

Evaluarea colposcopică și managementul infecției cu HPV în sarcină

Colposcopic assessment and management of the HPV infection in pregnancy

Costin Berceanu¹,
Elvira Brătilă²,
Monica M. Cîrstoiu²,
Sabina Berceanu¹,
Claudia Mehedințu²,
Răzvan Ciortea³,
Ioana Andreea Gheonea³,
Roxana Bohilțea²,
Mihai Mitran²,
Simona Vlădăreanu²

1. Departamentul Obstetrică-Ginecologie, UMF Craiova
2. Departamentul Obstetrică-Ginecologie, Neonatologie, UMF „Carol Davila” București
3. Departamentul Obstetrică-Ginecologie, UMF „Iuliu Hațieganu” Cluj-Napoca
4. Departamentul Radiologie și Imagistică, UMF Craiova

Correspondență:
Conf. univ. dr. Elvira Brătilă
e-mail: elvirabarbutlea@gmail.com

Mențiune:
Toți autorii au contribuit în mod egal la elaborarea acestui articol.

Abstract

The aim of colposcopic examination during pregnancy is, on one hand, to exclude invasive cancer, and secondly to provide additional support for conservative management of intraepithelial lesions. The transformation zone is usually fully examined in this situation because the endocervical columnar epithelium becomes externalized after the 20th gestational week. Colposcopy is recommended for all pregnant women, including adolescents with HSIL. Biopsy of suspicious CIN 2, 3 or neoplastic lesions is preferred. Colposcopy is also recommended in HPV-positive pregnant women with ASC-US or LSIL. Cervical cancer diagnosis during pregnancy represents a threat not only to the patient but in certain cases a clinical finding. Because most women with risk factors for the occurrence of CIN or cervical cancer are of childbearing age, pregnancy status is also an opportunity to achieve cervical screening. Due to physiological changes of the cervix during pregnancy, colposcopy can be a challenge for practitioners and should be performed by experienced examiners. The management of the histological diagnosis of CIN 1 for the pregnant woman is represented by reevaluation without imposition of treatment. The management of CIN 2 or 3 in pregnancy requires colposcopic evaluation and biopsy. Endocervical curettage is excluded. Diagnostic excision is not indicated in the absence of invasive cancer. Cytological and colposcopic reassessment after at least 6 weeks postpartum is mandatory.
Keywords: transformation zone, cytology, CIN, histology, post-partum treatment

Rezumat

Obiectivul examinării colposcopice în timpul sarcinii este, pe de o parte, de a exclude prezența cancerului invaziv, iar pe de altă parte, de a oferi suportul suplimentar pentru managementul conservator al leziunilor intraepiteliale. Zona de transformare este de obicei examinată integral în această situație, deoarece epiteliul columnar endocervical devine exteriorizat după cea de-a 20-a săptămână gestațională. Colposcopia este recomandată pentru toate gravidele, incluzând adolescentele cu HSIL. Biopsierea leziunilor suspecte CIN 2, 3 sau neoplazice este de preferat. Colposcopia este, de asemenea, recomandată gravidelor HPV-pozitive, cu ASC-US sau LSIL. Diagnosticul cancerului cervical pe durata sarcinii reprezintă nu doar o amenințare pentru pacientă, ci, în anumite situații, o constatare clinică. Prin prisma faptului că majoritatea femeilor cu factori de risc pentru apariția CIN sau a cancerului cervical sunt de vârstă fertilă, instalarea stării de gestație reprezintă o oportunitate pentru realizarea screeningului cervical. Din cauza modificărilor fiziologice ale colului uterin în timpul sarcinii, colposcopia poate reprezenta o provocare pentru practicienii și ar trebui să fie efectuată de către examinatori cu experiență. Managementul pentru gravidă al diagnosticului histologic CIN 1 este reprezentat de reevaluare, fără instituirea tratamentului. Managementul CIN 2 sau 3 în cazul sarcinii presupune evaluare colposcopică și biopsie. Chiuretajul endocervical este exclus. Excizia diagnostică nu este indicată în absența cancerului invaziv. Reevaluarea citologică și colposcopică, după minimum 6 săptămâni post-partum, este necesară.
Cuvinte-cheie: zonă de transformare, citologie, CIN, histologie, tratament post-partum

Introducere

Obiectivul examinării colposcopice în timpul sarcinii este, pe de o parte, de a exclude prezența cancerului invaziv, iar pe de altă parte, de a oferi suportul suplimentar pentru managementul conservator al leziunilor intraepiteliale⁽¹⁾.

Prin prisma faptului că majoritatea femeilor cu factori de risc pentru apariția CIN sau a cancerului cervical sunt de vârstă fertilă, instalarea stării de gestație reprezintă o oportunitate pentru realizarea screeningului cervical^(1,2).

Testul Babeș-Papanicolau este un test de screening de încredere în timpul sarcinii. Aproximativ 5-8% din

rezultatele citologice în timpul sarcinii sunt anormale. Cancerul invaziv este rar (1/3.000 de sarcini)⁽³⁾.

Zona de transformare este de obicei examinată integral în această situație, deoarece epiteliul columnar endocervical devine exteriorizat după cea de-a 20-a săptămână gestațională^(1,2).

Colposcopia este recomandată pentru toate gravidele, incluzând adolescentele cu HSIL⁽¹⁻³⁾.

Biopsierea leziunilor suspecte CIN 2, 3 sau neoplazice este de preferat. Colposcopia este, de asemenea, recomandată gravidelor HPV-pozitive, cu ASC-US sau LSIL⁽¹⁻⁵⁾.

În plus, incidența infecției persistente cu HPV, care este asociată cu dezvoltarea CIN, este mai mare la femeile cu vârsta de 20-25 de ani^(2,4,6-8).

Diagnosticul cancerului cervical pe durata sarcinii reprezintă nu doar o amenințare pentru pacientă, ci, în anumite situații, o constatare clinică.

Chiar dacă este rar, cancerul cervical reprezintă cea mai frecventă neoplazie a tractului reproductiv asociată sarcinii^(1,2,8-10).

Modificările cervicale în sarcină

Modificările cervicale stromale și glandulare care survin pe durata sarcinii sunt similare cu cele de la nivelul endometrului, fiind atribuite statusului estrogenic crescut^(1,11).

Glandele endocervicale devin hiperplazice, fiind răspunzătoare pentru hiperplazia microglandulară sau generând protruzia de tip polipoid^(1,12,13).

Stroma cervicală este supusă distrucției colagenice masive prin colagenaze și acumulare de mucopolizaharide (tabelul 1)^(1,12,13).

Epidemiologia infecției cu HPV în sarcină

Istoria naturală a infecției cu HPV în sarcină este influențată de statusul imunitar al gazdei și de modificările hormonale caracteristice stării de gestație⁽²⁾.

Sarcina induce în mod tipic afectarea temporară a imunității mediate celular, care facilitează adesea expresia clinică a infecției cu HPV, atât a celei recent dobândite, cât și a celei latente pe termen lung^(1,2,14).

Incidența HPV la femeile gravide în comparație cu loturile de control de paciente non-gravide s-a dovedit a fi cu 48-72% mai mare în cohortele de studiu reprezentând pacientele gravide^(1,2,4,15).

De asemenea, incidența HPV cu risc crescut (oncogenic) a fost cu 52-100% mai mare pentru loturile de gravide, comparativ cu cohortele de studiu de paciente non-gravide^(2,4,7,8,10,17).

Femeile gravide sunt cunoscute a avea mai puține limfocite T, în special un nivel redus de limfocite T CD4+, în mod deosebit în al treilea trimestru de sarcină^(1,2).

Cu toate acestea, fătul este în mod inerent antigenic mamei și acesta nu este respins, cel puțin în parte, deoarece subsetul reglator de limfocite T CD4+ poate limita răspunsul imun matern. În timp ce acest mecanism este implicat în toleranța maternă a fătului, nu este clar dacă o astfel de supresie imunitară se aplică în privința toleranței la infecția cu HPV^(1,2,18).

Evaluarea citologică, histologică și colposcopică în sarcină

Caracteristicile testului Babeș-Papanicolaou la femeia gravidă reflectă modificările fiziologice ale stării de gestație la acest nivel^(1,19-21).

Celulele de tip inflamator sunt prezente, în asocieră cu metaplazia imatură. Celulele deciduale, reacții de tip Arias-Stella, celulele naviculare, hipervacuolate sau colorații citoplasmice variabile și nuclee mari sunt modificări comune în prezența sarcinii^(2,22-27) (tabelul 2).

Modificările histologice caracteristice stării de gestație sunt reprezentate la nivel cervical de edemul stromal și de decidualizare, iar epiteliul columnar endocervical răspunde la valul estrogenic prin proliferare și pliere sub formă de proiecții polipoide^(1,28-30) (tabelul 3).

În contextul stării de gestație, anumite condiții benigne pot să mimeze aspecte colposcopice suspecte sau leziuni severe^(1,31-33) (figurile 1-5).

Obiectivul colposcopiei în sarcină este fie să identifice, fie să excludă cancerul⁽²⁾.

Tabelul 1 Modificările colului uterin în sarcină^(1,2,11)

Exocol/Ectocervix	Endocol
<ul style="list-style-type: none"> ■ modificările sunt în mare parte rezultatul statusului estrogenic ridicat din timpul sarcinii ■ epiteliul cervical este puternic sensibil la modificările nivelurilor de estrogen ■ abundența mucusului cervical ■ eversiunea cervicală ■ vascularizația susținută produce o nuanță albăstruie ■ cianoza epitelială ■ reacția la acid acetic a epiteliului metaplazic este exagerată ■ creșterea volumului cervical prin hipertrofierea stromei fibromusculare 	<ul style="list-style-type: none"> ■ dilatarea canalului cervical și a orificiului extern ■ edem și hiperplazie glandulară ■ decidualizare, metaplazie imatură, neoplazie glandulară ■ exteriorizarea epiteliului endocervical, expunerea acestuia la aciditatea vaginală determină metaplazia scuamoasă
<p>Acest tabel integrează date din:</p> <p>Weismiller DG. Colposcopy in Pregnancy. In: Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopy - Principles and Practice. An integrated Textbook and Atlas, Second edition, Saunders Elsevier, 2008: 411-436.</p> <p>Ferris DG, Cox TJ, Mayeaux EJ Jr. Colposcopy and Pregnancy. In: Mayeaux EJ, Cox TJ. Modern Colposcopy Textbook & Atlas, Third Edition, Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2012:343-375.</p> <p>Berceanu C, Brătilă E. Patologia tumorală a tractului genital inferior. În: Cîrstoiu MM. Tratat de ginecologie pediatrică, Editura Universitară „Carol Davila”, București, 2015, 329-348.</p>	

Tabelul 2 Evaluarea citologică în sarcină^(1,2)

Testul Babeș-Papanicolau	Metaplazie imatură Hiperplazia celulelor bazale Decidualizare Reacție Arias-Stella
Leziunile scuamoase intraepiteliale	Același model lezional ca și în statusul nongravidic
Infecție cu HPV*	Citoliza (↑↑↑) Nuclei bazali lipsiți de citoplasmă Iregularități nucleare Celule naviculare Indice eozinofilic diminuat
* infecția cu HPV în sarcină poate induce erori diagnostice	
Acest tabel integrează date din: Weismiller DG. Colposcopy in Pregnancy. In: Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopy - Principles and Practice. An integrated Textbook and Atlas, Second edition, Saunders Elsevier, 2008: 411-436. Ferris DG, Cox TJ, Mayeaux EJ Jr. Colposcopy and Pregnancy. In: Mayeaux EJ, Cox TJ. Modern Colposcopy Textbook & Atlas, Third Edition, Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2012:343-375.	

Tabelul 3 Histologia cervicală în sarcină

Modificări histologice de rutină în sarcină	Edem stromal Decidualizare Vascularizație crescută Creșterea structurilor glandulare asociate cu răspuns inflamator acut Epiteliul columnar endocervical răspunde la valul estrogenic prin proliferare și pliere sub formă de proiecții polipoide
---	---

Tabelul 4 Aspecte colposcopice particulare în sarcină

Modificări colposcopice de rutină în sarcină	Proeminența accentuată a modelului vascular Diminuarea proeminențelor epiteliului aceto-alb prin perfuzia cervicală crescută Metaplazia imatură dificil de diferențiat de leziunile intraepiteliale cu grad scăzut Decidualizare Punctație fină și mozaic în interiorul metaplaziei
--	---

Multe dintre aspectele colposcopice identificate în sarcină apar secundar modificărilor fiziologice induse de starea de gestație (tabelul 4).

Metaplazia imatură este dificil de diferențiat de leziunile intraepiteliale cu grad scăzut. Suprafețele aceto-albe, reprezentate de epiteliul metaplazic imatur, sunt chiar mai evidente, pe măsură ce sarcina progresează.

Eversiunea epiteliului columnar endocervical are loc după primul trimestru de sarcină și pare a fi mai frecventă cu ocazia primei sarcini^(1,34-38).

Managementul infecției cu HPV în sarcină

În general, leziunile CIN 1 apar similar în sarcină și în afara stării de gestație. Leziunile cu grad redus observate pe durata sarcinii pot avea aspect condilomatos exofitic

sau papular, sau pot fi leziuni aceto-albe maculare cu margini neregulate^(2,39-42).

Majoritatea studiilor și Societatea Americană pentru Colposcopie și Patologie Cervicală (The American Society for Colposcopy and Cervical Pathology - ASCCP) recomandă abordarea conservatoare a gravidelor cu patologie cervicală^(1,2,43-48) (tabelul 5).

Concluzii

În mod optim, evaluarea colposcopică și genotiparea HPV trebuie efectuate la 8-12 săptămâni post-partum, când majoritatea reacțiilor inflamatorii și a proceselor reparatorii locale s-au constituit. Recomandarea de consens este colposcopia inițială la momentul unui test anormal și, dacă invazia este exclusă (prin evaluarea colposcopică



Figura 1. A, B. HPV subclinic - sarcină la 10-11 SG. Reacție aceto-albă difuză reprezentând proiecții micropapilare de suprafață. C, D. HPV subclinic - sarcină la 14-15 SG. Reacție aceto-albă difuză reprezentând proiecții micropapilare de suprafață și metaplazie scuamoasă activă

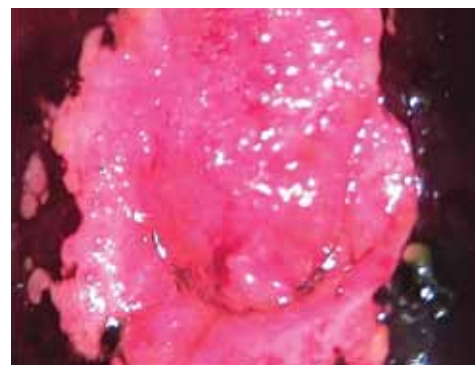
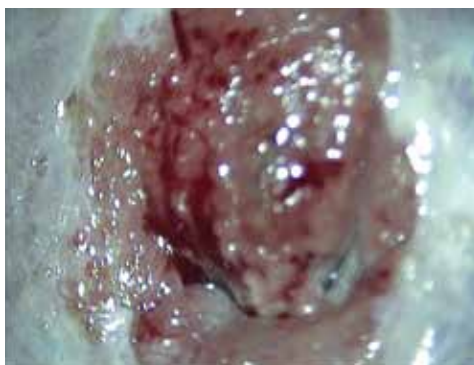


Figura 2. Infecție cu HPV și sarcină la 16 SG - epiteliu aceto-alb, mozaic fin, punctație, zone iod-negative. CIN 1 (difícil de diferențiat de metaplazia imatură)

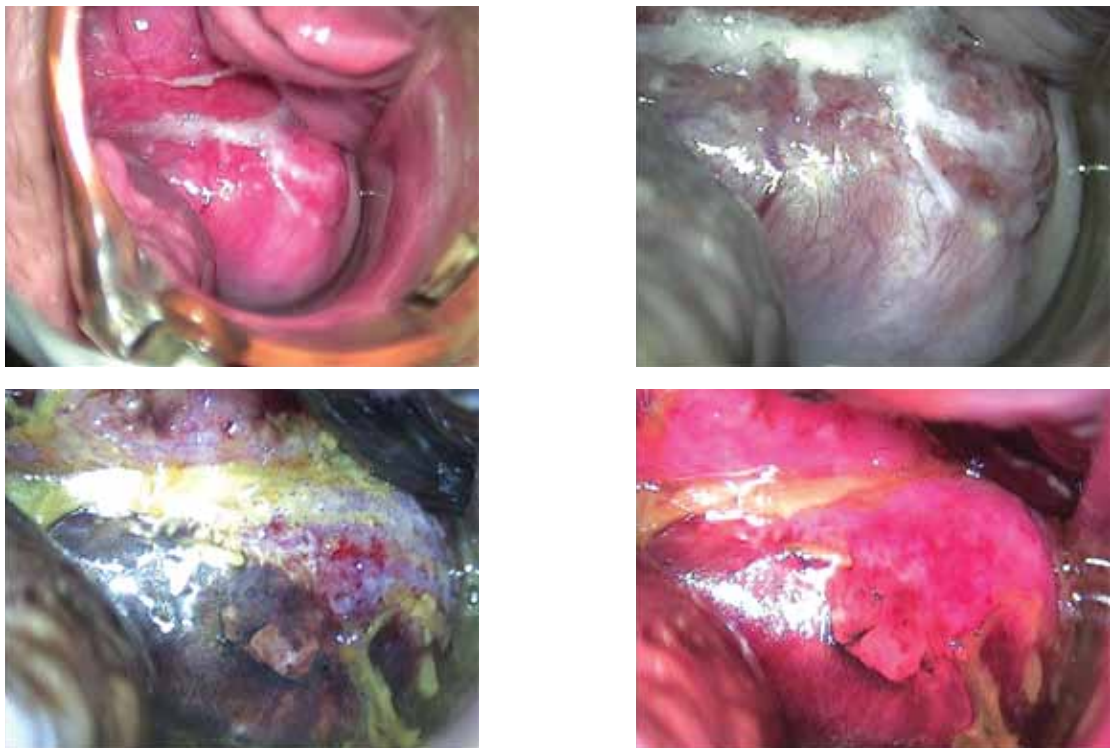


Figura 3. Infecție cu HPV și sarcină la 24 SG - proliferarea epitelului columnar și producție de mucus. Leziune HSIL, epitelu aceto-alb dens, mozaic grosolan, leucoplazie, punctație (CIN 2)

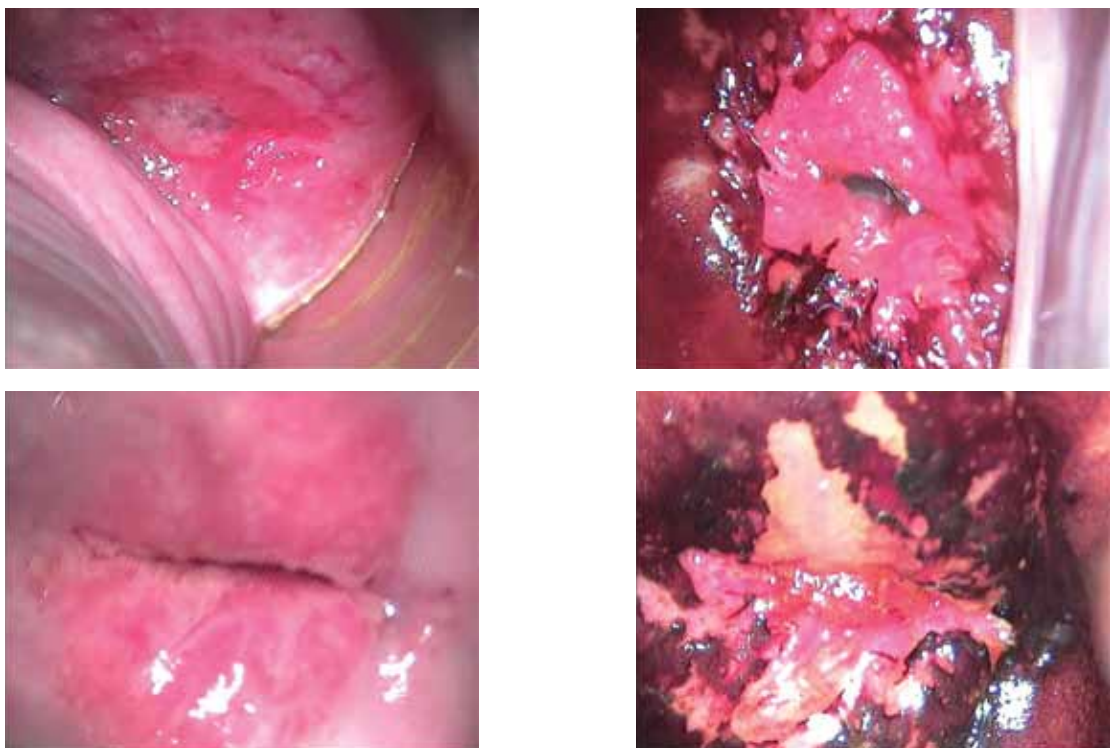


Figura 4. Infecție cu HPV și sarcină la 27 SG - polimorfismul lezional CIN 3. Epitelu aceto-alb dens, opac, punctație, metaplazie imatură, mozaic, lipsa vascularizației, zone iod negative neregulate

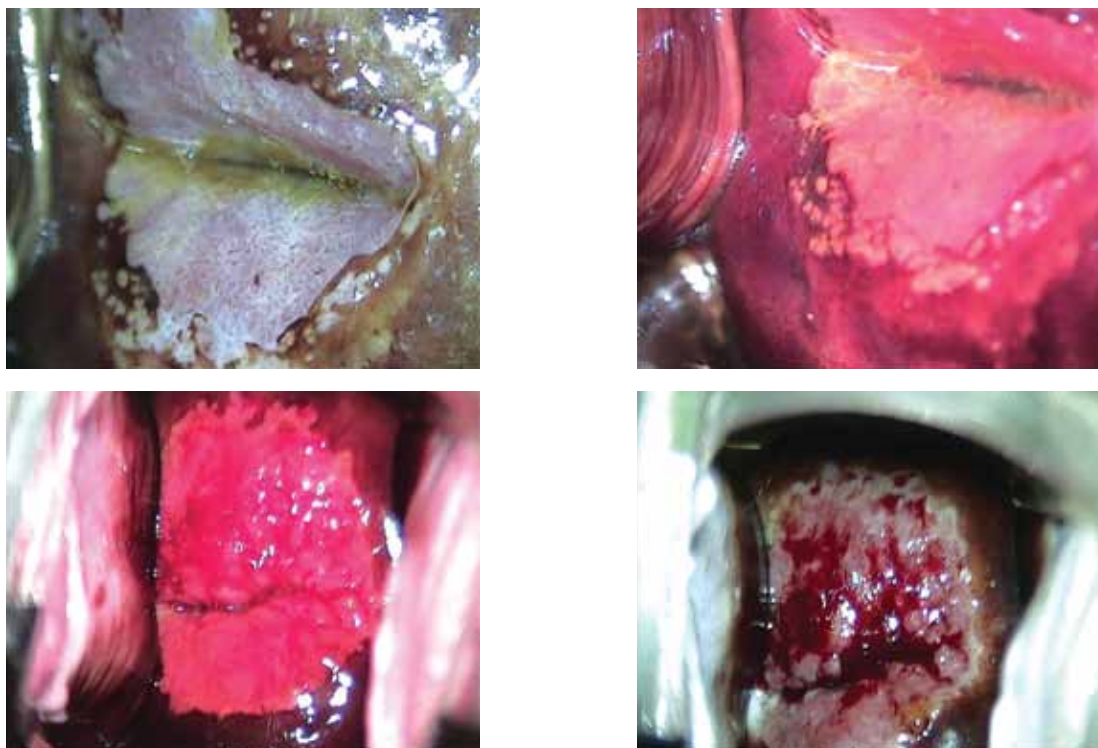


Figura 5. Infecție cu HPV și sarcină 19 săptămâni - polimorfism lezional, CIN 3. Epiteliu aceto-alb dens, opac, punctație, metaplazie imatură, mozaic, lipsa vascularizației, zone iod negative neregulate

Tabelul 5 Managementul gravidelor cu LSIL/ HSIL^(1,2,44)

Gravida - LSIL^(1,2,44)	Colposcopie → Fără CIN 2, 3	Evaluare post-partum
	Colposcopie → CIN 2, 3	Management individualizat (ASCCP) ⁽⁴⁴⁾
	sau	Amânarea colposcopiei (cel puțin până la 6 săptămâni post-partum)
Gravida - HSIL^(1,2,44) ↓ Chiuretajul endocervical este contraindicat	Colposcopie (examinator experimentat) → CIN 2, 3 sau cancer	Biopsie
	Colposcopie (examinator experimentat) → Alte leziuni	Biopsie (permisă)
	Colposcopie (examinator experimentat) → Fără diagnostic CIN 2, 3	Reevaluarea citologică și colposcopică este recomandată nu mai devreme de 6 săptămâni post-partum
	Excizia diagnostică este contraindicată, cu excepția cazurilor în care cancerul invaziv este suspectat pe baza citologiei, colposcopiei sau biopsiei cervicale	
Gravida - CIN 2, 3^(1,2,44)	În absența bolii invazive sau când sarcina nu este avansată, reexaminarea citologică și colposcopică este recomandată la gravidele cu diagnostic histologic CIN 2, 3 la intervale de minimum 12 săptămâni	
	Repetarea biopsiei se recomandă numai dacă aspectul leziunii se modifică semnificativ sau citologia sugerează cancer invaziv	
	Amânarea colposcopiei (cel puțin până la 6 săptămâni post-partum) este posibilă	
	Dacă invazia este suspectată, poate fi recomandată intervenția excizională și diagnostică	
	În absența cancerului invaziv nu se recomandă tratament curativ	
<i>Acest tabel reprezintă un sinopsis al managementului infecției cu HPV în sarcină și sumarizează date privind algoritmul propus de American Society for Colposcopy and Cervical Pathology - ASCCP</i>		

și/sau prin biopsie țintită în anumite situații, dacă este cazul), apoi reevaluare colposcopică după naștere. În cazul în care în acest moment evaluarea este sugestivă pentru persistența sau progresia bolii preinvazive, atunci tratamentul adecvat poate fi instituit. CIN ca entitate nu crește riscul pierderii sarcinii, însă complicațiile sau manevrele diagnostice pot contribui la creșterea riscului de avort sau naștere prematură. Orientările și ghidurile actuale recomandă o abordare conservatoare la pacientele

gravide. Riscurile de boală malignă în timpul sarcinii sunt mici și există probabilitatea ca CIN să regreseze în timpul perioadei antenatale. Infecția cu HPV diminuează potențialul de regresie al leziunii. Colposcopia trebuie să fie practică în corelație cu circumstanțele clinice și, în cazul în care există incertitudine, biopsia direcționată prezintă un risc minim pentru mamă sau făt. Cu excepția bolii invazive, tratamentul trebuie amânat post-partum. ■

Bibliografie

- Weismiller DG. Colposcopy in Pregnancy. In: Apgar BS, Brotzman GL, Spitzer M. Colposcopy - Principles and Practice. An integrated Textbook and Atlas, Second edition, Saunders Elsevier, 2008: 411-436.
- Ferris DG, Cox TJ, Mayeaux EJ Jr. Colposcopy and Pregnancy. In: Mayeaux EJ, Cox TJ. Modern Colposcopy Textbook & Atlas, Third Edition, Wolters Kluwer Health, Lippincott Williams & Wilkins, 2012:343-375.
- Berceanu C, Cirstoiu MM, Brătilă E, Berceanu S, Simionescu C, Vlădăreanu S. The prophylaxis, diagnosis and management of the polymorphic lesion profile of genital HPV infection in teenage girls. *Revista Ginecologia* 2015, 3(10), 38-44.
- Bano F, Kolhe S, Zamlera D, Jolaoso A, Folyan O, Page L, et al. Cervical screening in under 25s: a high-risk young population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008, 139:86-9.
- Berceanu C. Sarcina multiplă, Editura Medicală Universitară Craiova, 2015.
- Comandău DE, Brătilă E, Virgolici B, Virgolici E, Gagniuc H, Berceanu C, Mehedințu C, Constantinescu M, Miricescu D, Lixandru D, Mohora M. Multiple organ dysfunctions in offspring of obese mothers - experimental study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 29, (S1), 1-317.
- Aydin Y, Atis A, Tutuman T, Goker N. Prevalence of human papilloma virus infection in pregnant Turkish women compared with non-pregnant women. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(1):72-4.
- Lowy DR, Schiller JT. Prophylactic human papillomavirus vaccines. *J Clin Invest.* 2006;116:1167-73.
- Brătilă E, Vlădăreanu S, Berceanu C, Cirstoiu M, Mehedințu C, Comandău D, Mitran M. The role of pregnancy and childbirth on pelvic static disorders. *Revista Ginecologia* 2015, 3(10), 28-33.
- Bosch FX, de Sanjosé S. The epidemiology of human papillomavirus infection and cervical cancer. *Dis Markers.* 2007;23:213-27.
- Berceanu C, Brătilă E. Patologia tumorală a tractului genital inferior. În: Cirstoiu MM. *Tratat de ginecologie pediatrică*, Editura Universitară "Carol Davila" București, 2015, 329-348.
- Brown D, Berran P, Kaplan KJ, Winter WE 3rd, Zahn CM. Special situations: abnormal cervical cytology during pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2005, 48(1), 178-85.
- Siddiqui G, Kurzel RB, Lampléy EC, Kang HS, Blankstein J. Cervical dysplasia in pregnancy: progression versus regression post-partum. *Int J Fertil Womens Med.* 2001, 46(5), 278-80.
- Van Calsteren K, Vergote I, Amant F. Cervical neoplasia during pregnancy: diagnosis, management and prognosis. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2005, 19(4), 611-30.
- Berceanu C, Berceanu S. Depistarea sistematică. În: Ghelase M.S., Ghelase F. *Bioetica*, Editura Universitară Medicală Craiova, 2016, 134-137.
- Pavlidis NA. Coexistence of pregnancy and malignancy. *Oncologist.* 2002, 7(4), 279-87.
- Snijders PJ, Steenbergen RD, Heideman DA, Meijer CJ. HPV-mediated cervical carcinogenesis: concepts and clinical implications. *J Pathol.* 2006, 208, 152-64.
- Cirstoiu M, Munteanu O, Bohlilțea R, Brătilă E, Mehedințu C, Berceanu C, Albu R. Prevention of HPV infection in the current teenage sexuality. *Rx Journal.* 6(3), 21-21.
- Slatter TL, Hung NG, Clow WM, Royds JA, Devenish CJ, Hung NA. A clinicopathological study of episomal papillomavirus infection of the human placenta and pregnancy complications. *Mod Pathol.* 2015, 28(10), 1369-82.
- Berceanu S, Berceanu C. *Medicina Prenatală*. În: Ghelase M.S., Ghelase F. *Bioetica*, Editura Universitară Medicală Craiova, 2016, 116-133.
- Palmer J. The impact of HPV triage and test of cure and primary HPV screening on a colposcopy service in England. *Cytotechnology.* 2015, 26(2), 79-82.
- Hunter MI, Monk BJ, Tewari KS. Cervical neoplasia in pregnancy. Part 1: screening and management of preinvasive disease. *Am J Obstet Gynecol.* 2008, 199(1), 3-9.
- Ciorțea R, Berceanu C, Măluțan AM, Mocan R, Iuhac C, Bucuri CE, Rada MP, Mișu D. Intraepitheatonal Fat through GRP78: A Risk Factor for Endometrial Cancer. *Anal Cell Pathol (Amst).* 2016;2016:3496538.
- Fader AN, Alward EK, Niederhauser A, Chirico C, Lesnock JL, Zwiesler DJ, Guido RS, Lofgren DJ, Gold MA, Moore KN. Cervical dysplasia in pregnancy: a multi-institutional evaluation. *Am J Obstet Gynecol.* 2010, 203(2), 113.e1-6.
- Pătrașcu A, Berceanu S, Popescu CF, Gheorman V, Berceanu C. Clinical and histopathological correlations of the modifications of fetal membranes in amniocorion infection. *Rom J Morphol Embryol.* 2009, 50(1), 67-72.
- Woodrow N, Permezel M, Butterfield L, Rome R, Tan J, Gunn M. Abnormal cervical cytology in pregnancy: experience of 811 cases. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1998, 38(2), 161-5.
- Siddiqi TS, Twigg JP, Hammond RH. Assessing the accuracy of colposcopy at predicting the outcome of abnormal cytology in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006, 124(1), 93-7.
- Bertini-Oliveira AM, Keppler MM, Luisi A, Tarico S, Delascio Lopes VL, Delascio D, Camano L. Comparative evaluation of abnormal cytology, colposcopy and histopathology in preclinical cervical malignancy during pregnancy. *Acta Cytol.* 1982, 26(5), 636-44.
- Yamasaki K, Miura K, Shimada T, Miura S, Abe S, Murakami M, Sameshima T, Fujishita A, Koteru K, Kinoshita A, Yoshiura K, Masuzaki H. Epidemiology of human papillomavirus genotypes in pregnant Japanese women. *J Hum Genet.* 2011, 56(4), 313-5.
- Nobbenhuis MA, Helmerhorst TJ, van den Brule AJ, Rozendaal L, Bezemer PD, Voorhorst FJ, Meijer CJ. High-risk human papillomavirus clearance in pregnant women: trends for lower clearance during pregnancy with a catch-up postpartum. *Br J Cancer.* 2002, 87(1), 75-80.
- Campion MJ, Sedlacek TV. Colposcopy in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1993, 20(1), 153-63.
- Hecking T, Abramian A, Domröse C, Engeln T, Thiesler T, Leutner C, Gembruch U, Keyver-Paik MD, Kuhn W, Kübler K. Individual management of cervical cancer in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2016, 293(5), 931-9.
- Cirstoiu MM, Brătilă E, Berceanu C, Munteanu O. Colposcopy - a mandatory procedure for the diagnosis of premalignant cervical lesions. *Proceedings of 49th Annual Scientific Meeting of The European Society for Clinical Investigation*, 2015, 127-132.
- Henes M, Neis F, Rall K, Iftner T, Staebler A, Fehm T, Rothmund R. Abnormal cytology during pregnancy - a retrospective analysis of patients in a dysplasia clinic. *Anticancer Res.* 2013, 33(2), 711-5.
- Pretorius RG, Belinson JL. Colposcopy. *Minerva Ginecol.* 2012, 64(2), 173-80.
- Georgescu Brăila M, Grigorescu CC, Berceanu S, Enache D, Berceanu C. Colul lezional. Reevaluare citologică, endoscopică și histopatologică pe 106 cazuri. *Medica.* 2002, 3(12), 14-21.
- Davey DD, Cox JT, Austin RM, Birdsong G, Colgan TJ, Howell LP, Husain M, Darragh TM. Cervical cytology specimen adequacy: patient management guidelines and optimizing specimen collection. *J Low Genit Tract Dis.* 2008, 12(2), 71-81.
- Frega A, Scirpa P, Corosu R, Verrico M, Scarciglia ML, Primieri MR, Palazzo A, Iacovelli R, Moscarini M. Clinical management and follow-up of squamous intraepithelial cervical lesions during pregnancy and postpartum. *Anticancer Res.* 2007, 27(4C), 2743-6.
- Owens GL, Kitchener HC. Premalignant disease in the genital tract in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2016, 33, 33-43.
- Berceanu C, Albu SE, Boț M, Ghelase MȘ. Current principles and practice of ethics and law in perinatal medicine. *Curr Health Sci J.* 2014, 40(3), 162-9.
- Kärberg C, Rådberg T, Holmberg E, Norström A. Support for down-staging of pregnancy-associated cervical cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015, 94(6), 654-9.
- Giannella L. The clinical problem of colposcopy is represented by false-negatives. *Arch Gynecol Obstet.* 2015, 291(4), 711-2.
- <http://www.asccp.org>
- <http://www.asccp.org/asccp-guidelines>
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical cancer screening tests. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 197(4), 346-55.
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 American Society for Colposcopy and Cervical Pathology-sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia or adenocarcinoma in situ. *J Low Genit Tract Dis.* 2007, 11(4), 223-39.
- Wright TC Jr, Cox JT, Massad LS, Carlson J, Twigg LB, Wilkinson EJ; 2001 ASCCP-sponsored Consensus Workshop. 2001 Consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. *J Low Genit Tract Dis.* 2003, 7(3), 154-67.
- Wright TC Jr, Massad LS, Dunton CJ, Spitzer M, Wilkinson EJ, Solomon D; 2006 ASCCP-Sponsored Consensus Conference. 2006 consensus guidelines for the management of women with abnormal cervical screening tests. *J Low Genit Tract Dis.* 2007, 11(4), 201-22.