

CYTOLOGIE CERVICALE: COMMENT AMÉLIORER LA DÉTECTION DE CELLULES ANORMALES ET LA QUALITÉ DES FROTTIS? APPORT DES TECHNIQUES EN MILIEU LIQUIDE ET COUCHE MINCE IMPLICATIONS EN MÉDECINE GÉNÉRALE

I. DAGNEAUX¹

Mots clefs: frottis cervicaux, médecine générale, milieu liquide, couches minces

RÉSUMÉ

Objectif: chercher comment améliorer la qualité des frottis et la détection de cellules épithéliales anormales dans le dépistage du cancer du col. Vérifier l'efficacité des préparations en milieu liquide.

Etude: Après avoir revu l'efficacité des techniques de prélèvement, nous avons récolté les données comparant les préparations gynécologiques en couche mince avec le test cytologique conventionnel. Nous avons consulté la base de données Medline et fait une recherche en étoile à partir des références d'un des articles. Nous avons trouvé six études réalisées selon le protocole «split-sample» et trois selon le protocole «direct-to-vial». Les critères d'analyse sont la qualité des frottis et l'efficacité de détection d'anomalies cytologiques.

Résultats: Le taux de détection et la qualité des frottis sont augmentés avec la technique en milieu liquide. Les études où l'entièreté du prélèvement est plongé dans le liquide fixatif montrent des résultats nettement supérieurs à ceux où le prélèvement est utilisé consécutivement pour les deux techniques (de 88 à 275% d'augmentation de détection). La qualité des frottis est améliorée dans toutes les études (de 19 à 435% d'amélioration).

Conclusion: Les techniques en couche mince permettent une augmentation de détection des anomalies cytologiques, surtout si tout le prélèvement est utilisé pour cette méthode. La qualité des frottis est également augmentée. Ces deux éléments pourraient permettre un bénéfice à long terme. Des données supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats, particulièrement des résultats contrôlés par biopsie et des études coût/bénéfice.

INTRODUCTION

Le dépistage du cancer du col utérin par la technique de Papanicolaou a permis une nette diminution de la morbidité et de la mortalité due à ce cancer. Son importance nous a fait nous interroger sur la qualité de

celui-ci dans notre pratique. 143 frottis de col ont été réalisés entre janvier 1997 et février 2000 par un médecin travaillant en maison médicale dans le quartier nord de Bruxelles. La population est composée

¹Médecin généraliste.

majoritairement de femmes immigrées d'origine turque ou marocaine, en âge de procréation. Le médecin utilise systématiquement pour le prélèvement d'abord une spatule d'Ayre modifiée puis un cytobrush. En ce qui concerne la qualité des frottis, 112 (soit 78,3%) étaient de qualité satisfaisante, 5 (soit 3,5%) de qualité non satisfaisante, 5 (soit 3,5%) limités par l'absence de cellules jonctionnelles, 20 (soit 14%) limités par la composante inflammatoire et/ou les altérations cellulaires; 1 (soit 0,6%) était pauvre en cellules malpighiennes (voir fig. 1). Quant à la détection d'anomalies cytologiques, sur 138 frottis satisfaisants (ou satisfaisants mais limités), 132 concluent à l'absence d'anomalie cytologique, soit 95,7% des frottis; les autres diagnostics sont: 3 frottis (soit 2,1%) montrent des altérations inflammatoires ou de réparation, 2 ASCUS (Atypical Squamous Cells of Undetermined Significance), soit 1,4%, et 1 LSIL (Low Grade Squamous Intraepithelial Lesion) soit 0,7%.

En analysant ces résultats, nous nous sommes demandés comment les améliorer;

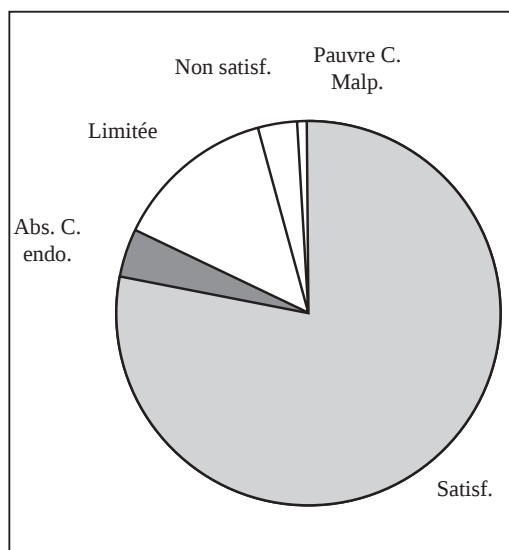


Fig. 1

Qualité des frottis de la pratique étudiée.

en particulier, comment diminuer la proportion de frottis non satisfaisants, de frottis dont l'interprétation est limitée par l'aspect inflammatoire ou hémorragique. En effet, cela permettrait de diminuer le taux de reconvoque des patientes. S'est posée également la question de l'intérêt d'augmenter la détection des lésions précancéreuses ou de cancer *in situ*. Cette augmentation de sensibilité ne diminuera le taux de reconvoque (et des soins inutiles) que si elle s'accompagne aussi d'une augmentation de la spécificité du test (éviter les faux positifs). Il y a, globalement, deux pistes pour tenter une amélioration: soit modifier la technique de prélèvement, soit trouver une nouvelle technique d'analyse. Le présent article se limite à la technique du frottis de col, accessible en médecine générale. Notons enfin qu'il n'existe pas à l'heure actuelle d'attitude standardisée devant les diagnostics cytologiques «ASCUS» et «LSIL» (nouveau frottis à 6 mois, typage HPV, colposcopie, ...).

TECHNIQUES DE PRÉLÈVEMENT

De nombreuses études se sont penchées sur l'efficacité de différents modes de prélèvement des frottis de col. Elles analysent soit la qualité du frottis (présence de cellules endocervicales ou de jonction), soit le taux de détection d'anomalies cytologiques. Trois méta-analyses (1-3) ont synthétisé les données existant à ce sujet. La première, réalisée par Buntinx et Brouwers (1), conclut que les trois techniques suivantes permettent une bonne détection des anomalies cytologiques: utilisation d'une spatule modifiée ou d'une combinaison spatule plus cytobrush ou du Cervex brush.

Ces instruments sont présentés à la figure 2.

Une deuxième méta-analyse du même auteur, qui porte sur la présence de cellules

endocervicales (3) comme critère de qualité des frottis, montre l'efficacité du Cytobrush pour ramener des cellules endocervicales. Elle ajoute cependant que des cellules malpighiennes manquent quand les frottis sont réalisés uniquement avec le cytobrush. Elle conclut, en combinaison avec la première méta-analyse (1), à une plus grande efficacité de la technique combinée cytobrush + spatule. Enfin, une troisième méta-analyse parue en 1999 dans le «Lancet» (2) considère la présence de cellules endocervicales comme un critère valide pour mesurer la capacité de détection d'anomalies cytologiques. Elle conclut également à la supériorité de la combinaison cytobrush/spatule pour obtenir un frottis exo- et endocervical. En utilisant la technique cytobrush + spatule, nous utilisons donc un moyen de prélèvement reconnu pour sa qualité. Mais nous allons voir que de nouvelles techniques d'analyse appellent des changements à ce niveau.

Notons qu'aucune de ces études ne tient compte de l'expérience de celui qui fait le prélèvement. C'est un critère plus difficile à quantifier, mais il intervient dans la qualité des frottis, quelle que soit la technique utilisée.

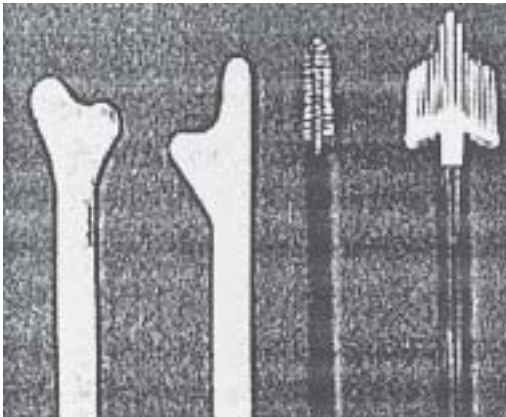


Fig. 2

De gauche à droite: spatule d'Ayre, spatule modifiée, cytobrush, Cervex Brush.

CYTOLOGIE EN COUCHE MINCE ET AUTOMATISATION

Pour améliorer la qualité des frottis, il est aussi possible d'utiliser une autre technique d'analyse. Le désir d'automatiser l'analyse de prélèvements cytologiques a amené à chercher de nouvelles techniques (4). L'automatisation permettrait une analyse des lames beaucoup plus rapide et systématique, et l'utilisation de critères morphométriques standard reproductibles. Une lame réalisée selon la technique traditionnelle présente des obstacles à l'analyse par ordinateur: nombreuses superpositions de cellules, couverture par des globules rouges ou des globules blancs, amas de cellules, présence de mucus, étalement irrégulier et plus ou moins large sur la lame, ... Un des problèmes majeurs pour l'ordinateur réside dans le fait de séparer visuellement une cellule (ou un noyau) d'une autre, afin d'en mesurer différentes caractéristiques comme la surface, le périmètre, ... Sans une segmentation des cellules, la tâche de l'ordinateur est trop complexe (fig. 3). Il faut donc préparer les lames d'une autre façon, non plus directement au moment du prélèvement mais au laboratoire, après transport du prélèvement dans un liquide fixatif. Cela permet d'améliorer la qualité de la lame à analyser et d'éliminer le risque d'artéfact dû à une dessiccation du prélèvement.

Le médecin qui fait le prélèvement rince ou plonge l'instrument de prélèvement dans le vial rempli de liquide fixatif et de transport (fig. 4), qui est envoyé tel quel au laboratoire. Il existe plusieurs types d'appareils permettant la réalisation de lames en couches minces (Cytoc Thin Prep 2000 Processor, Roche Cyto-Rich Processor, ...): ils diffèrent par des données techniques et des variantes dans la procédure (4). Le principe de base consiste en une première étape d'homogénéisation de la solution afin de séparer des groupes de cel-

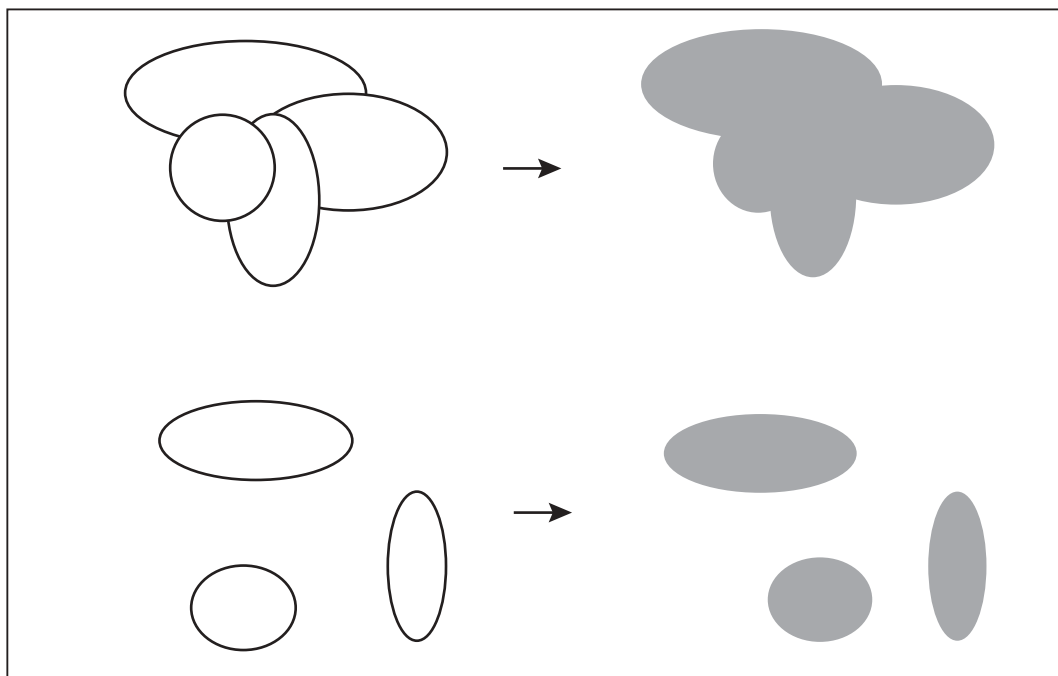


Fig. 3

L'analyse des cellules est facilitée par leur séparation (repris de Bonfiglio TA, Erozan YS: Gynécologie cytopathology. – p. 173 (4)).

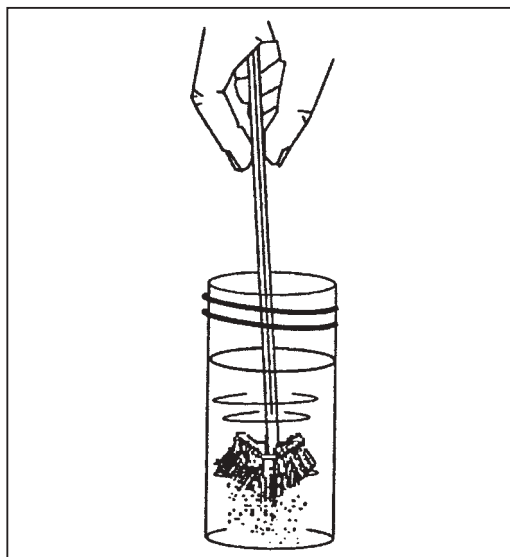


Fig. 4

Rinçage du prélèvement dans le liquide fixatif (repris de Lee KR (5)).

lules, de liquéfier le mucus tout en préservant les cellules. Ensuite, la solution est soumise soit à une pression négative qui l'entraîne à travers un filtre soit à un procédé de sédimentation. Les cellules sont ainsi réparties sur la lame de façon homogène, en couche mince et dans un cercle délimité au centre de la lame (fig. 5), et les débris sont en bonne partie éliminés.

Une question s'est posée dès le début de l'utilisation de cette technique, sous le nom de «subsampling»: seul un petit nombre de cellules est utilisé pour réaliser les lames et ceci pourrait produire de faux négatifs. Une étude s'est penchée sur la question (6) et a conclu que les cellules ont été bien mélangées dans la première étape d'homogénéisation et distribuées au hasard. Elles ont ainsi toutes la même probabilité d'être déposées sur la lame («random subsampling»).

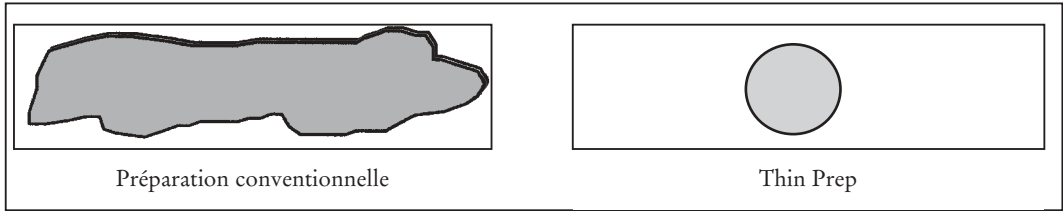


Fig. 5

Étalement sur la lame – La préparation en couche mince permet une analyse plus aisée grâce à la localisation limitée et la situation dans une zone de lisibilité optimale.

EFFICACITÉ DES LAMES EN COUCHE MINCE

MÉTHODE

Pour répondre à la question de l'efficacité des nouvelles techniques en couche mince, nous avons consulté la littérature existant à ce sujet. Une recherche des données disponibles sur Medline de 1993 à 2000 a été réalisée en utilisant les mots-clefs suivants: cervical smears, liquid-based cytology, thinprep. Elle a été complétée par une recherche en étoile à partir des références d'un des articles (7), par la recherche systématique dans *l'Acta Cytologica* et par la documentation fournie par notre laboratoire.

Nous avons trouvé neuf études comparant les nouvelles techniques en milieu liquide à la technique conventionnelle (8-15, 17), ainsi qu'une méta-analyse d'Austin et al. synthétisant des études réalisées en split-sample de 1991 à 1998 (7). Dans les neuf études que nous avons trouvées, aucune n'est reprise dans la méta-analyse d'Austin et al. Six parmi elles sont réalisées selon le protocole en «split-sample»: réalisation d'une lame conventionnelle dans un premier temps, et immersion des cellules résiduelles dans le liquide fixatif pour réalisation d'une lame en couche mince dans un deuxième temps. Les trois autres études ont été réalisées selon le protocole «direct-to-vial»: toutes les cel-

lules prélevées sont plongées dans le liquide fixatif. Les résultats obtenus sont comparés avec ceux de la technique conventionnelle dans la même population. Les caractéristiques des études sont reprises dans le tableau I.

Nous n'avons pas tenu compte, dans notre analyse, des différents types d'appareils utilisés dans la technique des couches minces, des études antérieures ayant montré des résultats similaires. Les deux appareils utilisés sont approuvés par la FDA (Food and Drugs Administration – USA) (7, 16).

Les études analysent plusieurs éléments tels que le résultat cytologique, la détection du taux d'infection, le taux de frottis non satisfaisants, le taux de frottis d'interprétation limitée, la proportion d'ASCUS, la détection de lésion type HPV. Les lésions de type ASCUS et LSIL ont fait l'objet d'une confirmation histologique dans les études de Bolick (8), Papillo (9), Vassillakos (15) et Hutchinson (13). La correspondance entre les diagnostics histologiques et cytologiques était meilleure avec les techniques en couche mince qu'avec les techniques conventionnelles (meilleure spécificité). Nous limiterons notre analyse aux deux éléments suivants, qui nous semblent les plus importants en médecine générale et représentatifs des progrès possibles avec cette technique: la qualité du frottis et la détection d'anomalies cytologiques, en calculant respectivement le

TABLEAU I
Caractéristiques des études

		Bolick (98)	Papillo (98)	Vassilakos (98)	Howell (98)	Takahashi (97)	Roberts (97)	Hutchinson (99)	Shield (99)	Lee (97)
Type d'étude	Split-sample				x	x	x	x	x	x
	Direct-to-vial	x	x	x						
Nombre de frottis inclus	TP	10694	8574	32655	852	2000	35560	8636	300	7360
	CS	39408	18569	15402	«	«	«	«	«	«
Appareil d'analyse		TPT	TPT	CR	CR	CR	TPT	TPT	TPT	TPT
Instrument de prélèvement utilisé										
	Cervex brush			x	xx	x	x	xx	x	x
	Spatule					x				
	Cytobrush + spatule	x								
	Papette	x				x				
	Cytobrush									
	Cytoprep brush			x						
Elément mesuré	Qualité du frottis	x	x	x	x					x
	Sensibilité de détection	x	x	x	x		x	x		x
	Frottis non satis.	x		x			x		x	
	ASCUS/SIL ratio			x						

TP : préparation en couche mince (thinprep)
CS : préparation conventionnelle (conventional smear)
TPT : ThinPrep Pap Test (Cytoc Corp., Boxborough, Massachusetts, USA)
CR : CytoRich preparation (AutoCyte, Inc., Elon College, North Carolina, USA)

taux de frottis non satisfaisants et le taux de LSIL.

RÉSULTATS

Le tableau II montre la comparaison du taux de détection d'anomalies cytologiques

selon la méthode en couche mince (TP: thin prep) avec celui de la méthode conventionnelle (CS: conventional smear), en distinguant les études réalisées en «split-sample» et celles réalisées en «direct-to-vial». Pour chacun des types de protocoles, il est relevé plus de 50000 lames en couche mince. On observe une augmentation de la détection dans

TABLEAU II
Comparaison de la détection d'anomalies cytologiques

Type d'étude	Etude	Nombre de lames		Détection d'anomalies cytologiques		Augmentation de la détection
		TP	CS	TP LSIL	CS LSIL	
Split-sample	Howel et al. 1998	852	id.	19	14	35,7%
	Takahashi et al., 1997	2 000	id.	33	34	-3,0%
	Roberts et al., 1997	35 560	id.	357	294	21,4%
	Hutchinson et al., 1999	8 636	id.	295	262	12,5%
	Shield et al., 1999	300	id.	17	15	13,3%
	Lee et al., 1997	7 360	id.	469	367	27,7%
	Total	54 708	id.	1190	986	20,6%
Direct-to-vial	Bolick et al., 1998	10 694	39 408	2,25%	0,80%	181,2%
	Papillo et al., 1998	8 574	18 569	1,62%	0,86%	88,3%
	Vassilakos et al., 1998	32 655	15 402	3,00%	0,80%	275,0%
	Total	51 923	73 379			

TP LSIL: détection de «Low grade Squamous Intraepithelial Lesion» par la méthode en couche mince

CS LSIL: détection de «Low grade Squamous Intraepithelial Lesion» par la méthode conventionnelle

toutes les études, à l'exception de celle de Takahashi et al. Dans ce cas, cela peut être dû à l'usage du coton et de la spatule en bois pour une partie des prélèvements de l'étude: ces instruments retiennent un plus grand nombre de cellules tandis que d'autres en délivrent beaucoup plus dans le liquide fixatif (10). Ce phénomène ne concerne en fait qu'une partie (non quantifiée) des prélèvements de l'étude. L'augmentation de la détection varie de -3 à 35% dans les études réalisées en «split-sample», tandis qu'elle est nettement plus importante, de 88 à 275%, dans les études réalisées en «direct-to-vial».

Seules sept études analysent la qualité du frottis. Les taux de frottis non satisfaisants pour chacune des méthodes sont repris en synthèse dans le tableau III. Pour chacun des deux protocoles, l'augmentation de la qualité des frottis est très nette, allant de 19 à 435% selon les études.

Mais il est à noter qu'il n'y a pas de différence significative entre les deux protocoles d'étude.

DISCUSSION

Les études en «split-sample» réalisées par Howell (10) et al. (petit nombre de cas) et Takahashi et al. (11) concluent à un résultat satisfaisant de la méthode en milieu liquide: les résultats sont équivalents ou légèrement meilleurs que ceux obtenus avec la méthode conventionnelle (d'une diminution de détection de 3% (11) à une augmentation de 35% (10); ils concluent que la technique en milieu liquide permet une automatisation de l'analyse des lames, d'où son intérêt. Les autres études réalisées en «split-sample» donnent des résultats similaires quant à la détection d'anomalies cytologiques (amélioration de 12 à 28%).

TABLEAU III
Comparaison de la qualité des frottis: nombre de frottis non satisfaisants

Type d'étude	Etude	Nombre de lames		Nombre de frottis non satisfaisants		Augmentation de la détection
		TP	CS	TP	CS	
Split-sample	Howel et al. 1998	852	id.	0	3	max.
	Roberts et al., 1997	35 560	id.	235	1258	435,0%
	Shield et al., 1999	300	id.	19	52	173,6%
	Lee et al., 1997	7 360	id.	114	136	19,2%
	Total	44 072	id.	368	1449	293,8%
Direct-to-vial	Bolick et al., 1998	10 694	39 408	0,29%	1,01%	248,2%
	Papillo et al., 1998	8 574	18 569	6,54%	13,83%	111,4%
	Vassilakos et al., 1998	32 655	15 402	0,40%	1,80%	150,0%
	Total	51 923	73 379			169,9%

TP: préparation en couche mince (thinprep)
CS: préparation conventionnelle (conventional smear)

Nos résultats sont similaires à ceux obtenus par Austin et al. (7) dans leur méta-analyse, pour ce qui concerne les études en «split-sample» que nous avons relevées. Les études réalisées en plongeant directement l'instrument de prélèvement dans le liquide de fixation («direct-to-vial») donnent quant à elles des résultats nettement plus performants: de 88 à 275% d'augmentation de la détection. En effet, toutes les cellules prélevées sont dans la solution, tandis que dans les études en «split-sample», une bonne partie des cellules restent sur la lame et sont tout à fait absentes du milieu liquide. Ceci confirme aussi la théorie du «random subsampling»: toutes les cellules de la solution ne sont pas utilisées pour préparer les lames en couches minces mais l'homogénéisation préalable de la solution permet une distribution des cellules au hasard et la présence de cellules pathologiques sur la lame. Austin et al (7) avaient déjà pointé un phénomène similaire en remarquant que les instruments de prélèvement qui adsorbent plus les cellules donnent l'impression d'une efficacité

moindre des techniques en milieu liquide. Ainsi, l'utilisation de coton-swab et de spatules en bois qui délivrent moins bien les cellules lorsqu'ils sont rincés dans la solution diminuent le nombre de cellules disponibles pour l'analyse et le taux de détection d'anomalies cytologiques.

La qualité des frottis est également augmentée par les nouvelles techniques. Plusieurs artéfacts sont en effet évités. L'immersion directe en milieu liquide diminue le risque de dessèchement du prélèvement. L'homogénéisation de la solution permet de dissoudre le mucus et de séparer les cellules. La filtration ou la sédimentation permettent d'ôter les débris cellulaires. On évite ainsi des superpositions cellulaires et des artéfacts qui rendent la lecture de la lame plus difficile voire impossible. Dans les faits, on diminue le taux de protocoles revenus «frottis non satisfaisant» ou «satisfaisant mais limité par ...», et donc le taux de reconvoque des patientes (et leur anxiété). Quel que soit le protocole d'étude utilisé, les résultats concordent: ils sont donc bien dus à la

technique en milieu liquide et pas au mode de prélèvement.

IMPLICATIONS EN MÉDECINE GÉNÉRALE

Au vu des études relevées dans la littérature, les nouvelles techniques utilisant les couches minces sont susceptibles d'apporter des avantages tant dans la qualité des frottis que dans la détection de lésions pré-cancéreuses.

L'intérêt pour le praticien est triple:

- une facilité au niveau technique: il suffit de plonger ou de rincer l'instrument de prélèvement dans le vial de liquide fixatif fourni par le laboratoire et de l'y envoyer,
- il y a moins de frottis à recommencer pour cause de mauvaise qualité,
- on augmente le taux de dépistage de lésions précancéreuses, ce qui est particulièrement intéressant dans les populations à haut risque ou ayant un suivi médical irrégulier. Un traitement plus précoce peut être proposé, selon le type de lésion.

Le choix des instruments de prélèvement

doit se faire selon les critères suivants: capacité à toucher la zone de jonction (puisque c'est le lieu où se développent les lésions précancéreuses) et une libération maximale des cellules dans le milieu fixatif pour qu'elles puissent être analysées (instrument le moins adsorbant possible). Le Cervex Brush est donc le meilleur instrument à utiliser: d'une part, il permet de prélever en un seul geste des cellules endocervicales et malpighiennes (étude de Buntinx and Brouwers (1)); d'autre part, il est l'instrument le moins adsorbant, un maximum de cellules prélevées sont délivrées dans le liquide fixatif.

En termes d'économie de la santé, il faut noter que l'investissement en nouveau matériel est important pour les laboratoires. Le bénéfice ne pourra être mesuré qu'à long terme, par le temps gagné par le pathologiste dans l'analyse des lames, la réduction du nombre de frottis à recommencer, et un moindre coût de traitements plus précoces.

A l'heure actuelle, la technique en couche mince est installée dans plusieurs laboratoires et mise à disposition des médecins qui souhaitent l'utiliser. Les résultats trouvés nous incitent à l'utiliser dans notre pratique.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. BUNTINX F., BROUWERS M. – Relation between device and detection of abnormality in cervical smears: a meta-analysis of randomised and quasi-randomised studies. *BMJ* 313: 1285-1290, 1996.
2. MARTIN-HIRSCH P., LILFORD R., JARVIS G., KITCHENER H.C. – Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 354: 1763-1770, 1999.
3. BUNTINX F., KNOTTNERUS J.A., ANDRÉ J., CREBOLDER H.F.J.M., ESSED G.G.M. – The effect of different sampling devices on the presence of endocervical cells in cervical smears. A systematic literature review. *Eur J Cancer Prev* 3: 3-30, 1994.
4. BONFIGLIO T.A., EROZAN Y.S. – *New Technology in gynecologic cytology: automation in cytology screening and thin-layer preparation techniques*. Dans: *Gynecologic cytopathology*. Ed. Lippincott-Raven publishers, Philadelphia, 1997.
5. VANKALCK J. – Le frottis cervical en médecine générale. *Louvain med* 114: 281-285, 1995.
6. JONES B.A., HEARD N.V. – Q Probes. Pap smear rescreening. Data analyze and critique. *College of American Pathologists*, 1993.
7. AUSTIN R.M., RAMZY I. – Increased detection of epithelial cell abnormalities by liquid-based gynaecologic cytology preparations. *Acta Cytol* 42 (1): 178-183, 1998.
8. BOLICK D.R., HELLMAN D.J. – Laboratory implementation and efficacy assessment of the ThinPrep cervical cancer screening system. *Acta Cytol* 42 (2): 209-213, 1998.
9. PAPILLO J.L., ZARKA M.A., ST-JOHN T.L. – Evaluation of the ThinPrep Pap test in clinical practice. A seven month, 16,314-case experience in northern Vermont. *Acta Cytol* 42 (1): 203-208, 1998.
10. HOWELL L.P., DAVIS R.L., BELK T.I., AGDIDOS R., LOWE J. – The Autocyte preparation system for gynecologic cytology. *Acta Cytol* 42 (1): 171-177, 1998.
11. TAKAHASHI M., NAITO M. – Application of the Cytorich Monolayer preparation system for cervical cytology. *Acta Cytol* 41 (6): 1785-1789, 1997.

12. ROBERTS J.M., GURLEY A.M., THURLOE J.K., BOWDITCH R., LAVERTY C.R.A. – Evaluation of the ThinPrep Pap test as an adjunction to the conventional Pap smear. *Med J Aust* 167: 466-469, 1997.
13. HUTCHINSON M.L., ZAHNISER D.J., SHERMAN M.E., HERREO R., ALFARO M., BRATTI M.C., HILDESHEIM A., LORINCZ A.T., GREENBERG M.D., MORALES J., SCHIFFMAN M. – Utility of Liquid-based cytology for cervical carcinoma screening – Results of a population-based study conducted in a region of Costa Rica with a high incidence of cervical carcinoma. *Cancer* 87 (2): 48-55, 1999.
14. SHIELD P.W., NOLAN G.R., PHILLIPS G.E., CUMMINGS M.C. – Improving cervical cytology screening in a remote, high-risk population. *Med J Aust* 170: 255-258, 1999.
15. VASSILAKOS P., GRIFFIN S., MEGEVAND E., CAMPANA A. – Cytorich liquid-based cervical cytologic test: screening results in a routine cytopathology service. *Acta Cytol* 42 (1): 198-202, 1998.
16. JORIS F., RICHARD J., TÖTSCH M. – Nouvelles techniques en cytologie: milieu liquide et couches minces. *Rev Med Suisse Romande* 119: 793-798, 1999.
17. LEE K.R., ASHFAQ R., BIRDSOONG G.G., CORKILL M.E., MCINTOSH K.M., INHORN S.L. – Comparison of conventional Papanicolaou smears and a fluid-based, thin-layer system for cervical cancer screening. *Obstet Gynecol* 90 (2): 278-284, 1997.
18. WILBUT D.C., CIBAS E.S., MERITT S., JAMES P.L., BERGER B.M., BONFIGLIO B.A. – Thinprep processor – clinical trials demonstrate an increased detection rate of abnormal cervical cytologic specimen. *Am J Clin Pathol* 101 (2): 209-214, 1994.
19. FERENCY A., ROBITAILLE J., FRANCO E., ARSENEAU J., RICHART R.M., WRIGHT T.C. – Conventional cervical cytologic smears vs Thinprepsmeas – a paired comparison study on cervical cytology. *Acta Cytol* 40 (6): 1136-1142, 1996.
20. DIAZ ROSARIO L.A., KAWABAT S.E. – Performance of a fluid-based, thin-layer Papanicolaou smear method in the clinical setting of an independent laboratory and an outpatient screening population in New England. *Arch Pathol Lab Med* 123 (9): 817-821, 1999.