco basal (%)	Risco aos 5 anos (%)
HPV 16 positivo	29,9	28,7
Citologia reflexa:		
NILM	5,3	8,8
ASC-US	9,0	13,0
LSIL	11,0	15,0
ASC-H	26,0	33,0
AGC	26,0	35,0
HSIL+	49,0	53,0
HPV 18 positivo	13,2	11,7
Citologia reflexa:		
NILM	3,0	4,5
ASC-US	3,5	4,6
LSIL	3,1	3,9
ASC-H	15,0	18,0
AGC	33,0	41,0
HSIL+	30,0	30,0

AGC: células glandulares atípicas; ASC-H: células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão escamosa intraepitelial de alto grau; ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; HPV: vírus do papiloma humano; HSIL: lesões escamosas intraepiteliais de alto grau; LSIL: lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau; NILM: negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.

Orientação clínica de acordo com o risco de HSIL/CIN 3+

As recomendações visam a realização de colposcopia com biópsia e/ou excisão da zona de transformação (ZT) para mulheres com risco elevado de HSIL/CIN 3+, imediato ou a 5 anos. Nas mulheres com risco mais baixo (<4%), deve ser efetuada vigilância, sem necessidade de realização de colposcopia, a 1 ou a 3 anos. As mulheres com teste de HPV negativo serão vigiadas aos 5 anos, visto que o risco é negligenciável.⁵ Um resumo destas medidas encontra-se na

Tabela 3.

Tabela 3 – Determinação da abordagem com base no nível de risco. Adaptado de¹⁵.

Risco imediato de HSIL/CIN 3+	Resultados dos testes de rastreio	Procedimento clínico de acordo com o nível de risco
≥ 25%	<ul style="list-style-type: none"> Citologia HSIL ou ASC-H, ACG, AIS ou carcinoma (independentemente do resultado de HPV) 	Colposcopia
≥ 10 - 25%	<ul style="list-style-type: none"> HPV 16/18 e citologia (triagem) ASC-US ou LSIL 	
≥ 4 - 10%	<ul style="list-style-type: none"> HPV 16/18 e citologia (triagem) negativa HPV positivo (sem genotipagem) e citologia (triagem) ASC-US ou LSIL 	
≥ 0,55 - 4%	<ul style="list-style-type: none"> HPV positivo (sem genotipagem) e citologia (triagem) negativa HPV sem ser 16/18 e citologia (triagem) negativa Citologia LSIL e HPV (triagem) negativo 	Acompanhamento com testes de rastreio (anual)
≥ 0,15 – 0,54%	<ul style="list-style-type: none"> Citologia (rastreamento) negativa Citologia ASC-US e HPV (triagem) negativo 	Acompanhamento com testes de rastreio (a 3 anos)
< 0,15%	<ul style="list-style-type: none"> HPV (rastreamento) negativo 	Rastreamento de rotina

AGC: células glandulares atípicas; ASC-H: células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão escamosa intraepitelial de alto grau; ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; HPV: vírus

do papiloma humano; HSIL: lesões escamosas intraepiteliais de alto grau; LSIL: lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau.

1.1 Colposcopia: orientação diagnóstica e terapêutica

Considerações gerais

A colposcopia assume-se como técnica fundamental na avaliação do risco de lesões pré-malignas e na definição da conduta subsequente, pois permite a identificação de lesões de alto grau, a orientação de biópsias e a programação e execução do tratamento. Por outro lado, assegura a vigilância das doentes elegíveis para atitude conservadora, evitando o sobre-tratamento.¹⁶ A sua acuidade diagnóstica depende, em grande parte, da aptidão do colposcopista, sendo fundamental a promoção de padrões de qualidade.¹⁷

As sociedades científicas de colposcopia realçam a importância de estabelecer consensos sobre a terminologia e a técnica colposcópica e a necessidade de implementar controlos de qualidade.¹⁸

A terminologia colposcópica recomendada é a da *International Federation of Cervical Pathology and Colposcopy* (IFCPC) de 2011¹⁹, já que uma revisão de 525 colposcopias mostrou uma boa correlação entre os critérios da classificação da IFCPC e as lesões histológicas de alto grau.²⁰

A indicação para colposcopia baseia-se numa estimativa de risco de lesão \geq HSIL/CIN 2 (Tabela 4), determinada por critérios clínicos, morfológicos (citologia) e/ou moleculares (pesquisa de HPV). O conhecimento destes resultados aumenta a sensibilidade da colposcopia para a deteção de lesões de alto grau.²¹

Reciprocamente, a integração da impressão colposcópica no processo de avaliação de risco resulta numa melhor definição do nível de risco e, por conseguinte, numa maior adequação da conduta subsequente.²²

Tabela 4 - Níveis de risco, de acordo com os resultados da citologia, teste de HPV e colposcopia. Adaptado de²².

Risco de lesão \geq HSIL/CIN 2		
Baixo (3 critérios)	Intermédio	Elevado (\geq 2 critérios)
<ul style="list-style-type: none"> • NILM, ASC-US ou LSIL • HPV-AR não 16/18 • Colposcopia normal/grau 1 	<p>Todos os que não se incluem nos outros 2 grupos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • ASC-H, HSIL ou AGC • HPV 16/18 • Colposcopia grau 2

AGC: células glandulares atípicas; ASC-H: células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão escamosa intraepitelial de alto grau; ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; HPV: vírus do papiloma humano; HPV-AR: vírus do papiloma humano de alto risco; HSIL: lesões escamosas intraepiteliais de alto grau; LSIL: lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau; NILM: negativo para lesão intraepitelial ou malignidade.

A definição destes níveis de risco permite adaptar a prática clínica durante o exame coloscópico. A decisão de realizar biópsias e a escolha do tipo de biópsia depende do risco de lesão \geq HSIL/CIN 2 (baixo, intermédio ou elevado) e de fatores individuais (idade, gravidez, tipo de ZT). O objetivo é conseguir aumentar a sensibilidade da deteção das lesões pré-malignas e, simultaneamente, evitar procedimentos desnecessários.²²

1.1.1 Risco baixo

De acordo com os estudos ATHENA e ALTS, a coexistência de infeção por HPV não 16/18, anomalias citológicas *minor* e achados coloscópicos normais ou de grau 1 comporta um risco de CIN 2+ subjacente entre 1,00 e 2,27%. O risco de CIN 3+ situa-se entre 0,50 e 0,91%.^{23,24}

As biópsias aleatórias ou não dirigidas, efetuadas numa ZT sem anomalias colposcópicas, não demonstraram utilidade nos casos de baixo risco de lesões \geq HSIL/CIN 2.²⁵

Recomendações (grau de recomendação B)

- Biópsia dirigida às áreas anómalas à colposcopia;
- Vigilância sem biópsia se achados colposcópicos normais;
- Não realizar biópsias aleatórias;
- Se ZT3, considerar estudo do endocolo.

1.1.2. Risco elevado

A estratégia “ver e tratar” (excisão sem biópsia prévia) reduz os custos associados e a ansiedade das doentes, mas comporta o risco de sobretratamento.

Uma citologia HSIL associa-se a um risco de CIN 2+ superior a 60% e de lesão invasiva de cerca de 2%, que atinge 8% aos 5 anos em mulheres com mais de 30 anos. Nesta faixa etária, a coexistência de citologia HSIL e teste de HPV positivo determina um risco de CIN 3+ aos 5 anos de 50%. Mesmo nos casos incomuns de citologia HSIL com HPV negativo, o risco de CIN 3+ aos 5 anos foi calculado em 29%.²⁶

Recomendações (grau de recomendação B)

- Biópsias múltiplas de áreas aceto-brancas: entre 2 e 4, de acordo com a dimensão e a complexidade das lesões;
- Estudo endocervical se ZT for de tipo 3 ou citologia AGC.

1.2 Conduta perante alterações nos testes de rastreio

1.2.1 Teste de HPV positivo e citologia negativa para lesão intraepitelial ou malignidade (NILM)

Considerações Gerais

Entre as mulheres com NILM, a infecção por HPV-AR representa um risco maior de ter ou vir a desenvolver lesões CIN 3+.²⁷ O risco aumenta com a persistência da infecção, ou seja, a cada co-teste alterado após o resultado inicial NILM, HPV-AR.²⁸

Por outro lado, o risco de lesões CIN 2+ depende do genótipo viral, pelo que a realização de um teste de triagem baseado na genotipagem permite identificar as mulheres que devem ser encaminhadas para colposcopia.^{29,30}

Recomendações

- Na presença dos genótipos 16/18, é sempre recomendada a colposcopia (grau de recomendação B);
- Na presença de genótipos não 16/18, está recomendada a repetição do co-teste aos 12 meses (grau de recomendação B); se HPV positivo ou se a citologia apresentar classificação de células escamosas atípicas de significado indeterminado ou mais grave (\geq ASC-US), é recomendada colposcopia (grau de recomendação B); se o resultado do teste for negativo, a mulher retoma o rastreio (grau de recomendação D).

1.2.2 Teste de HPV positivo com citologia classificada como ASC-US ou LSIL

Considerações Gerais

Mulheres com citologia de triagem ASC-US após um teste de HPV positivo têm um risco imediato de HSIL/CIN 3+ de 4,5%, semelhante ao de mulheres com citologia reflexa LSIL após teste de HPV positivo. Portanto, a recomendação e a conduta clínica são as mesmas: “risco igual, tratamento igual”.

Recomendações

- A colposcopia está recomendada em todas as mulheres com HPV positivo ou desconhecido e citologia ASC-US/LSIL (grau de recomendação A).

Após colposcopia em ambos os grupos anteriores:

- Perante achados colposcópicos anormais, deve ser efetuada uma biópsia dirigida (grau de recomendação C).
- Se ZT tipo 3, deve ser realizado um estudo do endocolo (grau de recomendação D).
- Se o resultado da colposcopia for normal ou se a biópsia revelar um diagnóstico < CIN 2, deve ser realizado co-teste aos 12 meses (grau de recomendação D):
 - HPV negativo e citologia NILM: rastreio aos 3 anos
 - HPV positivo e/ou citologia ASC-US/LSIL: Colposcopia

1.2.3 Teste de HPV positivo e citologia com classificação de células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão escamosa intraepitelial de alto grau ou lesão escamosa intraepitelial de alto grau (ASC-H /HSIL)

Considerações Gerais

O risco imediato de HSIL/CIN 3+ se citologia ASC-H ou HSIL é de 26-49% e de 33-53% a 5 anos, sendo maior nas mulheres com idade superior a 30 anos.⁹ Todas estas mulheres devem fazer colposcopia.

Recomendações

- Em todos os casos está recomendada colposcopia com biópsia às lesões de maior gravidade colposcópica (grau de recomendação B). Se ZT tipo 3, está recomendado o estudo do endocolo (grau de recomendação D). No caso de não identificação de lesão, é obrigatória a realização de vaginoscopia (grau de recomendação D).

- Nas situações de discordância cito-colpo-histológica é adequada qualquer das seguintes opções:
 - Proceder à revisão daqueles exames e atuar em conformidade. Se permanecerem inalterados escolher uma das outras opções (grau de recomendação D);
 - Realizar a excisão da ZT com finalidade diagnóstica (grau de recomendação B);
 - Optar pela vigilância com teste de HPV aos 12 e 24 meses. Se os 2 testes de HPV forem negativos, volta ao rastreio (grau de recomendação D).

1.2.4. Teste de HPV positivo e citologia AGC/AIS

Considerações Gerais

A presença de células glandulares atípicas (AGC) na citologia apresenta uma elevada variabilidade e discordância inter-observador.³¹ Em mulheres mais velhas com teste de HPV negativo, as células glandulares atípicas podem estar associadas a metaplasias, pólipos, e adenocarcinomas do colo do útero, entre outros.^{32,33} Os riscos de doença pré-maligna ou maligna associados à categoria de AGC a favor de neoplasia são substancialmente mais elevados do que na categoria de AGC não específica.³⁴

Os testes HPV positivo e AGC têm um risco HSIL/CIN 3+ imediato de 55%, favorecendo a neoplasia ou o adenocarcinoma. Nos dados obtidos pelo centro KPNC, todas as classificações com teste de HPV positivo e AGC tinham um risco de HSIL/CIN 3+ imediato de 26% e com teste de HPV negativo e AGC um risco de HSIL/CIN 3+ imediato de 1,1%.³⁵

Recomendações

- A colposcopia e o estudo do canal cervical são recomendados para todas mulheres, de qualquer idade, com AGC e adenocarcinoma *in situ* (AIS; grau de recomendação B).
- Em mulheres com mais de 35 anos, não grávidas, a ecografia ginecológica e o estudo do endométrio devem ser realizados (grau de recomendação B).
- Em doentes não grávidas e com menos de 35 anos em risco, a amostra endometrial também é recomendada nas situações de hemorragia uterina anómala ou condições que sugiram anovulação crónica (grau de recomendação B).
- É recomendada a avaliação inicial limitada à amostra endometrial e endocervical em doentes com células endometriais atípicas, sendo a colposcopia aceitável no momento da avaliação inicial (grau de recomendação D).
- Para doentes com citologia que revelem células glandulares atípicas não específicas (AGC-NOS) ou células endocervicais atípicas não específicas, nas quais não se diagnosticou lesão, é recomendado um co-teste anual, nos 2 anos seguintes. Caso os dois co-testes sejam negativos, recomenda-se a sua repetição aos 3 anos (grau de recomendação B).
- Em mulheres com AGC ou células endocervicais atípicas favoráveis à neoplasia ou AIS, é recomendada colposcopia inicial para excluir doença invasiva. Na ausência de doença invasiva, é recomendado um procedimento excisional de diagnóstico, de forma a obter uma amostra intacta com margens interpretáveis. É preferível a obtenção de uma amostra endocervical acima do leito excisional (grau de recomendação B).

1.2.5. Teste de HPV positivo e células endometriais benignas

Considerações Gerais

O aparecimento de células glandulares benignas em mulheres em pré-menopausa ou hysterectomizadas é classificado como normal/negativo segundo a classificação de Bethesda.³⁶⁻⁴⁰

Uma revisão da literatura realizada para as diretrizes de 2012 indicou um risco aumentado de patologia endometrial em doentes pós-menopáusicas cuja citologia revelasse a presença de células endometriais, mas não indicou aumento do risco de cancro endometrial para mulheres pré-menopáusicas, na ausência de sangramento uterino anormal.⁴¹

Recomendações

- Em mulheres pré-menopáusicas assintomáticas, o aparecimento de células endometriais benignas, células do estroma endometrial ou histiócitos, não requer avaliação adicional (grau de recomendação B).
- Para doentes pós-menopáusicas com células endometriais benignas, é recomendada a avaliação endometrial (grau de recomendação B).

2. Tratamento

O objetivo do tratamento é a prevenção da possível progressão para cancro, evitando o sobretratamento, uma vez que as lesões podem regredir espontaneamente e o tratamento pode ter morbilidade associada.

A classificação LAST enfatiza que há 2 estados biológicos causados pelo HPV: LSIL (infecção viral produtiva de partículas virais, de menor risco biológico) e HSIL (infecção HPV transformante ou neoplásica, de maior risco biológico).⁴²

2.1. Abordagem perante LSIL/CIN 1

Considerações Gerais

Em doentes que efetuaram biópsias, a interpretação dos resultados e a abordagem vão depender não só do resultado histológico, mas também dos testes de rastreio anteriores, diagnóstico colposcópico, idade e outros fatores de risco.

Segundo a literatura mais recente, perante um resultado histológico de LSIL (CIN 1):

- Se o risco de CIN 3+ é inferior a 25%, é adequado manter vigilância sem tratamento.³² Se LSIL (CIN 1) persistente por dois anos é indicado manter vigilância, mas é aceitável tratar.^{5, 34-39}
- A não deteção de CIN 2+ em doentes com citologia HSIL não significa exclusão de lesão, mas a existência de carcinoma oculto é improvável. Nestes casos é fundamental que a colposcopia seja realizada e discutida com um colposcopista experiente e a vagina e vulva devem ser adequadamente examinadas.⁹
- Um teste de HPV positivo, citologia HSIL ou achados de grau 2 na colposcopia aumentam o risco de CIN 3.⁴⁰⁻⁴² Se discrepância cito-histológica com citologia HSIL e diagnóstico histológico LSIL (CIN 1), é aceitável fazer uma excisão diagnóstica da ZT^{5, 43}
- Não existe consenso relativo ao risco associado aos tratamentos.^{32, 33}
- Em doentes com menos de 25 anos existe uma baixa incidência de cancro e elevadas taxas de regressão espontânea de infeções por HPV e de CIN 2^{5, 45}

Recomendações

2.1.1. LSIL/CIN 1 (≥25 anos):

- a. Abordagem de LSIL (CIN 1) precedido de HPV positivo e/ou citologia LSIL/ASC-US/NILM.

- Não está recomendado tratamento e deve ser feito seguimento aos 12 meses com co-teste; se negativo, tem alta para o rastreio (grau de recomendação D).
 - Se LSIL (CIN 1) persistente por dois anos é indicado manter vigilância (grau de recomendação B) mas é aceitável tratar (grau de recomendação D).
 - Caso se opte por efetuar tratamento, se a junção escamocolumnar (JEC) for totalmente visível e se existirem lesões totalmente visíveis, estão indicados tanto tratamentos excisionais como destrutivos (grau de recomendação C). Os tratamentos excisionais têm a vantagem de fornecer diagnóstico histológico.
- b. Abordagem de LSIL (CIN 1) precedido de citologia ASC-H, HSIL ou AGC.
- Quando após citologia com classificação ASC-H ou HSIL não é identificado CIN 2+, é aceitável fazer revisão da citologia, histologia e achados colposcópicos. É obrigatória a avaliação adequada da vulva e vagina. No caso de a revisão resultar num diagnóstico diferente, a abordagem terapêutica deve seguir o protocolo específico (grau de recomendação D).
 - Se a citologia prévia está classificada como HSIL e o diagnóstico histológico é de LSIL ou inferior, é aceitável fazer uma excisão diagnóstica da ZT ou vigilância com co-teste e colposcopia em 6 meses, desde que a JEC e o limite superior da lesão sejam totalmente visíveis e que o estudo endocervical, se colhido, for inferior a CIN 2 (grau de recomendação B).
 - Se a citologia prévia está classificada como ASC-H, não é recomendada a excisão diagnóstica da ZT; se a JEC e o limite superior da lesão estiverem totalmente visíveis e se o estudo endocervical, se colhido, for negativo, é recomendada observação em 1 ano com co-teste (grau de recomendação B).
 - Tanto para citologia prévia com classificação HSIL como ASC-H, caso se opte por vigilância, se no seguimento de um ano todos os testes estiverem

negativos, deve repetir-se o co-teste 2 anos depois da citologia original. Após dois anos consecutivos com exames negativos volta ao rastreio (grau de recomendação D).

- No caso de, durante o período de vigilância, existir algum teste com resultado anormal, é recomendada a repetição da colposcopia (grau de recomendação D).
- Está indicada a excisão diagnóstica da ZT se a citologia apresentar HSIL no primeiro ou no segundo ano de seguimento, e se a citologia apresentar ASC-H persistente por dois anos (grau de recomendação D).

2.1.2. LSIL (CIN 1) < 25 anos:

a. Abordagem de LSIL (CIN 1) precedido por citologia ASC-US/LSIL:

- Se a biópsia confirmar a presença de LSIL/CIN 1 a citologia deverá ser repetida dentro de 1 ano (grau de recomendação B):
 1. Se a citologia apresentar classificação NILM/ASC-US/LSIL: repetir a citologia dentro de 1 ano e se o resultado for negativo volta ao rastreio.
 2. Se citologia apresentar ASC-H/HSIL/AGC deverá ser realizada uma colposcopia (grau de recomendação B).

b. Abordagem de LSIL (CIN 1) precedido por citologia ASC-H ou HSIL:

- A observação é recomendada e não estão recomendados procedimentos excisionais diagnósticos desde que a JEC e o limite superior da lesão se encontrem totalmente visíveis e que o estudo endocervical, se colhido, seja inferior a HSIL/CIN 2-3 (grau de recomendação D).
- Se citologia HSIL recomenda-se colposcopia e citologia 1 e 2 anos depois.
- Se citologia ASC-H recomenda-se citologia 1 e 2 anos depois, e colposcopia se citologia \geq ASC-US (grau de recomendação D).

2.1.3. Abordagem de LSIL (CIN 1) na grávida

- O tratamento de mulheres grávidas com CIN 1 está contraindicado. A reavaliação deverá ocorrer 6 semanas pós-parto de acordo com a alteração que precedeu o LSIL (CIN 1; grau de recomendação D).

2.2. Abordagem perante HSIL

Considerações Gerais

O objetivo do tratamento é a prevenção da possível progressão para cancro invasivo.

Nem todas as lesões CIN 2 ou CIN 3 progridem para carcinoma invasivo. A história natural das infeções cervicais com HPV oncogénicos sugere que 30-50% das CIN 2 regridem espontaneamente, e aproximadamente 5% das CIN 2 progridem para cancro invasivo.⁴³⁻⁴⁸

Para a CIN 3, a taxa de regressão espontânea estimada é de 32-47%, com 12-40% progredindo para cancro invasivo se não tratado.^{46,49-53}

O consenso LAST considera a CIN 2 como uma entidade morfológica sem um correspondente biológico.⁴² As lesões CIN 2 têm sido reportadas como heterogéneas do ponto de vista histológico, com alguns casos comparáveis a CIN 3 e outros a CIN 1. A reprodutibilidade do diagnóstico CIN 2 tem sido classicamente baixa e com pouca concordância inter-observador,⁵⁴⁻⁵⁶ pelo que o consenso LAST recomenda a utilização da imunohistoquímica do biomarcador p16.⁴²

A evidência sugere que todos os tratamentos excisionais estão associados a um pequeno, mas real aumento dos eventos adversos obstétricos,⁵⁷⁻⁵⁹ pelo que é aconselhável cautela quando se tratam mulheres jovens com anomalias cervicais discretas, sendo recomendável apenas observação.

Relativamente às técnicas cirúrgicas para tratamento de CIN, nenhuma parece ser claramente superior em termos de morbilidade associada,⁶⁰ falha de tratamento ou redução de risco de cancro.⁶¹⁻⁶³ Contudo, para anomalias de alto grau, a excisão da ZT tem o benefício de fornecer um espécime histológico, que pode proporcionar informação adicional.^{64,65}

Diferir o tratamento de CIN 2 baseia-se no risco potencial de desfechos obstétricos adversos após tratamento.

O cancro cervical é raro em jovens com menos de 25 anos pois, apesar da elevada prevalência de infeções por HPV e de lesões histológicas de alto grau (especialmente CIN 2),^{66,67} doentes mais jovens apresentam uma maior taxa de regressão de HSIL histológico (particularmente CIN 2) e menor risco de progressão para cancro invasivo.⁶⁸⁻⁷¹

Em mulheres grávidas, a taxa de progressão para cancro cervical é semelhante às não grávidas.⁵ Contudo, as alterações fisiológicas do colo durante a gravidez tornam a colposcopia e a identificação de lesões malignas mais difícil, sendo a morbilidade associada a procedimentos excisionais cervicais durante a gravidez substancial. Desta forma, durante a gravidez, a colposcopia é realizada para lesões HSIL/CIN 2-3, e o tratamento é realizado apenas se houver suspeita de doença invasiva.

Recomendações

2.2.1. HSIL histológico em doentes ≥ 25 anos:

- a. HSIL histológico não especificado – e.g., reportado como HSIL ou HSIL (CIN 2,3)
 - A CIN 3 é considerada precursora direta do cancro cervical. Se não puder ser excluída CIN 3, é preferível abordar a mulher como se esta esteja presente (grau de recomendação D).

- Em mulheres não grávidas com ≥ 25 anos, o tratamento excisional é preferido se o HSIL histológico não puder ser especificado (grau de recomendação A).
- b. HSIL histológico (HSIL-CIN 2 ou HSIL-CIN 3)
- Em mulheres não grávidas com diagnóstico histológico HSIL-CIN 2, o tratamento é recomendado (grau de recomendação B).
 - A imunohistoquímica de p16 é fortemente recomendada para estratificar a abordagem do HSIL (CIN 2) em tratamento imediato ou em período de observação (grau de recomendação D).
 - A observação é aceitável se:
 - as preocupações da mulher sobre potenciais desfechos obstétricos adversos após um procedimento excisional superam os receios sobre o cancro (grau de recomendação B).
 - toda a JEC e lesão são visíveis na colposcopia e a avaliação do endocolo não demonstra CIN 2+ ou CIN não graduável (grau de recomendação B).
 - A observação é inaceitável quando a JEC ou o limite superior da lesão não são completamente visualizados ou quando os resultados de uma amostra endocervical, se realizada, for CIN 2+ ou não graduável (grau de recomendação D).
 - Para todas as mulheres não grávidas com um diagnóstico histológico de HSIL-CIN 3, o tratamento é recomendado e a observação inaceitável (grau de recomendação B).
 - Quando considerado o tratamento, deve optar-se por um método excisional - excisão com ansa diatérmica, excisão LASER, excisão a frio (grau de recomendação A).

- Tratamentos não cirúrgicos, incluindo agentes tópicos (ex. ácido tricloroacético), vacinas terapêuticas e outros tratamentos biológicos, são inaceitáveis para o tratamento de HSIL histológico (CIN 2 ou CIN 3), fora do contexto de ensaios clínicos (grau de recomendação D).
- A histerectomia é inaceitável como terapêutica primária para tratamento de HSIL histológico (CIN 2, CIN 3 ou não qualificado; grau de recomendação B).

2.2.2. Abordagem de CIN 2 em doentes preocupadas com o efeito potencial do tratamento em gravidezes futuras:

- A observação é aceitável, desde que a JEC seja visível e não seja identificado CIN 2+ ou CIN não graduável em amostras endocervicais (grau de recomendação D).
- Se HSIL histológico não puder ser especificado como CIN 2, o tratamento é preferível, mas a observação é aceitável (grau de recomendação D).
- Para doentes com 25 anos ou mais, a observação inclui colposcopia e citologia a cada 6 meses e teste de HPV anual até 2 anos. Se durante a observação todas as avaliações demonstrarem menos de CIN 2 e menos de ASC-H em 2 ocasiões sucessivas, espaçadas de 6 meses, a observação subsequente deve ocorrer 1 ano após a segunda avaliação e usar o teste baseado em HPV. Se o resultado de 3 testes de seguimento anuais consecutivos for negativo, deve prosseguir-se com o acompanhamento a longo prazo (grau de recomendação D).
- Se for observada CIN 2 durante um período de 2 anos, o tratamento é recomendado (grau de recomendação C).

2.2.3. HSIL histológico (CIN 2 ou CIN 3) em doentes com menos de 25 anos

- Se o diagnóstico histológico for HSIL/CIN 3, o tratamento é recomendado e a observação é inaceitável (grau de recomendação B).
- Se o diagnóstico histológico for HSIL/CIN 2, a observação é preferida e o tratamento é aceitável (nível recomendação B).
- Se o diagnóstico for HSIL não especificado como CIN 2 ou CIN 3, a observação ou o tratamento são aceitáveis (grau de recomendação D).
- Quando a observação é realizada:
 - Deve consistir inicialmente em citologia e colposcopia aos 6 e 12 meses (grau de recomendação D);
 - Se a classificação da citologia é inferior a ASC-H e a da histologia é inferior a CIN 2 aos 6 e 12 meses, a avaliação subsequente deve ocorrer 1 ano após a 2ª avaliação (grau de recomendação D);
 - Se o diagnóstico de CIN2 ou HSIL não especificado persiste aos 2 anos, o tratamento é recomendado (grau de recomendação D).

2.2.4. Doentes grávidas

- CIN 2 ou 3 em que não há suspeita de doença invasiva:
 - Preferencialmente observação sem tratamento, com realização de colposcopia e citologia (teste de HPV se idade apropriada) a cada 12 semanas durante a gravidez (grau de recomendação B);
 - A biópsia pode ser repetida apenas se se observar agravamento colposcópico da lesão (grau de recomendação B);
 - A curetagem endocervical está contraindicada (grau de recomendação D);
 - Deferir a colposcopia até às 6 semanas pós-parto é uma alternativa aceitável (grau de recomendação B);

- O tratamento de CIN 2 ou 3 não é recomendado (grau de recomendação C).

2.2.5. Doentes com problemas de adesão à vigilância

- Tratamento imediato ou expedito pode ser aplicado a doentes não grávidas com citologia de alto grau pouco prováveis de cumprir um plano de seguimento ou que não venham rapidamente à consulta após resultados citológicos anómalos (grau de recomendação D).

3. Seguimento

3.1. Seguimento de mulheres tratadas por HSIL

Considerações Gerais

Embora o tratamento excisional da HSIL se tenha mostrado eficaz na prevenção de doença invasiva subsequente, permanece o risco aumentado de desenvolver novas lesões intraepiteliais^{26,72-76} ou neoplasia invasiva.^{75,77-81} É, assim, evidente a importância de um seguimento consistente após o tratamento para detetar precocemente essas situações. No entanto, a predição do risco permanece subótima, não existindo consenso acerca do seguimento de HSIL após tratamento excisional.⁸²

A persistência de infeção por HPV AR após tratamento está associada a maior risco de recorrência, sendo o teste de HPV, efetuado após o tratamento, o fator de prognóstico mais indicativo de recorrência,⁶⁵ nomeadamente de CIN 2+. Este teste é mais sensível do que a citologia, e melhor preditor de recorrência do que a existência de margens positivas.⁸³⁻⁸⁵

Uma vez que a diferença entre o co-teste e o teste de HPV isolado na deteção de CIN 2+ persistente ou recorrente é apenas marginal, qualquer um destes testes pode ser usado neste seguimento.^{85,86}

Recomendações

- A vigilância é realizada preferencialmente com teste de HPV ou co-teste (grau de recomendação A).

3.2. Vigilância a curto prazo após tratamento de HSIL

Considerações Gerais

As linhas de orientação americanas, neozelandesas, britânicas e suecas, recomendam o teste de HPV aos 6 meses após o tratamento, independentemente do estado das margens cirúrgicas.^{5,87-89} Outras sociedades recomendam os 12 meses para co-teste ou teste do HPV.⁹⁰ O papel da colposcopia aos 6 meses é mais controverso, podendo ser considerado aceitável.⁵ Assim, o seguimento pode ser feito apenas com o teste de HPV ou com o co-teste.

A avaliação colposcópica pós-tratamento aos 4-6 meses não é baseada na evidência, mas proporciona alguma tranquilidade quer para a mulher quer para o clínico, sobretudo nos casos de margens positivas⁹⁰.

Recomendações

- O co-teste aos 6 meses é preferível independentemente do estado da margem da peça de excisão (ver Figura 1; grau de recomendação B).
- Se o teste de HPV for positivo, deverá ser efetuada colposcopia (grau de recomendação B).
- O seguimento aos 6 meses com colposcopia e estudo do canal é aceitável (grau de recomendação D).
- Quando as margens são positivas para CIN 2+ ou o estudo do canal efetuada no momento da excisão da ZT mostrar CIN 2+ em doentes ≥ 25 anos que não estejam

preocupadas com o efeito potencial do tratamento numa gravidez futura, a repetição da excisão ou a observação são aceitáveis (grau de recomendação D).

- Para a observação, é preferível o co-teste aos 6 meses; também é aceitável efetuar uma colposcopia e estudo do canal aos 6 meses (grau de recomendação D).
- Para doentes <25 anos ou preocupadas com o efeito potencial do tratamento numa futura gravidez, a observação é recomendada (grau de recomendação D)
- Se se desenvolver HSIL recorrente (CIN 2+) após tratamento excisional, apenas se recomenda a histerectomia, se não for possível a repetição da excisão (grau de recomendação D).

3.3. Vigilância a longo prazo após tratamento de HSIL

Considerações Gerais

Existe ainda incerteza relativamente ao tempo necessário para que uma mulher seja considerada como curada e seja seguro o seu retorno aos intervalos de rastreio recomendados para a população em geral.

Em muitos protocolos internacionais, a alta para o rastreio universal é dada ao fim de 2 testes de HPV ou co-testes negativos consecutivos.⁸⁷⁻⁹⁰ De facto, os dados publicados mostram que, em mulheres entre os 20-69 anos previamente tratadas para HSIL, a incidência de HSIL subsequente foi muito rara, e não houve nenhum caso de cancro cervical após 2 co-testes negativos consecutivos.^{90,91}

De forma mais cautelosa, a *American Society for Colposcopy and Cervical Pathology* (ASCCP) defende que após o período de maior vigilância inicial, deve manter-se vigilância contínua com teste de HPV ou co-teste a cada 3 anos durante pelo menos 25 anos após o tratamento de HSIL, mesmo se as doentes tiverem mais de 65 anos de idade.⁵

No caso de citologia negativa mas HPV-AR positivo persistente, o risco de mulheres tratadas terem lesões de alto grau diminui com o tempo, mas nunca volta ao mesmo nível de risco de mulheres HPV negativas, pelo que deverão manter vigilância mais ativa, de preferência anual, com co-teste e colposcopia.⁸⁷ No caso do HPV-AR ser diferente do 16/18, não é necessária avaliação colposcópica, mas esta pode ser útil para diminuir a ansiedade da mulher.^{87,90}

Recomendações

- Após o co-teste aos 6 meses, é preferível o co-teste anual até serem obtidos 2 testes negativos consecutivos (grau de recomendação B).
- Após o período de vigilância inicial, é recomendada a vigilância contínua em intervalos de 3 anos durante pelo menos 25 anos, mesmo para doentes com mais de 65 anos (grau de recomendação B).
- Quando doentes com história de HSIL tratada atingem os 65 anos, se já completaram o período de vigilância inicial de 25 anos, é aceitável manterem uma avaliação cada 3 anos (HPV/co-teste) desde que a doente tenha um estado de saúde considerado razoavelmente bom (grau de recomendação D).
- A suspensão do rastreio é recomendada se uma doente tem uma esperança de vida limitada (grau de recomendação D).
- Caso o teste de HPV seja positivo ou haja alteração citológica >LSIL, deve ser feita referenciação para colposcopia com eventual biópsia dirigida (grau de recomendação D).
- Se a avaliação colposcópica for negativa, as doentes devem fazer co-teste anual, até terem 2 co-testes negativos consecutivos com 1 ano de diferença (grau de recomendação B).

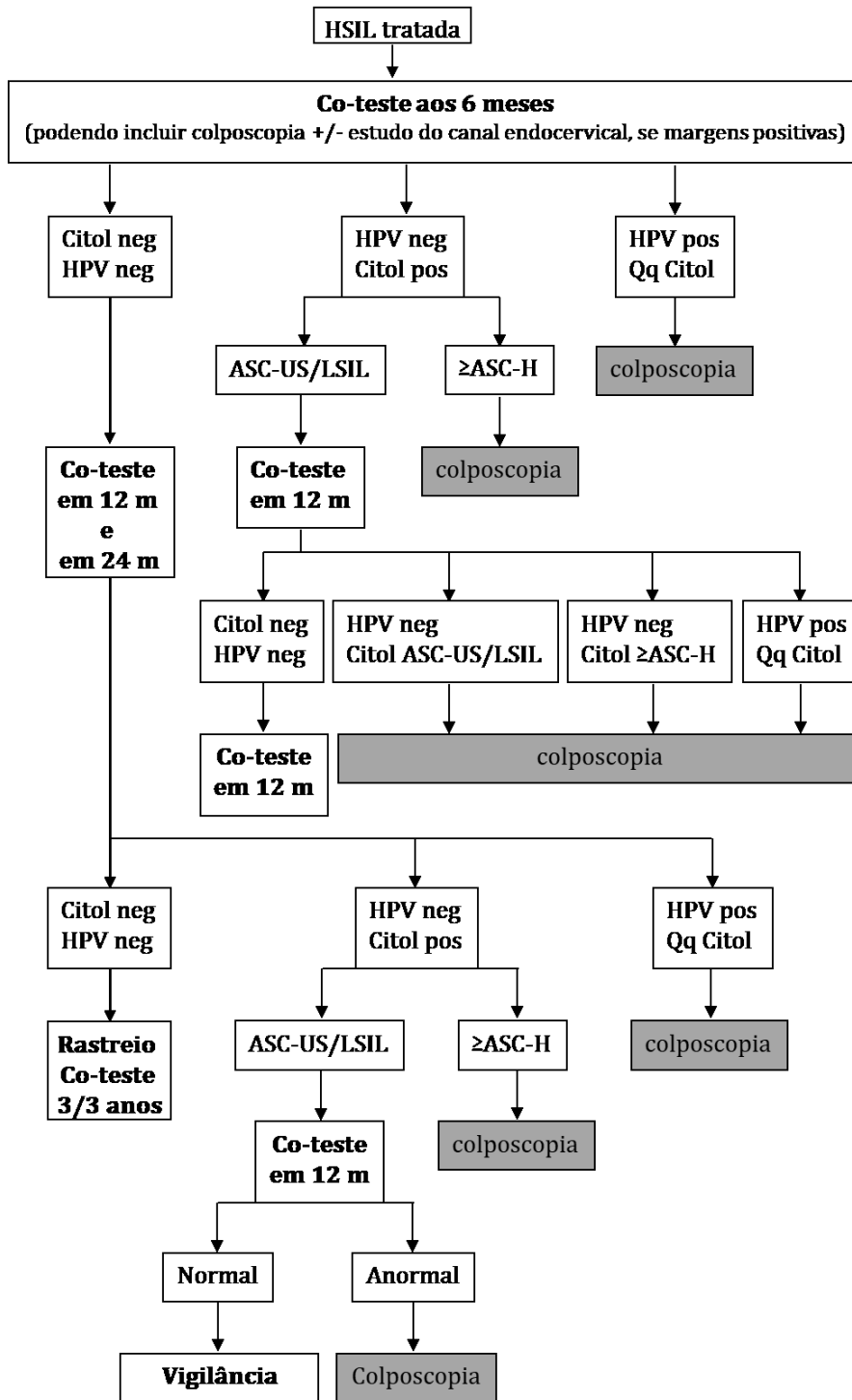


Figura 1 - Diagrama representativo da vigilância após tratamento de lesões escamosas intraepiteliais de alto grau.

ASC-H: células escamosas atípicas, não podendo excluir lesão escamosa intraepitelial de alto grau; ASC-US: células escamosas atípicas de significado indeterminado; HPV: vírus do papiloma

humano; HSIL: lesões escamosas intraepiteliais de alto grau; LSIL: lesões escamosas intraepiteliais de baixo grau.

4. Adenocarcinoma in situ (AIS)

Considerações gerais

O AIS afeta predominantemente mulheres entre 30-40 anos.⁹² A sua incidência tem aumentado nos últimos anos com uma taxa de incidência entre 6-11 casos por 100.000 mulheres.⁹² Ao contrário do que acontece com lesões pré-malignas escamosas, não só a maior deteção de AIS não resultou na diminuição do adenocarcinoma invasivo, como a progressão entre a fase pré-maligna (AIS) e o adenocarcinoma invasivo é menor do que para as lesões escamosas, ocorrendo em cerca de metade dos casos a coexistência com lesões escamosas pré-malignas⁹².

A colposcopia nos casos de AIS pode apresentar achados mínimos, dificultando a determinação da extensão da lesão. Além disso, essas lesões frequentemente estendem-se cranialmente no canal endocervical, são multifocais ou envolvem glândulas endocervicais profundas (*skip lesions*).⁵

O diagnóstico definitivo de AIS deve ser feito em peça de conização que inclui uma representação endocervical adequada, de acordo com as características do colo e da lesão.⁵ É importante que a excisão seja realizada de forma a obter uma peça cirúrgica única, não fragmentada, que permita uma avaliação adequada das margens cirúrgicas (evitar artefacto térmico que dificulta a avaliação). A realização de CEC pós-procedimento excisional parece não aumentar o risco cirúrgico e fornece potencialmente informação adicional sobre a probabilidade de doença residual.^{93,94}

Confirmado o diagnóstico histológico de AIS na peça, existem diferentes opções dependendo do desejo reprodutivo e do estado das margens cirúrgicas/estudo endocervical pós-excisão da ZT.⁵

O risco de persistência em caso de margens positivas ou negativas é de aproximadamente 50% e 20%, respectivamente.^{92,95} Além disso, o risco de cancro subsequente é significativo tanto no caso de margens positivas como negativas (6% e 2%, respectivamente).⁹²

Apesar disso, a excisão da ZT é uma opção aceitável em mulheres com AIS que desejem preservar a fertilidade. Nestes casos é imprescindível ter uma peça de excisão da ZT com margens negativas com o objetivo de minimizar o risco de adenocarcinoma invasivo subjacente.⁵ A observação nestas mulheres comporta um risco de persistência/recorrência de AIS de 3-12%.⁵

Estudos atuais mostram que, no seguimento a longo prazo em mulheres tratadas conservadoramente para AIS cervical, o teste de HPV é o preditor mais forte de recorrência.⁹⁶ Estima-se que o tempo médio de persistência do HPV em mulheres com AIS é maior do que em mulheres com lesões escamosas epiteliais (SIL)/CIN, justificando o acompanhamento a longo prazo. Mulheres com teste de HPV negativo pós-tratamento têm um risco muito baixo de AIS persistente ou recorrente. Além disso, nessas mulheres, o risco de carcinoma invasivo após tratamento conservador é menor do que 1%.⁹⁶ Atualmente, a não realização de histerectomia com retorno ao rastreio é considerada uma opção segura, mesmo para as mulheres que tenham concluído o seu desejo reprodutivo, desde que todos os controlos durante 5 anos, especialmente o teste de HPV, sejam negativos.⁹⁷

Não existem recomendações ideais para mulheres tratadas conservadoramente.^{5,98-101}

Recomendações

4.1. Tratamento

4.1.1. Mulher sem desejo gestacional, conforme resultado da excisão da ZT:

- Margens endocervicais e estudo do canal negativos: histerectomia simples (grau de recomendação D).
- Margens endocervicais ou estudo do canal cervical positivos: repetir excisão da ZT para obter margens negativas, e tratamento definitivo subsequente com histerectomia (grau de recomendação D). Na impossibilidade técnica de repetir a excisão da ZT: histerectomia simples (grau de recomendação D).

4.1.2. Mulher com desejo gestacional, conforme resultado da excisão da ZT:

- Margens e estudo endocervical negativos: vigilância com co-teste, colposcopia e estudo endocervical aos 6 meses (grau de recomendação C).
- Margens endocervicais ou estudo endocervical positivos: nova excisão da ZT para obter margens negativas (grau de recomendação C)
 - Margens e estudo endocervical negativos após nova excisão: controlos conforme mencionados acima (grau de recomendação C).
 - Margens ou estudo do canal endocervical positivos após nova excisão: nova excisão da ZT ou traquelectomia simples. Idealmente deve ser realizada uma biopsia intraoperatória da margem endocervical para garantir margens negativas. Se não for exequível ampliar a margem da traquelectomia deve ser proposta um histerectomia (grau de recomendação D).
- Após histerectomia: vigilância de rotina durante, pelo menos, 25 anos (grau de recomendação D).

4.2. Vigilância após tratamento

4.2.1. Vigilância após tratamento cirúrgico de AIS

- Se após a histerectomia existir diagnóstico de adenocarcinoma invasivo as doentes devem ser tratadas de acordo com protocolo adequado. (grau de recomendação B).
- Na ausência de adenocarcinoma invasivo na peça operatória não existe um plano estabelecido de vigilância pelo que é admissível a realização de co-teste 6 a 12 meses após a histerectomia com repetição anual se os resultados do co-teste forem negativos (grau de recomendação D).
 - Na presença de um resultado citológico anormal deve ser realizada colposcopia da vagina, independentemente do resultado do teste de HPV (grau de recomendação B). Na presença de um resultado positivo das biópsias para displasia vaginal de alto grau (glandular ou escamosa), deve ser efetuado um procedimento destrutivo ou excisional (grau de recomendação B).
 - Se os resultados da citologia vaginal forem normais, mas apresentar HPV-AR positivo deve repetir o co-teste 6 a 12 meses depois (grau de recomendação B). Caso haja persistência de HPV AR positivo, deverá realizar uma colposcopia e orientar o seguimento de acordo com os achados colposcópicos (grau de recomendação B).

4.2.2. Vigilância após procedimento excisional de AIS

- Co-teste, colposcopia e estudo endocervical cada 6 meses (grau de recomendação D);

- Se os resultados forem consistentemente negativos durante **três anos**, o intervalo de vigilância pode passar a anual (grau de recomendação B).
- Se a citologia ou o teste de HPV forem anormais durante o follow-up, avaliar através de colposcopia e curetagem endocervical (CEC) (grau de recomendação B):
 - Se os resultados da colposcopia e da CEC forem negativos as doentes devem retomar o protocolo de vigilância descrito acima.
 - Se todos os controlos prévios forem negativos (incluindo o teste de HPV) é aceitável o rastreio de rotina com co-teste (acompanhamento > 25 anos) ou avaliar a possibilidade de histerectomia individualizada (grau de recomendação D). Se durante a vigilância qualquer teste der um resultado positivo seguir as indicações do protocolo específico.
 - Se AIS recorrente ou displasia escamosa de alto grau na biópsia guiada por colposcopia e/ou CEC, as doentes devem ser submetidas a re-excisão da ZT ou histerectomia (grau de recomendação B).

5. Vacinação HPV em mulheres com ou tratadas por SIL/CIN

Considerações gerais

Nos últimos anos, vários estudos têm mostrado que em mulheres tratadas devido à presença de HSIL/CIN 2-3, a vacinação contra o HPV reduz o risco de lesão persistente/recorrente em 64-88% em comparação com mulheres tratadas não vacinadas.^{102,103}

Contudo, estas vacinas não são terapêuticas, já que não são eficazes na eliminação de infeções pré-existentes. É ainda discutível qual o momento ótimo para a vacinação,

considerando-se existir uma janela de tempo muito curta para se administrar a vacina de forma a que exista eficácia clínica.^{103,104}

Recomendações

- Administrar a vacina contra o HPV a mulheres tratadas por SIL/CIN (grau de recomendação A), independentemente da persistência ou não do HPV após o tratamento.
- A vacina contra o HPV deve ser administrada num esquema de 3 doses (0, 2 e 6 meses). Deve ser administrada o mais rapidamente possível após o diagnóstico, preferencialmente antes do tratamento (grau de recomendação D).

REFERÊNCIAS

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71:209-49.
2. International Agency for research on Cancer - Global Cancer Observatory 2020. Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages. Disponível em <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020>.
3. World Health Organization. *Global strategy to accelerate the elimination of cervical cancer as a public health problem 2020*.
4. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2001;323:334-6.
5. Perkins RB, Guido RS, Castle PE, Chelmow D, Einstein MH, Garcia F, et al. 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines for Abnormal Cervical

- Cancer Screening Tests and Cancer Precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2020;24:102-31.
6. Schiffman M, Solomon D. Findings to date from the ASCUS-LSIL Triage Study (ALTS). *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2003;127:946-9.
 7. Wright TC, Stoler MH, Behrens CM, Sharma A, Zhang G, Wright TL. Primary cervical cancer screening with human papillomavirus: end of study results from the ATHENA study using HPV as the first-line screening test. *Gynecologic oncology*. 2015;136:189-97.
 8. Stoler MH, Wright TC, Jr., Sharma A, Apple R, Gutekunst K, Wright TL. High-risk human papillomavirus testing in women with ASC-US cytology: results from the ATHENA HPV study. *American journal of clinical pathology*. 2011;135:468-75.
 9. Egemen D, Cheung LC, Chen X, Demarco M, Perkins RB, Kinney W, et al. Risk Estimates Supporting the 2019 ASCCP Risk-Based Management Consensus Guidelines. *Journal of lower genital tract disease*. 2020;24:132-43.
 10. von Karsa L, Arbyn M, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, et al. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Summary of the supplements on HPV screening and vaccination. *Papillomavirus Research*. 2015;1:22-31.
 11. Demarco M, Carter-Pokras O, Hyun N, Castle PE, He X, Dallal CM, et al. Validation of a Human Papillomavirus (HPV) DNA Cervical Screening Test That Provides Expanded HPV Typing. *Journal of clinical microbiology*. 2018;56.
 12. Sand FL, Munk C, Frederiksen K, Junge J, Iftner T, Dehendorff C, et al. Risk of CIN3 or worse with persistence of 13 individual oncogenic HPV types. *International journal of cancer*. 2019;144:1975-82.

13. Stoler MH, Wright TC, Parvu V, Yanson K, Cooper CK, Andrews J. Stratified risk of high-grade cervical disease using onclarity HPV extended genotyping in women, ≥ 25 years of age, with NILM cytology. *Gynecologic oncology*. 2019;153:26-33.
14. Gilham C, Sargent A, Kitchener HC, Peto J. HPV testing compared with routine cytology in cervical screening: long-term follow-up of ARTISTIC RCT. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2019;23:1-44.
15. Asociación Española de Patología Cervical y Colposcopia (AEPCC) - Guía. *Prevención Secundaria del Cáncer de Cuello del Útero, 2022. Conducta Clínica ante Resultados Anormales de Las Pruebas de Cribado*.
16. Ferris DG, Litaker M. Interobserver agreement for colposcopy quality control using digitized colposcopic images during the ALTS trial. *Journal of lower genital tract disease*. 2005;9:29-35.
17. Schiffman M, Wentzensen N. Issues in optimising and standardising the accuracy and utility of the colposcopic examination in the HPV era. *Ecancermedicalscience*. 2015;9.
18. Brown BH, Tidy JA. The diagnostic accuracy of colposcopy - A review of research methodology and impact on the outcomes of quality assurance. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2019;240:182-6.
19. Bornstein J, Bentley J, Bosze P, Girardi F, Haefner H, Menton M, et al. 2011 colposcopic terminology of the International Federation for Cervical Pathology and Colposcopy. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120:166-72.
20. Li Y, Duan X, Sui L, Xu F, Xu S, Zhang H, et al. Closer to a Uniform Language in Colposcopy: Study on the Potential Application of 2011 International

- Federation for Cervical Pathology and Colposcopy Terminology in Clinical Practice. *BioMed research international*. 2017;2017:8984516-.
21. NHS cervical screening programme. Colposcopy and programme management. NHSCSP publication number 20. 3rd edition. 2016. PHE Publications.
 22. Wentzensen N, Schiffman M, Silver MI, Khan MJ, Perkins RB, Smith KM, et al. ASCCP Colposcopy Standards: Risk-Based Colposcopy Practice. *Journal of lower genital tract disease*. 2017;21:230-4.
 23. Wright TC, Jr., Stoler MH, Behrens CM, Apple R, Derion T, Wright TL. The ATHENA human papillomavirus study: design, methods, and baseline results. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206:46.e1-.e11.
 24. Gage JC, Hanson VW, Abbey K, Dippery S, Gardner S, Kubota J, et al. Number of cervical biopsies and sensitivity of colposcopy. *Obstetrics and gynecology*. 2006;108:264-72.
 25. Song Y, Zhao YQ, Zhang X, Liu XY, Li L, Pan QJ, et al. Random biopsy in colposcopy-negative quadrant is not effective in women with positive colposcopy in practice. *Cancer epidemiology*. 2015;39:237-41.
 26. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Obstetrics and gynecology*. 2013;121:829-46.
 27. Gök M, Coupé VM, Berkhof J, Verheijen RH, Helmerhorst TJ, Hogewoning CJ, et al. HPV16 and increased risk of recurrence after treatment for CIN. *Gynecologic oncology*. 2007;104:273-5.
 28. 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 with HPV-positive and

HPV-negative high-grade Pap results. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17:S50-5.

29. Wright TC, Jr., Stoler MH, Sharma A, Zhang G, Behrens C, Wright TL. Evaluation of HPV-16 and HPV-18 genotyping for the triage of women with high-risk HPV+ cytology-negative results. *American journal of clinical pathology*. 2011;136:578-86.
30. Bonde JH, Sandri M-T, Gary DS, Andrews JC. Clinical Utility of Human Papillomavirus Genotyping in Cervical Cancer Screening: A Systematic Review. *Journal of lower genital tract disease*. 2020;24:1-13.
31. 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. *American journal of clinical pathology*. 2002;117:96-102.
32. Zhao C, Florea A, Onisko A, Austin RM. Histologic follow-up results in 662 patients with Pap test findings of atypical glandular cells: results from a large academic womens hospital laboratory employing sensitive screening methods. *Gynecologic oncology*. 2009;114:383-9.
33. Verdoodt F, Jiang X, Williams M, Schnatz PF, Arbyn M. High-risk HPV testing in the management of atypical glandular cells: A systematic review and meta-analysis. *International journal of cancer*. 2016;138:303-10.
34. Levine L, Lucci JA, 3rd, Dinh TV. Atypical glandular cells: new Bethesda Terminology and Management Guidelines. *Obstetrical & gynecological survey*. 2003;58:399-406.
35. Castle PE, Fetterman B, 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. *Obstetrics and gynecology*. 2010;115:243-8.
36. Nayar R, Wilbur DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Acta cytologica*. 2015;59:121-32.
 37. Hastings JW, Alston MJ, Mazzoni SE, Stickrath E. Frequency of Adequate Endometrial Biopsy in Evaluation of Postmenopausal Women With Benign Endometrial Cells on Pap Test. *Journal of lower genital tract disease*. 2017;21:258-60.
 38. Moyer AB, El-Zaatari ZM, Thrall MJ. The effects of the Bethesda System 2014 on endometrial cell reporting and follow-up endometrial biopsies in women 45 years of age and over. *J Am Soc Cytopathol*. 2018;7:201-4.
 39. Izadi-Mood N, Sarmadi S, Sanii S, Sadidi H. Normal-Appearing Endometrial Cells in Pap Tests of Women Aged Forty Years or Older and Cytohistological Correlates. *Acta cytologica*. 2015;59:175-9.
 40. Ramdall RB, Wallach RC, Cangiarella J, Cai G, Elgert P, Simsir A, et al. Origin, frequency and clinical significance of glandular cells in liquid-based pap tests from patients posthysterectomy. *Acta cytologica*. 2009;53:1-9.
 41. Huh WK, Ault KA, Chelmow D, Davey DD, Goulart RA, Garcia FAR, et al. Use of Primary High-Risk Human Papillomavirus Testing for Cervical Cancer Screening: Interim Clinical Guidance. *Obstetrics & Gynecology*. 2015;125:330-7.
 42. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, Heller DS, Henry MR, Luff RD, et al. 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. Archives of pathology & laboratory medicine. 2012;136:1266-97.

43. Sehna B, Cibula D, Slama J. Factors influencing decisions about surgical treatment of cervical precancerous lesions. Expert Rev Anticancer Ther. 2014;14:441-51.
44. Matsumoto K, Oki A, Furuta R, Maeda H, Yasugi T, Takatsuka N, et al. Predicting the progression of cervical precursor lesions by human papillomavirus genotyping: a prospective cohort study. International journal of cancer. 2011;128:2898-910.
45. Castle PE, Schiffman M, Wheeler CM, Solomon D. Evidence for frequent regression of cervical intraepithelial neoplasia-grade 2. Obstetrics and gynecology. 2009;113:18-25.
46. McCredie MR, Sharples KJ, Paul C, Baranyai J, Medley G, Jones RW, et al. Natural history of cervical neoplasia and risk of invasive cancer in women with cervical intraepithelial neoplasia 3: a retrospective cohort study. The Lancet. Oncology. 2008;9:425-34.
47. Spitzer M, Apgar BS, Brotzman GL. Management of histologic abnormalities of the cervix. American family physician. 2006;73:105-12.
48. Ostör AG. Natural history of cervical intraepithelial neoplasia: a critical review. International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists. 1993;12:186-92.
49. Chan JK, Monk BJ, Brewer C, Keefe KA, Osann K, McMeekin S, et al. HPV infection and number of lifetime sexual partners are strong predictors for 'natural' regression of CIN 2 and 3. British journal of cancer. 2003;89:1062-6.

50. ACOG Practice Bulletin number 66, September 2005. Management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstetrics and gynecology*. 2005;106:645-64.
51. McIndoe WA, McLean MR, Jones RW, Mullins PR. The invasive potential of carcinoma in situ of the cervix. *Obstetrics and gynecology*. 1984;64:451-8.
52. Gustafsson L, Adami HO. Natural history of cervical neoplasia: consistent results obtained by an identification technique. *British journal of cancer*. 1989;60:132-41.
53. Peto J, Gilham C, Fletcher O, Matthews FE. The cervical cancer epidemic that screening has prevented in the UK. *Lancet (London, England)*. 2004;364:249-56.
54. Palma PD, Rossi PG, Collina G, Buccoliero AM, Ghiringhello B, Gilioli E, et al. The Reproducibility of CIN Diagnoses Among Different Pathologists: Data From Histology Reviews From a Multicenter Randomized Study. *American journal of clinical pathology*. 2009;132:125-32.
55. Carreon JD, Sherman ME, Guillén D, Solomon D, Herrero R, Jerónimo J, et al. CIN2 is a much less reproducible and less valid diagnosis than CIN3: results from a histological review of population-based cervical samples. *International journal of gynecological pathology : official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*. 2007;26:441-6.
56. Cai B, Ronnett BM, Stoler M, Ferenczy A, Kurman RJ, Sadow D, et al. Longitudinal evaluation of interobserver and intraobserver agreement of cervical intraepithelial neoplasia diagnosis among an experienced panel of gynecologic pathologists. *The American journal of surgical pathology*. 2007;31:1854-60.
57. Kyrgiou M, Koliopoulos G, Martin-Hirsch P, Arbyn M, Prendiville W, Paraskevaidis E. Obstetric outcomes after conservative treatment for

- intraepithelial or early invasive cervical lesions: systematic review and meta-analysis. *Lancet* (London, England). 2006;367:489-98.
58. Sadler L, Saftlas A, Wang W, Exeter M, Whittaker J, McCowan L. Treatment for Cervical Intraepithelial Neoplasia and Risk of Preterm Delivery. *Jama*. 2004;291:2100-6.
59. Crane JM. Pregnancy outcome after loop electrosurgical excision procedure: a systematic review. *Obstetrics and gynecology*. 2003;102:1058-62.
60. Martin-Hirsch PP, Paraskeva E, Bryant A, Dickinson HO. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;Cd001318.
61. Martin-Hirsch PL, Paraskeva E, Kitchener H. Surgery for cervical intraepithelial neoplasia. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2000;Cd001318.
62. Kalliala I, Nieminen P, Dyba T, Pukkala E, Anttila A. Cancer free survival after CIN treatment: comparisons of treatment methods and histology. *Gynecologic oncology*. 2007;105:228-33.
63. Nuovo J, Melnikow J, Willan AR, Chan BK. Treatment outcomes for squamous intraepithelial lesions. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2000;68:25-33.
64. Kalogirou D, Antoniou G, Karakitsos P, Botsis D, Kalogirou O, Giannikos L. Predictive factors used to justify hysterectomy after loop conization: increasing age and severity of disease. *European journal of gynaecological oncology*. 1997;18:113-6.

65. Arbyn M, Redman CWE, Verdoodt F, Kyrgiou M, Tzafetas M, Ghaem-Maghami S, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet. Oncology.* 2017;18:1665-79.
66. Aro K, Nieminen P, Louvanto K, Jakobsson M, Virtanen S, Lehtinen M, et al. Age-specific HPV type distribution in high-grade cervical disease in screened and unvaccinated women. *Gynecologic oncology.* 2019;154:354-9.
67. Benard VB, Watson M, Castle PE, Saraiya M. Cervical carcinoma rates among young females in the United States. *Obstetrics and gynecology.* 2012;120:1117-23.
68. Wentzensen N, Wilson LE, Wheeler CM, Carreon JD, Gravitt PE, Schiffman M, et al. Hierarchical clustering of human papilloma virus genotype patterns in the ASCUS-LSIL triage study. *Cancer research.* 2010;70:8578-86.
69. Silver MI, Gage JC, Schiffman M, Fetterman B, Poitras NE, Lorey T, et al. Clinical Outcomes after Conservative Management of Cervical Intraepithelial Neoplasia Grade 2 (CIN2) in Women Ages 21-39 Years. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa.).* 2018;11:165-70.
70. Loopik DL, Doucette S, Bekkers RL, Bentley JR. Regression and Progression Predictors of CIN2 in Women Younger Than 25 Years. *Journal of lower genital tract disease.* 2016;20:213-7.
71. Lee MH, Finlayson SJ, Gukova K, Hanley G, Miller D, Sadownik LA. Outcomes of Conservative Management of High Grade Squamous Intraepithelial Lesions in Young Women. *Journal of lower genital tract disease.* 2018;22:212-8.
72. Dos Santos Melli PP, Duarte G, Quintana SM. Multivariate analysis of risk factors for the persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions following loop

- electrosurgical excision procedure. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*. 2016;133:234-7.
73. Huchko MJ, Leslie H, Maloba M, Zakaras J, Bukusi E, Cohen CR. Outcomes Up to 12 Months After Treatment With Loop Electrosurgical Excision Procedure for Cervical Intraepithelial Neoplasia Among HIV-Infected Women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69:200-5.
74. Laguevaque P, Motton S, Decharme A, Soulé-Tholy M, Escourrou G, Hoff J. Predictors of recurrence in high-grade cervical lesions and a plan of management. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. 2010;36:1073-9.
75. Kocken M, Helmerhorst TJ, Berkhof J, Louwers JA, Nobbenhuis MA, Bais AG, et al. Risk of recurrent high-grade cervical intraepithelial neoplasia after successful treatment: a long-term multi-cohort study. *The Lancet. Oncology*. 2011;12:441-50.
76. Sand FL, Frederiksen K, Munk C, Jensen SM, Kjaer SK. Long-term risk of cervical cancer following conization of cervical intraepithelial neoplasia grade 3-A Danish nationwide cohort study. *International journal of cancer*. 2018;142:1759-66.
77. Rebolj M, Helmerhorst T, Habbema D, Looman C, Boer R, van Rosmalen J, et al. Risk of cervical cancer after completed post-treatment follow-up of cervical intraepithelial neoplasia: population based cohort study. *BMJ : British Medical Journal*. 2012;345:e6855.

78. Melnikow J, McGahan C, Sawaya GF, Ehlen T, Coldman A. Cervical intraepithelial neoplasia outcomes after treatment: long-term follow-up from the British Columbia Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2009;101:721-8.
79. Soutter WP, Sasieni P, Panoskaltsis T. Long-term risk of invasive cervical cancer after treatment of squamous cervical intraepithelial neoplasia. *International journal of cancer*. 2006;118:2048-55.
80. Kalliala I, Anttila A, Pukkala E, Nieminen P. Risk of cervical and other cancers after treatment of cervical intraepithelial neoplasia: retrospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2005;331:1183-5.
81. Strander B, Andersson-Ellström A, Milsom I, Sparén P. Long term risk of invasive cancer after treatment for cervical intraepithelial neoplasia grade 3: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2007;335:1077.
82. van der Heijden E, Lopes AD, Bryant A, Bekkers R, Galaal K. Follow-up strategies after treatment (large loop excision of the transformation zone (LLETZ)) for cervical intraepithelial neoplasia (CIN): Impact of human papillomavirus (HPV) test. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2015;1:CD010757.
83. Kocken M, Uijterwaal MH, de Vries AL, Berkhof J, Ket JC, Helmerhorst TJ, et al. High-risk human papillomavirus testing versus cytology in predicting post-treatment disease in women treated for high-grade cervical disease: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*. 2012;125:500-7.
84. Arbyn M, Ronco G, Anttila A, Meijer CJ, Poljak M, Ogilvie G, et al. Evidence regarding human papillomavirus testing in secondary prevention of cervical cancer. *Vaccine*. 2012;30 Suppl 5:F88-99.

85. Clarke MA, Unger ER, Zuna R, Nelson E, Darragh TM, Cremer M, et al. A Systematic Review of Tests for Postcolposcopy and Posttreatment Surveillance. *Journal of lower genital tract disease*. 2020;24:148-56.
86. Cuschieri K, Bhatia R, Cruickshank M, Hillemanns P, Arbyn M. HPV testing in the context of post-treatment follow up (test of cure). *Journal of clinical virology : the official publication of the Pan American Society for Clinical Virology*. 2016;76 Suppl 1:S56-s61.
87. National Screening Unit - Ministry of health. Clinical Practice Guidelines for Cervical Screening in New Zealand 2020. 2020; https://www.nsu.govt.nz/system/files/resources/final_ncsp-guidelines-for-cervical-screening-new-zealand-5_june_2020.pdf. Accessed 18 Nov, 2021.
88. Public Health England. Cervical screening: programme and colposcopy management - guidelines for commissioners, screening providers and programme managers for NHS cervical screening. 2010, atualizadas em 28/09/2021; <https://www.gov.uk/government/publications/cervical-screening-programme-and-colposcopy-management>.
89. Ascitutto KC, Henic E, Darlin L, Forslund O, Borgfeldt C. Follow up with HPV test and cytology as test of cure, 6 months after conization, is reliable. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*. 2016;95:1251-7.
90. Cancer Council Australia Cervical Cancer Screening Guidelines Working Party. National Cervical Screening Program: Guidelines for the management of screen-detected abnormalities, screening in specific populations and investigation of abnormal vaginal bleeding. https://wiki.cancer.org.au/australia/Guidelines:Cervical_cancer/Screening. Accessed 18 Nov, 2021.

91. Australian Institute of Health and Welfare. Report on monitoring activities of the National Cervical Screening Program Safety monitoring Committee. Cancer series 80. Cat. no. CAN 77. 2013; <http://www.aihw.gov.au/publication-detail/?id=60129545158>.
92. Teoh D, Musa F, Salani R, Huh W, Jimenez E. Diagnosis and Management of Adenocarcinoma in Situ: A Society of Gynecologic Oncology Evidence-Based Review and Recommendations. *Obstetrics and gynecology*. 2020;135:869-78.
93. Lea JS, Shin CH, Sheets EE, Coleman RL, Gehrig PA, Duska LR, et al. Endocervical curettage at conization to predict residual cervical adenocarcinoma in situ. *Gynecologic oncology*. 2002;87:129-32.
94. Srisomboon J, Kietpeerakool C, Suprasert P, Siriaunkgul S, Khunamornpong S, Prompittayarat W. Factors affecting residual lesion in women with cervical adenocarcinoma in situ after cone excisional biopsy. *Asian Pacific journal of cancer prevention : APJCP*. 2007;8:225-8.
95. Baalbergen A, Helmerhorst TJ. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix--a systematic review. *International journal of gynecological cancer : official journal of the International Gynecological Cancer Society*. 2014;24:1543-8.
96. Ciavattini A, Giannella L, Delli Carpini G, Tsiroglou D, Sopracordevole F, Chiossi G, et al. Adenocarcinoma in situ of the uterine cervix: Clinical practice guidelines from the Italian society of colposcopy and cervical pathology (SICPCV). *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2019;240:273-7.
97. Theuws J, Allen DG. Effect of treatment choices for cervical adenocarcinoma in situ on rates of residual disease, recurrence and progression. *Southern African Journal of Gynaecological Oncology*. 2017;9:30-4.

98. Massad LS, Einstein MH, Huh WK, Katki HA, Kinney WK, Schiffman M, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening tests and cancer precursors. *Journal of lower genital tract disease*. 2013;17:S1-s27.
99. Partridge EE, Abu-Rustum N, Campos S, Fahey PJ, Greer BE, Lele SM, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008;6:58-82.
100. Partridge EE, Abu-Rustum NR, Campos SM, Fahey PJ, Farmer M, Garcia RL, et al. Cervical cancer screening. *J Natl Compr Canc Netw*. 2010;8:1358-86.
101. ACOG Practice Bulletin No. 99: management of abnormal cervical cytology and histology. *Obstetrics and gynecology*. 2008;112:1419-44.
102. Lichter K, Krause D, Xu J, Tsai SHL, Hage C, Weston E, et al. Adjuvant Human Papillomavirus Vaccine to Reduce Recurrent Cervical Dysplasia in Unvaccinated Women: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstetrics and gynecology*. 2020;135:1070-83.
103. Jentschke M, Kampers J, Becker J, Sibbertsen P, Hillemanns P. Prophylactic HPV vaccination after conization: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*. 2020;38:6402-9.
104. Origoni M, Cristoforoni P, Mariani L, Costa S, Preti M, Sandri MT, et al. Extending Human Papillomavirus (HPV) vaccination beyond female adolescents and after treatment for high grade CIN: the Italian HPV Study Group (IHSG) review and position paper. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2020;24:8510-28.