

Artículo de revisión

Citología cervicouterina convencional como estrategia de tamizaje de cáncer de cuello uterino

*Julio Alexander Díaz Pérez**

*Mario Alexander Melo Uribe**

*Ernesto García Ayala***

*Luis Carlos Orozco****

RESUMEN

Introducción: La citología cervico uterina convencional es universalmente aceptada en el tamizaje del cáncer de cuello uterino, su implementación ha traído una importante reducción en el número de muertes, pero su calidad es discutida. **Objetivo:** Realizar una revisión sistemática sobre el rendimiento de esta prueba en el tamizaje. **Materiales y Métodos:** Se realizó una búsqueda de la literatura publicada en las bases de datos MEDLINE, Scielo, BIREME, Latindex y EMBASE. Se encontraron 1388 citaciones de las cuales se seleccionaron los estudios originales que evaluaban el rendimiento de la citología cervico uterina convencional. **Resultados:** En los 41 artículos seleccionados se encontraron valores de sensibilidad del 9,8 al 99% y de especificidad del 24 al 99 %. **Conclusiones:** La implementación de la citología cervico uterina convencional en el tamizaje masivo de la población en riesgo, ha ayudado a descender la morbimortalidad por cáncer. A pesar de lo anterior, tiene gran variabilidad en sus resultados y los consolidados de la especificidad y sensibilidad no ofrecen cifras aceptables de rendimiento. Es recomendable redefinir los criterios en su implementación, así como buscar nuevas tecnologías. *MÉDICAS UIS 2006;19(3):169-73.*

PALABRAS CLAVE: Citología. Cáncer de cuello uterino. Rendimiento. Revisión sistemática.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de cuello uterino es un problema de salud reproductiva importante y una enfermedad prevenible de significancia preocupante en salud pública¹. De acuerdo a los estudios realizados por la agencia internacional para la investigación del cáncer, se estima que para 2003 existían 5 000 000 de casos nuevos de cáncer en mujeres, de los cuales 500 000 eran de cuello uterino; esta patología ocupa el segundo lugar entre los tumores malignos de la población femenina²; el 80% de estas neoplasias ocurren en países en vía de desarrollo³. En Colombia, el cáncer es la principal causa de mortalidad después de las lesiones producidas por el trauma,

violencia y enfermedades cardiovasculares⁴; también es responsable de la pérdida de muchos años de vida saludable, con una incidencia de 34,41/100 000 mujeres por año⁵, siendo esta una de las más altas del mundo; en algunos países de América Latina constituye la primera causa de morbimortalidad en la población femenina⁶. En ninguna variedad de cáncer se comprueban mejor los notables efectos de la prevención, el diagnóstico precoz y del tratamiento radical sobre la tasa de mortalidad como en el cáncer de cuello uterino⁷. Hace 50 años, el carcinoma cervical era la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres de todo el mundo, pero en la actualidad esa tasa ha disminuido considerablemente^{2,7}. Mientras en países desarrollados la incidencia y la mortalidad debidas a cáncer de cuello uterino decrecieron de manera significativa en el siglo pasado, en los países pobres o en vía de desarrollo no se ha observado este descenso, en particular los países de América Latina se han caracterizado por notificar las mayores tasas de incidencia⁸⁻¹². Se estima que en esta región, una de cada 1000 mujeres de 35 a 55 años padece cáncer de cuello uterino, enfermedad que es precedida durante meses o años de una lesión premaligna *in situ*^{13,14}; de las mujeres que presentan este tipo de cáncer, un porcentaje significativo se ha practicado citología cervicouterina

*MD. Grupo de Investigación en Patología Estructural, Funcional y Clínica. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga.

**MD Patólogo. Director del Grupo de Investigación en Patología Estructural, Funcional y Clínica. Profesor Titular. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga.

***MD Epidemiólogo. Grupo de Investigación en Patología Estructural, Funcional y Clínica. Profesor Asociado. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga.

Correspondencia: Dr Díaz. Departamento de Patología. Universidad Industrial de Santander. Cr 32 N° 29-31, Bucaramanga, Colombia. e-mail: pat_uis@yahoo.com

Artículo recibido el 18 de mayo de 2006 y aceptado para publicación el 30 de agosto de 2006.

en el último año, con resultados negativos para enfermedad neoplásica⁶⁹. Teniendo en cuenta la dinámica poblacional de los últimos años y sumado a ello que esta patología es más frecuente en la población de mayor edad, tendremos si no se toman medidas pertinentes, cifras no vistas de esta enfermedad.

La citología nació como un procedimiento diagnóstico de la patología neoplásica del cuello uterino con los estudios sistematizados de Papanicolaou y Traut en 1941, con el artículo titulado “*The diagnosis value of vaginal smears in carcinoma of the uterus*”¹⁵; en él se ve la aplicación y la utilidad de este método en el diagnóstico de cáncer del cuello uterino, posteriormente su difusión fue enorme. Con el objeto de poder comunicar los hallazgos se idearon diversas clasificaciones, la primera de las cuales fue la de Papanicolaou¹⁶ que durante mucho tiempo fue utilizada, sin embargo, no se correlacionaba estrechamente con los cambios celulares por lo cual su rendimiento era menor. Así surgió la necesidad de contar con otra nomenclatura que ofreciera la capacidad de aumentar su rendimiento, por lo cual la Organización Mundial de la Salud recomendó una clasificación en la que aparecía el término de displasia y su graduación, que pudiera ser reproducible morfológicamente. Posteriormente, en 1973 y como resultado de una gran cantidad de estudios enfocados a la biología y al comportamiento de las lesiones precursoras del carcinoma invasor, se concluyó que las lesiones preinvasoras en el cuello uterino, llamadas displasias y el carcinoma *in situ* eran verdaderas neoplasias, surgiendo así el término de neoplasia intraepitelial cervical con una etiología, biología e historia natural comunes¹⁷. Sin embargo, su calidad continuaba con deficiencias, por lo que se propuso una nueva nomenclatura, originada en el Instituto Nacional del Cáncer de Bethesda, Maryland, en 1988 la cual es un sistema para evaluar y diagnosticar un estudio citológico ginecológico¹⁸; desde entonces se han hecho varias

reuniones durante las cuales se han perfeccionado los criterios para identificar las lesiones y así emitir un diagnóstico reproducible en un nivel local, nacional e internacional; sin embargo, los problemas continúan debido a que un gran porcentaje de mujeres no se realiza la prueba con regularidad y las mujeres que se realizan esta prueba presentan un gran porcentaje de falsos negativos¹⁹(Tabla 1).

Por todo lo anterior se realizó una revisión sistemática de la literatura sobre el rendimiento de la citología de cuello uterino convencional en el diagnóstico de cáncer de cuello uterino, considerando los parámetros diagnósticos propuestos por el sistema Bethesda.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión de la literatura siguiendo la estrategia *Cochrane Systematic Reviews*²⁰, realizando una búsqueda en las siguientes bases de datos de la literatura médica: en MEDLINE desde 1960 a través de PUBMED, Scielo desde 1990, BIREME desde 1967, Latindex desde 1997, EMBASE desde 1966, hasta agosto de 2005. Fueron seleccionados únicamente los artículos publicados en inglés, español y portugués, realizados en humanos, con resúmenes, que evaluaban la citología como prueba diagnóstica. La estrategia empleada en la búsqueda en las distintas bases de datos es listada en la tabla 2. Además se buscó en forma individual literatura relevante listada en las referencias bibliográficas de los artículos encontrados.

Se encontraron 1388 citaciones, de las cuales se seleccionaron los estudios originales que evaluaban el rendimiento de la citología en el diagnóstico de cáncer de cuello uterino, excluyendo 1347 artículos.

Se seleccionaron 41 artículos originales, independientes, que valoraban la citología como prueba de cribado en la detección de cáncer. Ésta información fue valorada por dos revisores en forma paralela, según *Cochrane*

Tabla 1. Sistemas de clasificación de lesiones del cuello uterino.

Año	Sistema de Clasificación	Clasificación citológica								
		I	II	III		IV			V	
1950	Papanicolaou									
1960	Reagan (OMS)	Normal	Atipia		Displasia Leve	Displasia moderada	Displasia severa		Cáncer in situ	Cáncer invasivo
1970	Richard				Condiloma	NIC*				
					I	II	III			
1980	Bethesda		Infección Reactivo	ASCUS†	Lesiones intraepiteliales escamosas					
				Bajo grado		Alto grado				

*NIC: Neoplasia Intraepitelial Cervical

†ASCUS: del inglés, *Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance*

Tabla 2. Estrategia de búsqueda (palabras): Se presenta de forma tabulada los descriptores usados en Pubmed del MedLine, en las demás bases de datos se realizó de forma análoga.

Paso	Palabra de búsqueda	Nº de artículos listados
1	Pap	6120
2	Test	315054
3	Cytology	782748
4	Cervical	58158
5	# 1 AND # 2	1148
6	# 3 AND # 4	20508
7	Sensibility	2339
8	Specificity	233925
9	# 7 AND # 8	675
10	Evaluation	493005
11	Studies	1172641
12	# 10 AND # 11	203940
13	# 5 AND # 9	0
14	# 5 AND # 12	109
15	# 6 AND # 9	8
16	# 6 AND # 12	1317
17	#13OR#14 OR #15OR#16	1388

*Systematic Reviews*²⁰, se utilizó un sistema de valoración ya reconocido, el cual fue formulado por *Irwig L et al*²¹ para su uso en ese tipo de análisis sistemáticos.

RESULTADOS

Se encontraron 41 estudios que valoraban el rendimiento de la citología convencional en el diagnóstico de cáncer de cuello uterino, cuyos resultados son mostrados en la tabla 3.

DISCUSIÓN

La prevención y el diagnóstico precoz constituyen las únicas maneras de reducir tanto la morbilidad como la mortalidad del cáncer^{1,22}. Desde hace años se ha impuesto el método clasificatorio por *triage*, como una forma acertada en la detección precoz del cáncer. En este método se basa el protocolo de diagnóstico de patología cervicouterina utilizado mundialmente²³, como en nuestro país²⁴, el cual está constituido por un examen citológico inicial, que tiene poca sensibilidad y alta especificidad para la detección de cáncer; luego se emplean métodos más especializados como es el caso de la colposcopia y el estudio histopatológico de la biopsia²⁵⁻⁹. Sin embargo, la citología no ofrece parámetros idóneos de sensibilidad, por lo cual se ideó el esquema 1:1:3:3 de citologías en serie para mejorar este parámetro, aumentando así los costos en su implementación, además, si se tiene en cuenta que cada paso para el anterior esquema se realiza cada año, se pierde un tiempo valioso para hacer un diagnóstico precoz en el cáncer de cuello uterino.

Aunque la efectividad comprobada de la citología cervicouterina en la reducción de la mortalidad por esta patología a través del diagnóstico precoz de lesiones

preneoplásicas y cáncer no se pone en duda, su eficacia es discutible.

Hasta la fecha han sido publicados dos metaanálisis sobre la evaluación del rendimiento de la citología en la identificación de patología oncológica del cuello uterino realizados por *Fahay, et al*³⁰ y por *Nanda K, et al*³¹ en donde los autores expresan la falta de rendimiento de esta prueba en el tamizaje, así como la poca atención a la metodología empleada en el diseño de la mayoría de los estudios de evaluación publicados, según estos análisis la sensibilidad y especificidad de esta prueba se encuentra

Tabla 3. Evaluaciones del rendimiento de la citología en el tamizaje de carcinoma invasor.

Estudio y referencia	Año	Enfermos	No. enfermos	S*	1-E†
Alloub et al. (33)	1989	31	87	0,266	0,040
Alons-van and Boon (34)	1981	74	17	0,420	0,194
Anderson et al. (35)	1997	191	37	0,367	0,329
Baldauf et al (36)	1995	62	1281	0,560	0,020
Bigrigg et al. (37)	1990	707	274	0,802	0,427
Bolger and Lewis (38)	1988	36	55	0,689	0,670
Bondan tuon et al (39)	2000	49	31	0,410	0,230
Chomet (40)	1987	60	83	0,746	0,423
Coste et al (41)	2003	20	2554	0,510	0,010
Davison and Marty (42)	1994	30	166	0,530	0,001
Engineer and Misra (43)	1984	81	393	0,872	0,222
Frisch et al (44)	1989	5	23	0,417	0,104
Garcia el al (45)	2004	11	1980	0,12	97
Garutti et al (46)	1994	72	128	0,420	0,140
Guerra et al (47)	1998	55	3603	0,880	0,001
Giles et al (48)	1988	8	191	0,611	0,049
Gunderson et al (49)	1974	20	33	0,214	0,074
Haddad et al (50)	1992	99	22	0,875	0,587
Hellberg et al (51)	1990	80	18	0,191	0,184
Hockstad (52)	1992	7	63	0,310	0,040
Kashimura et al (53)	1991	8	1	0,389	0,250
Kesic et al (54)	1993	19	376	0,530	0,070
Mannino (55)	1998	60	2989	0,990	0,070
Mann et al (56)	1993	6	237	0,640	0,030
Morrison et al (57)	1992	33	94	0,691	0,532
Nyirjesy et al (58)	1998	107	26	0,606	0,500
Loiudice et al (59)	1998	25	3275	0,750	0,070
Londhe et al (60)	1997	23	349	0,230	0,050
Okagaki and Zelterman (61)	1991	1533	2012	0,828	0,461
Parker (62)	1986	174	267	0,883	0,114
Ramirez et al (63)	1990	10	8	0,682	0,500
Reid et al (64)	1974	23	65	0,521	0,083
Schauberger et al (65)	1991	19	38	0,425	0,115
Soost et al (66)	1983	1659	427	0,726	0,46
Soutter et al (67)	1994	57	47	0,098	0,427
Staffl (68)	1974	6	20	0,500	0,262
Szarewski (69)	1993	95	20	0,141	0,167
Tait et al (70)	1988	51	76	0,740	0,188
Tawa et al (71)	1988	81	316	0,177	0,080
University of Zimbabwe (72)	1999	201	1891	0,440	0,090
Upadhyay et al (73)	1984	240	68	0,990	0,761

*S: Sensibilidad
†: 1-E: Especificidad

entre los rangos de 20 a 35% y de 90 a 95% respectivamente. El rendimiento de la citología en el tamizaje de cáncer de cuello uterino ha sido evaluada en diversos lugares del mundo mostrando una gran variación en los resultados con sensibilidad del 9,8⁵¹ al 99%⁵² y especificidad del 24⁵³ al 99%⁵⁴, tal vez debido a diferentes formas de evaluación, algunas de las cuales emplean tipos de muestreo no recomendados en la validación de pruebas diagnósticas²⁷, es por esto, que existe controversia entre los resultados²⁸ y las evaluaciones^{30,31} (Tabla 3).

CONCLUSIONES

Por lo anterior, se concluye que la implementación de la citología cervicouterina en el tamizaje masivo de la población en riesgo ha ayudado a descender en forma drástica la morbimortalidad por cáncer. Sin embargo, no ofrece cifras aceptables de rendimiento diagnóstico. Es recomendable redefinir los criterios en su implementación, así como buscar nuevas tecnologías para un diagnóstico más certero.

SUMMARY

Conventional cervicouterine cytology as a strategy of screening for cervical cancer

Introduction. The conventional cytology universally accepted in the screening of the cervical uterine cancer, its implementation has brought an important reduction in the number of deaths by cancer, but its performance is discussed. **Objective:** The aim is to perform a systematic revision that evaluate the performance of this test in the diagnose of cervical cancer. **Materials and methods** A search of published literature was made in the data bases MEDLINE, Scielo, BIREME, Latindex and EMBASE, in the languages english, spanish and portuguese. There were found 1388 citations from which the original studies were selected that evaluated the yield of the cytology to diagnose cancer. **Results:** The obtained data was valued by two reviewers in parallel, selected 41 original, independent articles, that evaluated the cytology like a diagnostic test of cancer. There were from values of sensitivity of the 9,8 to the 99 percent and of specificity of the 24 to the 99 percent for the screening of cancer. **Conclusions:** The implementation of the conventional cytology, in the massive screening of the population in risk, has helped to decrease in a drastic form morbi-mortality by cancer. In spite of the previous thing it has great variability in its results and consolidated of the specificity and sensitivity they do not offer acceptable performance if it is used as it proves diagnoses only. Is recommendable to redefine the criteria in its implementation, as well as looking for new technologies for diagnose and evaluation. MÉDICAS UIS 2006;19(3):169-73.

KEY WORDS: Cytology. Uterine Cervical cancer. Performance. Systematic revision.

BIBLIOGRAFÍA

- Landis SH, Murray T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1998. *Ca-A Cancer Journal for Clinicians* 1998;48(1):6-29.
- IARC International Agency For Research On Cancer. Cancer of the cervix. [en línea] BIENNIAL REPORT 2002-2003 [Junio de 2004]. Disponible en URL <http://www.iarc.fr>
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, et al. Cancer incidence in five continents. International Agency for Research on Cancer, Scientific Publications number 143. Lyon: IARC, 1997
- Departamento administrativo nacional de estadística DANE. Estadísticas vitales 2003. {septiembre de 2004} Disponible en URL: http://www.dane.gov.co/inf_est/vitales.htm
- Lucumí Cuesta DI, Gómez Gutiérrez LF. Accesibilidad a los servicios de salud en la práctica de citología reciente de cuello uterino en una zona urbana de Colombia. *Rev Esp Salud Pública* 2004;78:367-77
- Arossi S, Sankaranarayanan R, Parkin DM. Incidence and mortality of cervical cancer in Latin America. *Salud pública de México* 2003;45(3):306-14.
- Johannesson G, Geirsson G, Day N: The effect of mass screening in Iceland, 1965-1974, on the incidence and mortality of cervical carcinoma. *International Journal of Cancer* 1978;21(4):418-25.
- Abreu E. Recent data on cervical cancer, Instituto Nacional do Cancer do Brasil, Pro-Co 036/97, Rio de Janeiro, Mar;1997.
- Pinillos L. Instituto Nacional de Enfermedades Neoplasicas: past and present. *Semin Surg Oncol* 1990;6(4):203-6.
- Azevedo G, Mendonca S. Cancer in the female population in Brazil *Rev Saude Publica* 1993;27(1):68-75.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Viladiu P, Tormo J, Moreo P, et al. Human papilloma virus in the etiology of cervicouterine cancer. *Bol Oficina Sanit Panam.* 1993;115(4):301-9
- Hurtig AK, San Sebastian M. Gynecologic and breast malignancies in the Amazon basin of Ecuador, 1985-1998. *Int J Gynaecol Obstet* 2002;76(2):199-201.
- Ho GY, Bierman R, Beardsley L, Chang CJ, Burk RD. Natural history of cervicovaginal papillomavirus infection in young women. *New Engl J Med* 1998;423-8
- Salmerón CJ, Lazcano PEC, Hernández AM. Programa de Detección Oportuna de Cáncer en instituciones de seguridad social. *Una alternativa organizacional.* *Rev Inst Nal Cancerol* 1996;42(3):159-65.
- Papanicolaou. The diagnosis value of vaginal smears in carcinoma of the uterus *Journal of Obstetrics and Gynecology* 1941;(42):193-207.
- Ries LA, Kosary CL, Hankey BF, eds.: SEER Cancer Statistics Review 1973-1995. Bethesda, Md: National Cancer Institute 1998.
- Richart RM. Current concepts in obstetrics and gynecology: The patient with an abnormal Pap smear—screening techniques and management. *N Engl J Med* 1980;302:332-4
- The 1988 Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytological diagnoses. National Cancer Institute Workshop. *JAMA* 1989; 262(7):931-4.
- Mannino JR. Natural History of false-negative papanicolaou smears: a prospective study using screening colposcopy in addition to cytology. *J Am Osteopath Assoc* 1998;98:542-6.
- The Cochrane Collaboration. The Cochrane Library. [en línea]. [Diciembre de 2005] Disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/clibintro.htm4>.
- Irwig L, Macaskill P, Glasziou P, Fahey M. Meta-analytic methods for diagnostic test accuracy. *J Clin Epidemiol.* 1995 Jan;48(1):119-30; discussion 131-2.
- Kiviati NB, Koutsky L. Do our current cervical cancer control strategies still make sense?. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:317-8.
- Waggoner SE. Cervical Cancer. *The Lancet* 2003; 361: 2217-25
- Ordoñez Gómez M. Vaginal citology. Prevention and good health. *Survey Profamilia* 1995;12(25):59-72.
- Benedet JL, Anderson MB, Matisic JP. A comprehensive program for cervical cancer detection and management. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1992;166(4):1254-9.
- Van Niekerk WA, Dunton CJ, Richart RM, Hilgarth M, Kato H, Kaufman RH, et al. Colposcopy, cervicography, speculoscopy and endoscopy. International Academy of Cytology Task Force summary. Diagnostic cytology towards the 21st century: an international expert conference and tutorial. *Acta Cytol* 1998;42:33-49.
- Spuhler S, Sauthier P. Current indications for colposcopic examination. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1993;22:722-8.
- Kurman RJ, Henson DE, Herbst AL, Noller KL, Schiffman MH. Interim Guidelines for management of abnormal cervical cytology. *JAMA* 1994;271:1866-9.
- Vilos GA. After office hours. The history of the Papanicolaou smear and the odyssey of George and Andromache Papanicolaou. *Obstet Gynecol* 1998;91:479-83.
- Fahey MT, Irwig L, Macaskill P. Meta-analysis of Pap test accuracy. *Am J Epidemiol.* 1995;141(7):680-9.
- Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, et al. Accuracy of the Papanicolaou Test in Screening for and Follow-up of Cervical Cytologic Abnormalities: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2000;132:810-9.

32. Kraemer HC. Evaluating medical tests. Objective and quantitative guidelines. Newbury Park: Sage Publications; 1992.
33. Alloub MI, Barr BB, McLaren KM, Smith IW, Bunney MH, Smart GE. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia in women with renal allografts. *BMJ* 1989 Jan 21;298(6667):153-6.
34. Alons CL, Veldhuizen RW, Boon ME. Learning from quantitation. *Anal Quant Cytol* 1981;3(3):178-81.
35. Anderson G, Macaulay C, Matisic J, Garner D, Palcic B. The use of an automated image cytometer for screening and quantitative assessment of cervical lesions in the British Columbia Cervical Smear Screening Programme. *Cytopathology* 1997;8(5):298-312.
36. Baldauf JJ, Dreyfus M, Lehmann M, Ritter J, Philippe E. Cervical cancer screening with cervicography and cytology. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1995;58:33-9.
37. Bigrigg MA, Codling BW, Pearson P, Read MD, Swingler GR. Colposcopic diagnosis and treatment of cervical dysplasia at a single clinic visit. Experience of low-voltage diathermy loop in 1000 patients. *The Lancet* 1990;336(8709):229-31.
38. Bolger BS, Lewis BV. A prospective study of colposcopy in women with mild dyskaryosis or koilocytosis. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95(11):1117-9.
39. Bondan EF, Lallo MA, Sinhoringi IL, Pereira LA, Graca DL. The effect of cyclophosphamide on brainstem remyelination following local ethidium bromide injection in Wistar rats. *J Submicrosc Cytol Pathol* 2000 Oct;32(4):603-12.
40. Chomet J. Screening for cervical cancer: a new scope for general practitioners? Results of the first year of colposcopy in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1987 May 23;294(6583):1326-8.
41. Coste J, Cochand-Priollet B, de Cremoux P, Le Gales C, Cartier I, Molinie V, et al; French Society of Clinical Cytology Study Group. Cross sectional study of conventional cervical smear, monolayer cytology, and human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening. *BMJ* 2003 Apr 5;326(7392):733.
42. Davison JM, Marty JJ. Detecting premalignant cervical lesions. Contribution of screening colposcopy to cytology. *J Reprod Med*. 1994;39:388-92.
43. Engineer AD, Misra JS, Tandon P. Comparative cytologic evaluation of device smears in women using CuT 200 devices & Lippes loop. *Indian J Med Res* 1984 Jun;79:766-71.
44. Frisch LE. Management of the abnormal Papanicolaou smear. *J Am Coll Health* 1989;37(6):279-82.
45. Garcia E, Diaz JA, Melo MA, et al. Validación de la citología cérvico uterina convencional con prueba de referencia histopatológica en el diagnóstico de carcinoma escamocelular invasor. *Revista Chilena de Ginecología y Obstetricia* 2006; 71(3):144-8.
46. Garutti P, Immovilli S, Chiari U, Segala V, Mollica G. Cervical screening for detection of cervical HPV. *The Cervix and the Lower Female Genital Tract* 1994;12:31-4.
47. Guerra B, De Simone P, Gabrielli S, Falco P, Montanari G, Bovicelli L. Combined cytology and colposcopy to screen for cervical cancer in pregnancy. *J Reprod Med* 1998;43:647-53.
48. Giles JA, Hudson E, Crow J, Williams D, Walker P. Colposcopic assessment of the accuracy of cervical cytology screening. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988;296:1099-102.
49. Gunderson LL, Weems WS, Herbertson RM, Plenk HP. Correlation of histopathology with clinical results following radiation therapy for carcinoma of the cervix. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. 1974; 120(1):74-87.
50. Haddad NG, Smart GE, Colquhoun M, McGoogan E, MacIntyre CC, Prescott RJ. The cytological detection of persistent cervical intraepithelial neoplasia after local ablative treatment: a comparison of sampling devices. *Br J Obstet Gynaecol* 1992 Jun;99(6):498-502.
51. Hellberg D, Nilsson S. 20-year experience of follow-up of the abnormal smear with colposcopy and histology and treatment by conization or cryosurgery. *Gynecol Oncol* 1990 Aug;38(2):166-9.
52. Hockstad RL. A comparison of simultaneous cervical cytology, HPV testing, and colposcopy. *Fam Pract Res J* 1992;12(1):53-60.
53. Kashimura M, Matsuura Y, Shinohara M, Baba S, Obara K, Fujiwara H, et al. Comparative study of cytology and punch biopsy in cervical intraepithelial neoplasia during pregnancy. A preliminary report. *Acta Cytol* 1991;35(1):100-4.
54. Kesic VI, Soutter WP, Sulovic V, Juznic N, Aleksic M, Ljubic A. A comparison of cytology and cervicography in cervical screening. *International Journal of Gynecological Cancer* 1993;3:395-8.
55. Mannino JR. Natural history of false-negative papanicolaou smears: a prospective study using screening colposcopy in addition to cytology. *J Am Osteopath Assoc* 1998;98:542-6.
56. Mann W, Lonky N, Massad S, Scotti R, Blanco J, Vasilev S. Papanicolaou smear screening augmented by a magnified chemiluminescent exam. *Int J Gynaecol Obstet* 1993;43:289-96.
57. Morrison EA, Goldberg GL, Kadish AS, Burk RD. Polymerase chain reaction detection of human papillomavirus: quantitation may improve clinical utility. *J Clin Microbiol* 1992;30(10):2539-43.
58. Nyirjesy I, Billingsley FS, Forman MR. Evaluation of atypical and low-grade cervical cytology in private practice. *Obstet Gynecol* 1998;92 (4 Pt1):601-7.
59. Louidice L, Abbiati R, Boselli F, Cecchini G, Costa S, Grossi E, et al. Improvement of Pap smear sensitivity using a visual adjunctive procedure: a co-operative Italian study on speculoscopia (GISPE). *Eur J Cancer Prev*. 1998;7(4):295-304.
60. Londhe M, George SS, Seshadri L. Detection of CIN by naked eye visualization after application of acetic acid. *Indian J Cancer* 1997;34(2):88-91.
61. Okagaki T, Zelterman D. Information, discrimination and divergence in cytology. II. Total discrimination as a measure of performance. *Acta Cytol*. 1991 Jan-Feb;35(1):25-9.
62. Parker A, Ueki M. A comparison of preoperative exfoliative cervical cytology with subsequent histology. *N Z Med J*. 1986;99(803):414-6.
63. Ramirez EJ, Hernandez E, Miyazawa K. Cervical conization findings in women with dysplastic cervical cytology and normal colposcopy. *J Reprod Med*. 1990 Apr;35(4):359-61.
64. Reid BL. Integration of the living cell with its environment: speculation of the function of the DNA content of surface mucoids. *Curr Mod Biol*. 1974;5(4):207-31.
65. Schaubberger CW, Rowe N, Gundersen JH, Jensen DP, Chadbourn M. Cervical screening with cervicography and the Papanicolaou smear in women with genital condylomata. *J Reprod Med* 1991;36(2):100-2.
66. Soost HJ, Brem W, Hobel W, Otto K, Schwarz G. Comparison of Papanicolaou staining and Feulgen staining for automated prescreening. *Anal Quant Cytol* 1983;5(1):61-6.
67. Soutter WP, Fletcher A. Invasive cancer of the cervix in women with mild dyskaryosis followed up cytologically. *BMJ* 1994 28; 308(6941):1421-3.
68. Staff A, Friedrich EG Jr, Mattingly RF. Detection of cervical neoplasia: reducing the risk of error. *CA Cancer J Clin* 1974;24(1):22-30.
69. Szarewski A, Curran G, Edwards R, Cuzick J, Kocjan G, Bounds W, Guillebaud J. Comparison of four cytologic sampling techniques in a large family planning center. *Acta Cytol* 1993;37(4):457-60.
70. Tait IA, Alawatagama AB, Rees E. Screening for cervical dysplasia in department of genitourinary medicine. *Genitourin Med* 1988;64(4):255-8.
71. Tawa K, Forsythe A, Cove JK, Saltz A, Peters HW, Watring WG. A comparison of the Papanicolaou smear and the cervigram: sensitivity, specificity, and cost analysis. *Obstet Gynecol* 1988;71(2):229-35.
72. Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project. *Lancet* 1999;353:869-73.
73. Upadhyay SN, Jha RS, Sinha TK, Mishra NK. Accuracy of cytology in screening for cervical cancer. *Indian J Med Res* 1984;80:457-62.