

PAP INFLAMATORIO CON METAPLASIA ESCAMOSA: UNA CITOLOGÍA ATÍPICA.

DR. JUAN CARLOS MURILLO RAMIREZ*
DR. JAIME CORTES OJEDA**

RESUMEN:

Se revisaron 783 citologías tomadas de enero a agosto de 1983, en la Clínica San Rafael de Heredia, de las cuales el 21.97% se reportaron "inflamatorio con metaplasia escamosa". Las pacientes con este reporte citológico fueron sometidas a un nuevo examen y prueba de Schiller. Fueron examinadas 150 pacientes y de ellas se obtuvieron 113 biopsias simples o en cuadrantes dirigidas por el método de Schiller. El 55.8% fueron reportadas con algún grado de displasia, 30% moderada y 8% severa. Carcinoma in situ 1.8% y 0.9% invasor. El 58.5% fueron, entonces, "positivas", lo que corresponde al 44% de las pacientes estudiadas. La mayoría de las pacientes se encuentran en la tercera y cuarta décadas de la vida, con inicio temprano de relaciones sexuales y más de un compañero sexual. Los resultados obtenidos no difieren mucho de los obtenidos por otros autores. Se hace una revisión bibliográfica y comentario de la citología falsa negativa.

SUMMARY

Seven hundred and eighty three cytologies were examined from January to August 1983 in the Clínica San Rafael de Heredia (San Rafael de Heredia Clinic). From these, 21.97% were reported as "inflammatory with scamous metaplasia". The patients with this cytological report went through a new examination and through the Schiller test. One hundred and fifty patients were examined and from these, we obtained 113 simple biopsies or in quadrants indicated by the Schiller method. 55.8% were reported with some degree of dysplasia, 30% moderate and 8% severe. In situ carcinoma 1.8% and 0.9% invader. 58.5% were, therefore, "positive"; this corresponde to 44% of the total patients examined. The majority of the patients are in their third and fourth decades of life, with an early beginning of sexual relations and more than one sexual partner. The results obtained do not defer much from those obtained by other authors. We performed a bibliographical review and a commentary on the negative-false cytology.

INTRODUCCION

El espectro de cambios neoplásicos escamosos en el cuello que se extiende desde displasia hasta carcinoma escamoso invasor, no manifiesto clínicamente, ha sido investigado con carácter intensivo durante las últimas décadas. Los nuevos conocimientos de la biología y evolución natural de estas lesiones, lo mismo que el conocimiento de los patrones de desarrollo y progresión de la neoplasia escamosa del cuello, ha propiciado la identificación de lesiones que son susceptibles de terapéutica conservadora, así como de

las que requieren medidas más radicales para lograr curación.

Durante las últimas décadas, ha evolucionado el concepto de neoplasia intraepitelial cervical, en el sentido de que se trata de una serie ininterrumpida de cambios preinvasores, que tienen su origen en el epitelio escamoso de la zona de transformación (1). Se acepta un proceso evolutivo similar en cuanto a la evolución natural de la enfermedad escamosa invasora (2-3).

En el momento actual, la mayoría de los autores creen que la eclosión del cáncer cervical uterino no es un fenómeno súbito, sino que es el final de una larga cadena de procesos cada vez más atípicos, que se inicia en la metaplasia escamosa de una re-epitelización. Las etapas intermedias están representadas por los diversos tipos de displasia (4).

* Asistente Especialista en Gineco-Obstetricia, Clínica San Rafael de Heredia, C.C.S.S.

** Medicina General, Clínica San Rafael de Heredia, C.C.S.S.

En respuesta a la acidez del medio vaginal, se produce metaplasia escamosa y el epitelio cilíndrico es sustituido por epitelio escamoso. Con carácter teórico se afirma que durante el tiempo en que el epitelio cilíndrico endocervical se halla expuesto al medio vaginal, experimenta ataques carcinógenos que predisponen a cambios neoplásicos durante el proceso de metaplasia. (1-4)

Actualmente hay unanimidad en considerar que la sustitución del epitelio cilíndrico por el plano estratificado se efectúa gracias a un proceso de metaplasia indirecta, conocida también como metaplasia fisiológica, escamosa o prosoplasia. (4)

Las células que conforman este proceso han recibido varios nombres: metaplásicas, de reserva, subcilíndricas, infraepiteliales, de sustitución, etc.; de igual manera son varias las teorías con respecto a su origen(4), pero sea cual sea su procedencia, son una realidad objetiva, ya que son perfectamente visibles en extensiones citológicas y muchas preparaciones histológicas.

Se trata de células redondas y ovaladas, sus dimensiones oscilan entre 8 y 14 micras, con un gran núcleo que ocupa la mayor parte de la célula, de tal forma que el citoplasma es escaso, pero denso.(4)

Es lógico pensar que en un momento dado, dentro de este continuo hacer y deshacer, se produzcan las circunstancias apropiadas para que la metaplasia fisiológica resulte perturbada en la maduración y hasta en la diferenciación. El proceso de re-epitelización, si las condiciones vaginales son favorables, puede seguir dos caminos distintos: la re-epitelización típica, que tiene por base histológica una metaplasia fisiológica y la re-epitelización atípica, que suele corresponder a una metaplasia con alteraciones de la maduración.

En muchos de estos procesos dinámicos cervicales, las citologías tomadas son catalogadas como reparativas, en las cuales el elemento celular más significativo es la célula metaplásica. Estas células proceden sin duda de la intensa proliferación de las células de reserva, que tiene lugar en las primeras etapas del proceso metaplásico. En algunas oportunidades pueden dar al extendido citológico características que lo catalogan como atípico (16). La posibilidad de una vía displasia-cáncer con la intervención del fenómeno metaplásico, obligan a un diagnóstico correcto y una conducta prudente.

Fluhman (11) sostiene que la metaplasia es un hallazgo normal en el cuello uterino y Hinselmann (4) que aquella metaplasia es una etapa obligada en la aparición y desarrollo del carcinoma. De acuerdo a estas apreciaciones, surge una inquietud: ¿debe considerarse la aparición de células metaplásicas en la citología como un fenómeno nor-

mal? El no encontrar una adecuada respuesta, sirvió de inspiración para el presente estudio.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron un total de 783 expedientes correspondientes a las citologías tomadas en la consulta de Ginecología y Obstetricia de la Clínica de San Rafael de Heredia, de enero a agosto de 1983; las citologías fueron tomadas a manos de personal previamente informado y entrenado, de acuerdo a los objetivos del presente estudio. La técnica en la toma de la citología diverge un poco de la tradicional: el cérvix fue inicialmente expuesto con espéculo bivalvo no lubricado, una espátula baja-lenguas de madera fue utilizada para obtener secreción de la porción visible del cuello y fondo de saco posterior y un aplicador convencional de algodón para obtener secreción endocervical, con el objeto de mejorar la sensibilidad del método. (23) Ambas tomas fueron extendidas en delgada película sobre un limpio portaobjetos, escogiendo en partes iguales la mitad del mismo para el frotis exocervical y el endocervical, evitando su mezcla. El extendido se depositó luego en los clásicos cito-frascos de material plástico conteniendo alcohol de 95°, posteriormente fueron enviadas al Servicio de Patología del Hospital México, donde se procesaron con el procedimiento de rutina; de regreso se recibió el reporte de cada una en las hojas convencionales que contienen los respectivos diagnósticos, de acuerdo al orden propuesto por la OMS en 1971; en dichas hojas se encuentra "meta-plasia escamosa" entre las opciones a marcar. Con la colaboración de la Oficina de Trabajo Social de la Clínica, fueron citadas las pacientes cuyo reporte citológico fue "inflamatorio con metaplasia escamosa" y así efectuar un detenido examen cervical; esta vez limpiando inicialmente secreciones y luego pintando el cuello con solución de Schiller, con el objeto de efectuar el test de Schiller ya que no contamos con colposcopia, la cual sabemos aumentaría la efectividad diagnóstica hasta un 90-98% (3). Se tomaron biopsias múltiples en sacabocados en aquellas áreas positivas a dicho método (biopsia simple de Schiller) (7, 33), procedimiento prácticamente a ciegas que según algunos autores (3-4) puede errar hasta en un 22-35%. En la toma de biopsia se utilizaron pinzas de Gaylord y Schubert, dependiendo del caso, la última proporciona fragmentos de tejido más profundos, de mucha utilidad para el patólogo (14). El material obtenido se envió en frascos con formalina al Servicio citado, para su procesamiento y respectivo diagnóstico. No se incluyeron en el estudio las pacientes gestantes, para evitar el riesgo de complicaciones de su embarazo.

RESULTADOS

Frecuencia

Como bien se puede observar en el cuadro de la figura 1, 33 citologías se reportaron como inadecuadas para diagnóstico (4.30%), sea porque el frotis se encontró seco, con mucho exudado purulento o el material era insuficiente. La

mayoría se reporta tan sólo inflamatorio (71.90%) y 15 con diversos grados de displasia, dando un porcentaje un poco menor, (2%) al reportado por Luthy (23) en su extensa revisión (2.64%). Inflamatorio con metaplasia escamosa se documentó en 172 pacientes, para un porcentaje de 21.80%.

FIGURA 1

REPORTE DE 783 CITOLOGIAS

REPORTE	No.	%
Inadecuada	33	4.3
Inflamatoria	563	71.9
Inflamatoria con metaplasia escamosa	172	21.8
Displasia leve	6	0.8
Displasia moderada	7	0.9
Displasia severa	2	0.3
TOTAL	783	100.0

Edad: la mayor parte de las pacientes (74%) se encuentran entre la tercera y cuarta décadas de la vida (figura 2), semejante a lo reportado por González (64.9%) (14); el 38% de ellas entre los 20 y los 29 años de edad. La de menor edad con 18 años y 59 años la de mayor edad. Pocas se encontraban en la segunda década de la vida (2.66%); pero a pesar de esto, dice McGregor (17), es cada vez más frecuente la cervicopatía en menores de 20 años, lo que aparentemente se debe al cambio en el patrón de conducta sexual y reproductiva. Pocas mujeres se encontraron en la sexta década de la vida, probablemente la poca actividad sexual fue factor determinante.

FIGURA 2

DESGLOSE DE PACIENTES POR EDAD EN 150 CASOS DE PAP INFLAMATORIO CON METAPLASIA ESCAMOSA

Edad	No.	%
10-19	4	2.7
<u>20-29</u>	<u>57</u>	<u>38.0</u>
<u>30-39</u>	<u>54</u>	<u>36.0</u>
40-49	25	16.7
50-59	10	6.6
TOTAL	150	100.0

Paridad: el 97.3% de las pacientes habían tenido uno o más partos, el 2.7% eran nulíparas (figura 3). La forma en que la gestación interviene en el desarrollo del carcinoma de cérvix, no ha sido bien establecida, pero muchos estudios han mostrado que el riesgo de desarrollo de esta enfermedad, aumenta cuando hay multiparidad y sobre todo si ésta

se da en edades muy tempranas (2, 18, 24). De nuestras pacientes, el 15.3% pueden ser consideradas múltiparas a edad temprana. Tiene cada vez más peso el concepto de que la mayoría de los hallazgos en patología ginecológica, se encuentran en pacientes múltiparas y en edad fértil, sobre todo en lo que se refiere a patología infecciosa (19-20). En este estudio, el 77.9% habían tenido más de dos partos.

FIGURA 3

DESGLOSE DE PACIENTES SEGUN PARIDAD, EN 150 CASOS DE PAP INFLAMATORIO CON METAPLASIA ESCAMOSA

PARTOS	No.	%
0	4	2.7
1	29	19.4
2	39	26.0
3	31	20.7
4 ó más	47	31.2
TOTAL	150	100.0

Inicio de relaciones sexuales: característica muy interesante de la patología cervical, es que se presenta más frecuentemente en mujeres promiscuas y con inicio a edad temprana de las relaciones sexuales. (19-20) El 55.4% habían iniciado la actividad sexual antes de los 19 años y tenían más de un compañero sexual en el 32.6% . (Figura 4).

FIGURA 4

INICIO DE RELACIONES SEXUALES EN 150 CASOS DE PAP INFLAMATORIO CON METAPLASIA ESCAMOSA:

EDAD	No.	%
10-14	5	3.3
<u>15-19</u>	<u>83</u>	<u>55.4</u>
20-24	42	28.0
25-29	14	9.3
30-34	6	4.0
TOTAL	150	100.0

Infecciones genitales: el 75.3% de las pacientes habían presentado leucorrea persistente, se corroboró macroscópicamente en el 50%. El 45% refirieron algún síntoma asociado, como dolor pélvico persistente u ocasional y dispareunia. Usualmente estas pacientes con leucorrea presentan ectropion cervical, asociación que según Goldacre (15) llega hasta un 78% .

Método anticonceptivo: la mayoría utilizaron gestágenos orales, (26%); a pesar de esto algunos autores afirman que no hay relación entre la píldora y atipia cervical y en algunos casos incluso afirman que protegen contra la neoplasia cervical. (16) El 19.4% (figura 5) utilizaban DIU y de ellas el 79.3% presentaron displasia histológica, reforzando la tesis de que el uso del DIU aumenta el riesgo de desarrollo de atipia cervical, probablemente por incremento en el índice de infecciones cervicales. (19) Utilizaron preservativo el 12% y ningún método el 20%.

FIGURA 5

METODO ANTICONCEPTIVO UTILIZADO POR 150 PACIENTES CON PAP INFLAMATORIO CON METAPLASIA ESCAMOSA:

METODO	No.	%
Gestágenos orales	39	26.0
DIU	29	19.4
Ac. Medroxi-progesterona	13	8.6
Preservativo	18	12.0
Ovulos	1	0.7
Ritmo	20	13.3
Ninguno	30	20.0
TOTAL	150	100.0

Antecedentes de cervicopatía: en 26 pacientes (17.3%) se registró fenómeno metaplásico en anteriores citologías, más frecuente en aquellos casos en que la biopsia mostró displasia. En 14 pacientes (9.3%), habían citologías anteriores con displasia, 3 de ellas cauterizadas por displasia moderada y 3 conización cervical por displasia severa.

Biopsia de cuello: de las 172 citologías "inflamatorias con metaplasia escamosa", se seleccionaron 150 que presentaban buenas condiciones para el examen cervical. En 113 (75.3%) se documentó positividad a la prueba de Schiller. Se les tomó biopsia simple o en cuatro cuadrantes dependiendo de las características de la zona. Como bien se puede observar en la figura 6, más de la mitad de las biopsias (55.8%) fueron reportadas con algún grado de displasia, 2 con carcinoma in situ (1.8%) y una con carcinoma invasor (0.9%), para un total de 58.5% de positividad en las biopsias tomadas y de un 44% sobre el total de pacientes estudiadas, dándonos ya una idea de la falsa negatividad de la citología. El 4% de las pacientes menores de 20 años tenían algún grado de displasia, cifra levemente mayor al 1.8% reportado por McGregor. (18)

Como anteriormente se afirmó, nuestros resultados hubieran sido aún mejores de haber contado con la colposcopia; a pesar de esto, como se observa en el cuadro de la figura 7, no difieren mucho a las reportadas por otros autores, utilizando la colposcopia. (5)

FIGURA 6

REPORTE HISTOLOGICO DE 113 BIOPSIAS TOMADAS A PACIENTES CON PAP INFLAMATORIO CON METAPLASIA ESCAMOSA:

REPORTE	No.	%
Sin patología	2	1.8
Cervicitis aguda y crónica	45	39.7
Displasia leve	20	17.7
Displasia moderada	34	30.1
Displasia severa	9	8.0
Carcinoma in situ	2	1.8
Carcinoma invasor	1	0.9
TOTAL	113	100.0

FIGURA 7

REPORTE DE BIOPSIA SEGUN DIVERSOS AUTORES

AUTOR	Sin lesión o cervicitis	Displasias			Carcinoma	
		Leve	Moderada	Severa	In situ	Invasor
CASCANTE Y SAGOT (213 biopsias)	37.08	17.37	30.04	8.45	5.63	1.4
GONZALEZ	28.9	9.5			32.1	29.8
ESTE ESTUDIO (113 biopsias)	41.5	17.7	30.1	8.0	1.8	0.9

COMENTARIO

En las últimas décadas se han popularizado e incrementado métodos para el diagnóstico precoz del carcinoma de cuello uterino. Entre ellas la citología vaginal constituye un método que inicialmente gozó de gran popularidad y credibilidad; actualmente sabemos que dicho método está expuesto a gran cantidad de fallas. Del 1.92 al 2.64% de las citologías vaginales son reportadas como anormales (23); este porcentaje se eleva de un 26.3% a 46.3% si se toman dos citologías simultáneas, incluyendo toma endocervical. (23, 29, 30)

Un frotis positivo o sospechoso puede tener 19 a 24% de falsos negativos, cuando se repite. (22,34) A pesar de esto, hasta en un 25% los frotis repetidos pueden ser negativos en lesiones positivas por biopsia. Estos datos y otros, sugieren que el método rutinario obteniendo dos frotis consecutivos necesita aún más estudio. Una displasia progresiva puede ser encontrada en un significativo número de casos, cuando una citología "atípica" es encontrada en 2 o más

frotis. Estas pacientes pueden ser identificadas en forma temprana, sin necesidad de múltiples visitas si se practican dos citologías simultáneas. Por otro lado, se sugiere que las células asociadas con una citología atípica, frecuentemente representan una condición inflamatoria benigna. (12-21) Sin embargo, hasta un 44% lesiones cervicales significativas, pueden estar presentes en mujeres con citología atípica. Figge (10) reporta un alto porcentaje, (25%) de casos de carcinoma en pacientes cuyo primer frotis fue atípico y los demás continuaron atípicos hasta el momento del diagnóstico.

Si un frotis inicial resulta negativo, en un porcentaje importante de tales pacientes se obtendrá frotis positivo en término de 12 meses, (9, 13, 31), debido en parte a frotis falsos negativos por defecto en la selección de muestras. Es interesante explorar algunas razones por las cuales el frotis simple puede errar. Puede ocurrir mala interpretación citológica; Rylander (28) revisó 56 mujeres que desarrollaron cáncer de cuello uterino cinco años después de un frotis negativo; en la revisión el hallazgo citológico en el 62.5% fue interpretado como atípico en vez de negativo, indicando que la atipia estaba presente, pero pasó desapercibida inicialmente. La ducha vaginal o el coito previo a la toma, puede ser otra causa responsable de frotis falso negativo, por remover células superficiales. (25) Se sugiere, también, que las células tumorales puede que no se adhieran tan firmemente a la laminilla durante el proceso de fijación, como sí las células normales, que son fácilmente removidas en el proceso de tinción, resultando en un falso negativo. (26). Aumenta también el riesgo de error, la utilización de aplicadores de algodón y espátulas de madera, debido a que son capaces de atrapar gran cantidad de células normales. (27)

CONCLUSIONES

La neoplasia intraepitelial del cuello uterino se desarrolla a expensas de procesos cada vez más atípicos, que se inician en la metaplasia escamosa de una re-epitelización, cuya orientación es también atípica, con cambios importantes en la maduración celular.

Las células metaplásicas pueden aparecer en grado variable en la citología, dependiendo de la intensidad del proceso; debido a la imposibilidad de definir la orientación del proceso reparativo, es necesario tomar una conducta prudente.

El reporte citológico "inflamatorio con metaplasia escamosa" se reporta en el 21.97% de las citologías, porcentaje no despreciable.

La tercera y cuarta décadas de la vida y la multiparidad, lo mismo que el inicio temprano de relaciones sexuales, la promiscuidad y las infecciones genitales, son factores determinantes en la génesis de la neoplasia intraepitelial del cuello uterino.

Está confirmado que el uso de DIU por tiempo prolongado, incrementa la aparición de atipia cervical.

La colposcopia es un excelente método complementario en el diagnóstico de la neoplasia intraepitelial. Con su uso la efectividad diagnóstica se eleva a 90-98%; no contamos con dicho método en nuestra Clínica, pero a pesar de esto, nuestros resultados son semejantes a los reportados por otros autores.

La toma de biopsia simple o por cuadrantes dirigida por Schiller, constituye un método diagnóstico prácticamente a ciegas, pero a pesar de eso, continúa siendo un excelente método.

La toma de dos citologías simultáneas, endo y exocervical, disminuye en forma importante la posibilidad de falla en el diagnóstico de neoplasia de cuello uterino.

Los frotis falsos negativos continúan siendo un problema en la detección precoz de la neoplasia intraepitelial; su frecuencia no es poco despreciable y va de 19 a 25%.

La citología reportada como "inflamatoria con metaplasia escamosa", debe ser considerada como una citología atípica, debido a que hasta en un 44% puede presentar lesión histológica significativa.

Es necesario considerar las causas probables de error en la citología vaginal, que van desde la toma hasta su interpretación; de así hacerlo, disminuiría en forma importante el porcentaje, tanto de falsos negativos como de falsos positivos.

BIBLIOGRAFIA

1. Anderson, B. Management of early cervical neoplasia. *Clin. Obstet. Gynecol.*, 20 (4): 815-831, Dec. 1977.
2. Aitken-Swan, J.; Baird, D. *Cancer*, 20: 642, 1966.
3. Boutselis, J.G. Intraepithelial carcinoma of the cervix associated with pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 40: 657, 1972;
4. Carrera, J.M.; Rexeus, S.; Coupez, F. *Tratado y Atlas de Colposcopia*. Salvat Edit., Barcelona, 1973.
5. Cascante, E.; Sagot, S. Procedimientos diagnósticos en el carcinoma de cuello uterino. *Act. Med. Cost.*, 22(2): 157-75, 1980.
6. Christopherson, W.M.; Parker, J.E.: Microinvasive carcinoma of the uterine cervix: a clinical pathological study. *Cancer*. 17: 1123, 1964.
7. Christopherson, W.M.; Gray, L.A.; Parker, J.E. Role of punch biopsy in subclinical lesions of the uterine cervix. *Obstet. Gynecol.*, 30: 806, 1967.
8. Cervical neoplasia and the pill. (editorial). *Lancet*, 2(8039): 644, 24, Sept. 1977.

9. Dunn, J.E.; Martin, P.L. Morphogenesis of cervical cancer: Findings from San Diego County Cytology Registry. *Cancer*, 20: 1899, 1967.
10. Figge, D.C.; Bennington, J.C.; Schweid, A.I. Cervical cancer after initial negative and atypical vaginal cytology. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 108: 422-428, 1970.
11. Fluhman, C.F. The cervix uteri and it's diseases. Philadelphia. W.B. Saunders Co., pp. 118-125, 1961.
12. Fluhman, C.F. Carcinoma in situ and transitional zone of cervix uteri. *Obstet. and Gynecol.*, 16: 424, 1960.
13. Fox, C.N. Biologic behavior of dysplasia and carcinoma in situ. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 99: 960, 1967.
14. González, R. et al. Multifragmentary cervical byopsy. *Gynec. Obst. Mex.* 44 (264): 327-34, Oct. 1978.
15. Goldacre, M.J. et al. Epidemiology and clinical significance of cervical erosion in women attending a family planning clinic. *Br. Med. J.*, 1 (6115): 748-50. March 1978.
16. McGregor, J.E. et al. Uterine cervical cytology and young women. *Lancet*, 1 (8072): 1029-31, 13 May 1978.
17. McGregor, J.E. et al. Uterine cervical cytology and young women. *Lancet*, 2 (9050): 1029-31, August 1978.
18. McGregor, J.E. *Tumori*, 62: 207, 1976.
19. Murillo, J.C.; Pacheco, M. Absceso tuvo-ovárico. *Act. Med. Cost.*, vol. 26: 109-115, 1983.
20. Murillo, J.C.; Pacheco, M.; Prada, C.M. Anexitis. (Inédito).
21. Nelson, J.H. Jr.; Hall, J.E. Detection, diagnostic, evaluation and treatment of dysplasia and early carcinoma of the cervix. *Cancer*, 20: 150, 1970.
22. Nyirjesy, I. Atypical or suspicious cervical smears- An aggressive diagnostic approach. *JAMA*, 122: 691, 1972.
23. Luthy, D.A. et al. Cervical citology increased sensivity with a second cervical smear. *Obt. Gynecol.*, 51 (6):/13-7. Jun. 1978.
24. Roltkin, I.D. *Cancer Res.*, 3:135. 1973.
25. Rubio, C.A.: Who is responsible for the false negative smear? *Act. Cytol.*, 19: 319, 1975.
26. Rubio, C.A. The false positive smear. *Act. Cytol.*, 19: 212, 1975.
27. Rubio, C.A. The false negative smear. *Obst. and Gynec.*, 49: 576, 1977.
28. Rylander, E. Negative smear in women developing cervical cancer. *Act. Obstet. Gynecol. Scand.*, 56: 115-118, 1977.
29. Schulman, J.S.; Hontz, A.; Sedlis, A. et al. The PAP smear: *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121: 1024, 1975.
30. Sedlis, A.; Walters, A.; Hontz, A. et al. Evaluation of two simultaneously obtained cervical cycological smears. *Act. Cytol.*, 18: 291, 1974.
31. Stern, E.; Weeley, P.M.: Carcinoma and dysplasia of the cervix: A comparison of rates for new and returning population. *Act. Cytol.*, 7: 357, 1963.
32. Ullery, J.C.; Botsellis, J.G.; Botschner, A.C. Microinvasive carcinoma of the cervix. *Obst. Gynecol.*, 26: 866, 1965.
33. Younge, P.A.; Hertig, A.T.; Armstrong, D. A study of 135 cases of carcinoma in situ of the cervix at the Free Hospital for Women. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 58: 867, 1949.
34. Yule, R. The frequency of cytologic testing. *Act. Cytol.*, 16: 389, 1972.