

Una apología del diagnóstico citológico sobre material en fresco

José María Rivera Pomar

Tras 25 años de realizar una práctica sistemática de la citología intraoperatoria y en material remitido en fresco en nuestro Departamento, lo que significa alrededor de 15.000 estudios, deseo recomendar y justificar su uso de rutina, que todavía no se realiza de manera sistemática en muchos laboratorios en los que el diagnóstico intraoperatorio se basa solamente en los cortes de congelación,

La literatura, a lo largo de los últimos años, ha establecido de manera inequívoca que la citología intraoperatoria contribuye con una información muy importante al diagnóstico histológico y así lo demuestran la mayor parte de los trabajos que se adjuntan en la relación bibliográfica que figura al final. En muchos casos añade todavía un considerable valor extra, ya que el detalle citológico es siempre mucho mejor en las muestras citológicas que en los cortes. Por otra parte, la disposición celular añade una importante información sobre la naturaleza epitelial o no-epitelial de una lesión neoplásica y contribuye también a revelar aspectos específicos sobre su histogénesis.

Aunque la evaluación citológica de muestras de tejidos frescos fue introducida en 1927 por Dudgeon y Patrick, todavía hoy esta técnica no ha llegado a alcanzar una aceptación satisfactoria. Las razones por las cuales no existe una convicción universal sobre la utilidad de la misma no están todavía completamente claras, probablemente están relacionadas con la escasa fiabilidad que muchos patólogos siguen manteniendo en la citología, juntamente con un temor a la responsabilidad legal en el diagnóstico basado sólo en ésta.

A lo largo de los últimos años una importante cantidad de publicaciones, alguna como la más reciente de Gupta y Baloch han realzado el valor de la citología en el diagnóstico morfológico

intraoperatorio. Los datos procedentes de la mayoría de estos trabajos apoyan la necesidad de introducir el estudio citológico sistemático en los procedimientos de rutina del diagnóstico intraoperatorio y en todas las muestras que llegan en fresco a los Servicios de Anatomía Patológica. En muchos casos es incluso preciso mentalizar al clínico para que muchas de las que ahora se remiten fijadas, en el futuro sean remitidas en fresco, si fuese posible.

También en material de autopsia, el examen citológico es enormemente útil. Así lo demuestran, por ejemplo los estudios de Fariña, quien la usa mediante la técnica de la ecopsia, que ella y su grupo han desarrollado, en el cual se puede realizar estudio citológico de los líquidos aspirados del cadáver y de los cilindros de tejido obtenidos mediante punciones guiadas por ultrasonografía.

La citología por impronta o por raspado de la superficie (scrape), dependiendo de la naturaleza del material estudiar, es realmente simple, barata, rápida y eficaz. Deberían ser realizados sistemáticamente preparados citológicos de todas los tejidos en fresco antes de procesar la muestra tanto para congelación como antes de fijarla para la inclusión en parafina. El producto del raspado puede colocarse sobre un portaobjetos y proceder con él a realizar un extendido, como si se tratase de una PAAF.

El examen de los extendidos citológicos puede cooperar de manera muy importante al diagnóstico. En la mayor parte de las consultas intraoperatorias, éste puede ser emitido en muy pocos minutos solo con el examen citológico, bastante antes de que los cortes por congelación puedan estar listos para su observación.

Recientemente se han publicado diversos trabajos sobre su utilidad en la determinación de la afectación de bordes de resección operatorios

en los tumores y también en la búsqueda de metástasis en ganglios centinela.

Pero la citología intraoperatoria debe ser considerada como una herramienta de ayuda, más que como algo competitivo con los cortes histológicos y no pensar que realmente pueda reemplazarlos. Existen, sin embargo, ocasiones en las cuales lo puede hacer con resultados sorprendentes. Esto tiene lugar especialmente con muestras muy pequeñas, como ocurre con las biopsias estereotácticas de cerebro y de otras localizaciones. También en aquellos casos en los que sea difícil obtener cortes por congelación porque la naturaleza del material dificulta la obtención de buenos cortes y por ello existe riesgo de perder la muestra (un cordoma, por ejemplo). Si se toman porciones muy pequeñas de estos fragmentos es posible obtener varios extendidos o preparados de aplastamiento de buena calidad antes de proceder a la fijación y al proceso rutinario de inclusión en parafina del material restante.

En muestras tomadas de lesiones infecciosas, algunas veces parcialmente necróticas, la identificación de micro-organismos es normalmente más fácil través de la citología que con los cortes histológicos. Los protozoos y los hongos pueden ser observados con mucha mayor precisión en los frotis teñidos simplemente con Diff-Quick. Su interpretación y su diagnóstico podrán así ser rápidamente realizados.

La precisión diagnóstica de los estudios citológicos de material de tejidos en fresco es básicamente similar al de la biopsia intraoperatoria. En algunos estudios iniciales publicados hace ya años, se establecía una 1.6 % de errores en la citología intraoperatoria contra un 0.8 % en los cortes por congelación. Sin embargo, tales diferencias se han reducido considerablemente en las publicaciones más recientes y esto se atribuye al incremento de la experiencia en la interpretación citológica por una muy buena parte de los patólogos.

Hace años, Zabalza y cols. han evaluado en nuestro departamento esta precisión diagnóstica mediante el estudio de 666 preparados citológicos consecutivos de biopsias intraoperatorias.

Del mismo modo que se hizo en estudios previos, los preparados citológicos iniciales fueron

teñidos con hematoxilina y eosina. Se realizaron simultáneamente otros que posteriormente se tiñeron con Papanicolaou y May-Grünwald-Giemsa. En algunos casos, tras la observación de aquellos iniciales, teñidos con hematoxilina-eosina se tomaron algunas improntas extra que fueron reservadas para coloración a posteriori con PAS, oil red O y otras técnicas especiales, incluyendo la inmunocitoquímica, si se consideró necesaria.

Todos los casos se revisaron por un citopatólogo con amplia experiencia, que dispuso solamente de idéntica información clínica que la remitida para el diagnóstico histopatológico. El citopatólogo desconocía tanto el diagnóstico histológico como el citológico que se emitieron en el momento de la realización de los exámenes intraoperatorios. Aunque los diagnósticos histopatológicos fueron emitidos por diferentes patólogos, todos ellos fueron reconsiderados por los autores sin que se observasen discrepancias con los iniciales.

Las muestras provenían de lesiones de diversos tejidos y órganos. De los casos objeto del estudio, 421 (63%) correspondieron a lesiones malignas y 245 (26,79%) un lesiones benignas.

Tras el estudio se efectuaron los siguientes análisis estadísticos comparativos:

1. Diagnóstico citológico versus cortes por congelación en criomicrotomo.
2. Diagnóstico citológico versus cortes de parafina
3. Diagnóstico histológico en cortes por congelación versus diagnóstico en cortes en parafina.

En 128 casos del total, la citología intraoperatoria fue considerada inadecuada para el diagnóstico. De los 538 casos restantes, 184 correspondieron a lesiones benignas (34,2%) y 354 (65,8%) un lesiones malignas. El número mayor de casos no diagnósticos correspondieron a piel (46,87%); hígado (36,36%), y hueso (33,33%). Sin embargo, el número de casos procedentes de estas localizaciones fue escaso.

La comparación entre diagnósticos por citología y por cortes en parafina mostró una sensibilidad de 86,7% y una especificidad de 93,48% para lesiones benignas y una sensibilidad del 96,47% y una especificidad del 92,66% para las malignas.

Los mejores resultados en nuestro material para lesiones benignas y malignas correspondieron a biopsias de la vía biliar, mama, ganglios linfáticos y SNC. En general, la precisión diagnóstica de la citología en estos órganos fue mejor que la media de todos los casos. La menor especificidad para lesiones benignas fue obtenida en el tubo digestivo y para las malignas en los órganos endocrinos.

Como conclusión, podemos afirmar que la precisión diagnóstica general obtenida en nuestro material se consiguió mediante el uso combinado de ambas técnicas, llegando a alcanzar un 99,85%.

A lo largo de los últimos años se han introducido ampliamente en el diagnóstico las biopsias percutáneas con aguja gruesa, sobre todo en la mama y en pulmón pero también en muchos otros órganos. Esto probablemente ocurrió en parte como una consecuencia de una falta de confianza en la citología, una resistencia a aceptar la punción aspiración con aguja fina y también por la necesidad de saber más acerca del carácter «in situ» o invasor de las lesiones neoplásicas y tener la ventaja de la observación de la estructura tisular. Sin embargo, en muchas ocasiones, el material obtenido por este procedimiento es más válido para el estudio citológico que para el histológico.

El desarrollo en los últimos tiempos de nuevas técnicas de imagen, tales como la localización de lesiones guiada ecográficamente o por TAC, el perfeccionamiento de las pistolas automáticas de biopsia y de los dispositivos radiológicos digitales estereotácticos computerizados han favorecido también la tendencia al uso de estos nuevos procedimientos.

Sin embargo, la experiencia que muchos patólogos han tenido y tienen con el material procedente de algunas biopsias percutáneas con aguja gruesa resulta en ciertos casos no tan buena como podría haberse esperado, a causa de la presencia frecuente de artefactos tisulares o en su mayor parte de material necrótico solamente.

En patología mamaria, ha surgido modernos dispositivos estereotácticos basados en la radiología digital, que permiten efectuar resecciones de lesiones completas mediante la extracción de múltiples cilindros gruesos de tejido como la

mamotomía bajo vacío. Esta facilita una importante cantidad de material, que llega en gran parte de casos a poder extirpar la lesión completa, si esta es circunscrita y de pequeño tamaño. Estamos obligados a reconocer que en lesiones mamarias no palpables, tengan o no microcalcificaciones, la mamotomía y las biopsias percutáneas con aguja gruesa son en estos momentos el procedimiento diagnóstico de elección. Pero la citología puede también ayudar considerablemente al diagnóstico morfológico en estos casos, cuando se asocia a estos procedimientos diagnósticos actuales. Se pueden realizar preparados citológicos de una manera rápida y simple a partir de muestras obtenidas por cualquiera de estos sistemas. Los frotis pueden ser hechos mediante el simple deslizamiento del tejido sobre el portaobjetos. La confección de preparados por citocentrifugación del líquido en el que son remitidas las muestras permitirá asimismo efectuar estudios citológicos.

En nuestro país los dispositivos de mamotomía fueron recientemente introducidos y están siendo usados cada vez más en el diagnóstico en patología mamaria, sustituyendo a una gran parte de las biopsias quirúrgicas. Nuestra experiencia, tras el estudio de alrededor de 500 casos es muy buena y mejor todavía si se complementa sistemáticamente con el estudio citológico.

El lema del último Congreso de la Academia Internacional de Citología en Amsterdam era: «Citología Diagnóstica, ¿Arte o Ciencia? La Nueva Era de la Citología desde una Perspectiva Multidisciplinaria».

Si acudimos simplemente al Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua y buscamos las definiciones de Arte y Ciencia nos encontramos con lo siguiente:

Una primera definición de Arte afirma que es una «Virtud, disposición e industria para hacer una cosa». Una segunda definición dice: «Conjunto de preceptos y reglas necesarias para hacer bien alguna cosa». Existe todavía otra en la que se incluyen tres cualidades «cuidado», «maña» y «astucia».

Es evidente que cualquiera de estas definiciones puede ser plenamente aplicada a la Citología.

Por otra parte, la Ciencia aparece definida como el «Conocimiento cierto de las cosas, por

sus principios y causas». Una segunda definición afirma que es el «Cuerpo de doctrina metódicamente formado y ordenado que constituye un ramo particular del saber humano». Finalmente, una última definición nos habla acerca de «Habilidad, maestría y conjunto de conocimientos en cualquier cosa». Como puede apreciarse, las definiciones de Arte y Ciencia tiene un conjunto de conceptos comunes.

Sin embargo, en algunas de las definiciones de Ciencia aparecen dos conceptos nuevos que no están contenidas en las de Arte. Una de ellas es el requisito de la existencia de un cuerpo de doctrina, la existencia de un conocimiento acumulado a lo largo de los tiempos. El segundo concepto, quizás el de mayor excelencia, es la necesidad del uso de un método, la aplicación de una sistemática para hacer cualquier cosa y de guardar un orden en el conocimiento adquirido acerca de tales cosas.

Indudablemente, la progresión en una Ciencia tiene lugar mediante el uso del método científico, que es la base de la Investigación moderna. Siguiendo a la mayoría de los epistemólogos, en el desarrollo de toda investigación científica se precisan cuatro pasos consecutivos: Observación, Experimentación, Desarrollo de un supuesto o hipótesis y verificación de una evidencia dada.

La Citología diagnóstica es un Arte a la vez que una Ciencia, pero es en realidad una Ciencia nueva, con solamente unos 60 años de desarrollo.

Como regla general, se puede considerar que el impresionante avance de la mayoría de las Ciencias tuvo lugar mediante la experimentación, complementada con la observación. Sin embargo, en la Morfología Biológica, en la Patología (y la Citología Diagnóstica es realmente una parte importante de ella), esta progresión estuvo fundamentalmente basada en la observación, a causa del carácter estático de la morfología. Por otra parte, también porque se desarrolló casi exclusivamente en la esfera humana, y el hombre, sin duda, no es un buen sujeto para la experimentación sin que se realice una transgresión de las más elementales reglas de la ética.

La meta más importante de la Citología Clínica es el Diagnóstico. El Diagnóstico se define como el «Arte o el acto de conocer la naturaleza

de la enfermedad por la observación de síntomas y signos». De aquí que el recurso más importante a nuestra disposición para el avance de la Citología Clínica sea el de la observación y el de la verificación de los fenómenos observados.

Sin embargo, en algunos casos, como decía Ramón y Cajal: «La pesquisa por si misma tiene como origen no solamente la observación personal, sino también en una especie de crítica, en una aversión sentida a priori por nuestro espíritu en relación con ciertas doctrinas más o menos aceptadas».

El método de investigación en Citología diagnóstica, que no es diferente del usado en cualquier investigación Clínica a la que pertenece, es ciertamente bastante limitado, ya que no es posible complementarlo con el soporte de la experimentación. Aunque, desde el uso de la Punción Aspiración, el examen citológico puede ser repetido varias veces con facilidad y sin mayores complicaciones en una misma lesión.

Hay que reconocer que tal tipo de método de investigación fue usado a lo largo de muchos años, y fue soportado sobre una buena base de correlación clínicopatológica multidisciplinaria. A esto responde la segunda parte del lema del último Congreso de la IAC: «Nueva Era de la Citología desde una Perspectiva Multidisciplinaria «

Lo que he escrito acerca del diagnóstico citológico intraoperatorio y en material fresco en está íntimamente relacionado con el perfeccionamiento del diagnóstico citológico y yo estoy fuertemente convencido de que es uno de los pilares esenciales de su desarrollo.

La correlación entre la morfología citológica e histológica es estrictamente necesaria, porque el progreso de la Citología se soportará a partir de ahora no solamente en el inicial campo de la citología exfoliativa del aparato genital femenino o de los líquidos corporales.

No tengo ninguna duda de que el desarrollo de la moderna citología yace en la mejora de la eficacia diagnóstica de Punción Aspiración con Aguja Fina. Y el único camino para poder alcanzarlo es mediante el establecimiento de una correlación sistemática e implacable entre histopatología y citología. El modo más fácil de hacer esto es aplicando esta comparación directa al mayor número posible de casos mediante la incorporación del

examen citológico a la rutina diagnóstica de cualquier material en fresco (biopsias intraoperatorias, biopsias percutáneas, etc., etc.).

Hasta hace poco, en la mayoría de los casos, la PAAF fue solamente útil para establecer una simple diferencia entre benignidad y malignidad o entre la naturaleza epitelial o no epitelial, inflamatoria, granulomatosa o neoplásica de las lesiones (y evidentemente esto es mucho, dada la sencillez y bajo costo del método). Sin embargo, solamente de modo ocasional y con mucho temor nos aventuramos a especificar en los informes citológicos de punciones a poner un apellido con el tipo concreto de la lesión. Y la verdad es que ahora y cada vez más esto se puede hacer en numerosos casos. El que no se prodigue es básicamente debido de nuevo a una falta de confianza en el diagnóstico citológico, que aún perdura en muchos de los patólogos y citopatólogos, aunque cada vez menos. Es preciso reconocer que las causas reales de ello son, por una parte, el hecho de que aun hay algunos patólogos que siguen sin tener una formación citológica consistente y no están convencidos acerca de las posibilidades de obtener un diagnóstico preciso solamente mediante la citología. Por otra parte, todavía existen citólogos que no provienen del campo de la Anatomía Patológica (son cada vez menos) que carecen de la adecuada base morfológica, lo que no facilita el establecimiento de una conexión estricta y continua con los patólogos. También, sin duda, porque la mayor parte de los citólogos y citopatólogos deberán lidiar a diario con el extraordinariamente importante número de exámenes procedentes de la prácticamente única vertiente preventiva de la citopatología, los Programas de detección precoz del Cáncer Genital Femenino, que absorbe la mayoría de su tiempo y de su interés.

Por otra parte, estamos obligados cada vez más a estimular la realización de publicaciones multidisciplinarias, en las cuales los aspectos citológicos sean mostrados conjuntamente con los clínicos, histopatológicos, inmunocitoquímicos y los de patología molecular. Ultimamente, y de un modo un tanto tímido, en están apareciendo trabajos, revisiones y en algunos casos monografías de Patología, en los cuales, juntamente con los aspectos histopatológicos, se

incluyen descripciones citológicas de muchos procesos, enfatizando la correlación cito-histopatológica. La reciente monografía publicada en español por los Dres. Lacruz-Pelea y Escalona, sobre Tumores del Sistema Nervioso es un muy buen ejemplo de esto. Es de esperar que esta tendencia aumente en el futuro. Este es probablemente el mejor modo de convencer a algunos patólogos escépticos y a los residentes en formación acerca de lo que la citología puede todavía aportar al diagnóstico.

Para estas razones, tal vez una de las más importantes funciones de la citología de rutina de tejidos en fresco es la del aprendizaje. Y es por ello uno de los mejores caminos para contribuir a la formación de buenos citopatólogos.

Es indudable que la citología intraoperatoria y de tejidos en fresco será el nexo de unión y el punto de encuentro entre ambas caras del diagnóstico morfológico, la cito- y la histopatología. Es también necesario tener en cuenta que las células obtenidas de muestras en fresco están en condiciones mucho mejores que las de los tejidos fijados para realizar no solamente la observación rutinaria, sino también un amplio espectro de técnicas. Dado que habitualmente disponemos en estos casos de un abundante material para efectuar preparados citológicos, con ellos se puede realizar inmunocitoquímica, diversas variantes de la hibridación del ADN, PCR y otras técnicas últimamente desarrolladas. Por ejemplo, el material de ganglio linfático se puede usar para determinación de inmunofenotipo por citometría de flujo.

En Citología, como en la mayor parte de los campos de la Medicina, el Arte y la Ciencia se entremezclan de manera íntima, tanto que se superponen. El Lema del Congreso al que aludía no puede ser establecido como un dilema o como una disyuntiva entre el Arte y la Ciencia, sino como una suma de ambas cosas, ya que Arte y Ciencia son complementarias. Ambas son simplemente en conjunto una parte fundamental del más excelente acto de la profesión médica, que es el Diagnóstico. De nuevo, acudiendo a las definiciones del Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, «La Medicina es la Ciencia y el Arte de precaver y curar las enfermedades del cuerpo humano».

BIBLIOGRAFÍA

- Abrams J, Silverberg SG: The role of intraoperative cytology in the evaluation of gynecologic disease. *Pathol annu* 1989; 24 pt 2: 167-87.
- Acs G, Baloch ZW, LiVolsi VA: Intraoperative consultation: An historical perspective. *Seminars Diagn. Pathol.* 2002; 19: 190-191.
- Albert US, Duda V, Hadji P, Goerke K, Hild F, Bock K, Ramaswamy A, Shulz KD: Imprint cytology of core needle biopsy specimens of breast lesions. A rapid approach to detecting malignancies, with comparison of cytologic and histopathologic analyses of 173 cases. *Acta cytol* 2000; 44: 57-62.
- Anastasiadis P, Sivridis E, Koutlaki N, Tamiolakis D, Galazios G, Tsikouras P: The significance of rapid intraoperative cytology in the evaluation of intraperitoneal and retroperitoneal spread of cervical cancer. *Gynecologic oncology.* 2002; 84: 102-9.
- Anastasiadis P, Romanidis K, Polichronidis A, Koutlaki N, Tamiolakis D, Simopoulos K: The contribution of rapid intraoperative cytology to the improvement of ovarian cancer staging. *Gynecol oncol* 2002; 86: 244.
- Borhesi MR, Romanelli L: Intraoperative cytology in otorhinolaryngologic and cervical pathology. *Pathologica.* 1994; 86: 291-6.
- Cartwright DM, Howell LP: Intraoperative cytology as an elective surgical procedure. Analysis of 57 cases. *Acta cytologica.* 1993; 37: 280-6.
- Chang MC, Chen RD, Ho WL: Intraoperative cytology: the use of Liu's stain for immediate diagnosis. *Chung hua i hsueh tsa chih-chinese medical journal.* 1993; 51: 368-75.
- Costa MJ, Sidawy MK: Follicular lesions of the thyroid: intraoperative cytology. *Modern pathology.* 1989; 2: 521-5.
- Creager AJ, Shiver SA, Shen P, Geisinger KR, Levine EA: Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic melanoma by imprint cytology. *Cancer* 2002; 94: 3016-22.
- Creager AJ, Geisinger KR: Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for breast carcinoma: current methodologies. *Adv. Anat pathol* 2002; 9: 233-43.
- Creager AJ, Shaw JA, Young PR, Geisinger KR: Intraoperative evaluation of lumpectomy margins by imprint cytology with histologic correlation: a community hospital experience. *Arch pathol lab med.* 2002; 126: 846-8.
- Cubukcu A, Gonullu NN, Kacar SO, Alponat A, Paksoy N: Imprint cytology in the endoscopic diagnosis of gastrointestinal malignancies. *Hepato-gastroenterology* 2002; 49: 198-200.
- Dabbs DJ, Hafer L, Abendroth CS: Intraoperative immunocytochemistry of cytology scrape specimens. A rapid immunoperoxidase method for triage and diagnosis. *Acta cytol* 1995; 39: 157-63.
- De Rosa G, Boschi R, Boscaino A, Petrella G, Vetrani A, Palombini L, Pettinato G: Intraoperative cytology in breast cancer diagnosis: comparison between cytologic and frozen section techniques. *Diagnostic cytopathology.* 1993; 9: 623-31.
- Dusmez D, Aydin O, Akbay E, Cayan S, Kanik EA: Touch imprint cytology in biopsy of the infertile testis. *Acta cytol* 2001; 45: 990-4.
- Dutta SK, Chattopadhyaya A, Roy S: Evaluation of fine needle aspiration and imprint cytology in the early diagnosis of breast lesions with histopathological correlation. *J indian med assoc* 2001; 99: 421-3.
- Eltabbakh GH, Trask CE: Scrape cytology for intraoperative evaluation of lymph nodes in gynecologic cancer. *Obstet gynecol* 2000; 95: 67-71.
- Fariña J, Millana MC: Applications of ultrasonography on the post-mortem examination. *J.E.M.U.* 1998; 19: 280-286.
- Fariña J, Millana MC, Blanco ML, Fernández MJ, Furio V, Aragoncillo P, Cuevas V, Belda E: Ultrasonographic autopsy or eopsy: A non-invasive technique (Abstract). *Acta cytol* 1996; 40: 808-809.
- Frankel KA. Correspondence RE: Basolo F, Baloch ZW, Baldanzi A, Miccolo P, Livolsi VA: Usefulness of ultrafast papanicolaou-stained scrape preparations in intraoperative management of thyroid. *Mod pathol* 1999; 12: 653-7.
- Geza ACS, Zubair W, Baloch ZW, Livolsi VA: Intraoperative consultation: an historical perspective. *Seminars in diagnostic pathology,* 2002; 19: 190-1.
- Green RS, Mathew S: The contribution of cytologic imprints of stereotactically guided core needle biopsies of the breast in the management of patients with mammographic abnormalities. *Breast j* 2001; 7: 214-8.
- Guarda LA: Intraoperative cytologic diagnosis: evaluation of 370 consecutive intraoperative cytologies. *Diagnostic cytopathology.* 1990; 6: 235-42.
- Gupta PK, Baloch ZW: Intraoperative and on-site cytopathology consultation: Utilization, limitations and value. *Seminars Diagn. Pathol.* 2002; 19: 227-236.
- Hahn PF, Eisenberg PJ, Pitman MB, Gazelle GS, Mueller PR: Cytopathologic touch preparations (imprints) from core needle biopsies: accuracy compared with that of fine-needle aspirates. *Am j roentgenol* 1995; 165: 1277-9.

- Hitchcock E, Morris CS, Sotelo MG, Salmon M: Comparison of smear and imprint techniques for rapid diagnosis in neuro-oncology. *Surg neurol* 1986; 26: 176-82.
- Hoda RS, Hoda SA, Reuter VE: Intraoperative touch-imprint cytology of germ cell neoplasms. *Diagn cytopathol* 1996; 14: 393-4.
- Jacobs TW, Silverman JF, Schroeder B, Raza S, Baum JK, Schnitt SJ: Accuracy of touch imprint cytology of image-directed breast core needle biopsies. *Acta cytol* 1999; 43: 169-74.
- Jayaram G. Method of smear preparation in intraoperative cytology (letter, comment). *Acta cytologica*. 1993; 37: 111-2.
- Kessaris DN, Wasserman P, Mellinger BC: Histopathological and cytopathological correlations of percutaneous testis biopsy and open testis biopsy in infertile men. *J urol* 1995; 153: 1151-5.
- Kjurkchiev G, Valkov I: Role of touch imprint and core biopsy for detection of tumor metastases in bone marrow. *Diagn cytopathol* 1998; 18: 323-4.
- Kontozoglou TE, Cramer HM: The advantages of intraoperative cytology. Analysis of 215 smears and review of the literature. *Acta cytologica*. 1991; 35: 154-64.
- Krause JR, Srodes C, Lee RE: Use of the bone marrow imprint in the diagnosis of leukemic reticuloendotheliosis («hairy cell leukemia»). *Am j clin pathol* 1977; 68: 368-71.
- Lacruz-Pelea, C, Escalona-Zapata J: Diagnóstico Citológico de los tumores del Sistema Nervioso Central. Correlación cito-histológica. CésarViguera ed. 2000. Barcelona (España).
- Lee A, Krishnamurthy S, Sahin A, Symmans WF, Hunt K, Sneige N: Intraoperative touch imprint of sentinel lymph nodes in breast carcinoma patients. *Cancer* 2002; 25; 96: 225-31.
- Llatjos M, Castella E, Fraile M, Rull M, Julian FJ, Fuste F, Rovira C, Fernandez-Llamazares J: Intraoperative assessment of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma: accuracy of rapid imprint cytology compared with definitive histologic workup. *Cancer* 2002; 96: 150-6.
- Newman MR, Frost FA, Sterrett GF, Bourke AG, Thompson RI, Hastrich DJ, Ingram DM: Diagnosis of breast microcalcifications: a comparison of stereotactic fna and core imprint cytology as adjuncts to core biopsy. *Pathology* 2001; 33: 449-53.
- Noguchi M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: an overview of the japanese experience. *Breast cancer* 2001; 8: 184-94.
- Oneson RH, Minke JA, Silverberg SG: Intraoperative pathologic consultation. An audit of 1,000 recent consecutive cases. *Am j surg pathol* 1989; 13: 237-43.
- Paessler M, Livolsi VA, Baloch ZW. Role of ultrafast papanicolaou-stained scrape preparations as an adjunct to frozen sections in the surgical management of thyroid lesions. *Endocr pract* 2001; 7: 89-94.
- Sabharwal BD, Malhotra V, Aruna S, Grewal R: Comparative evaluation of bone marrow aspirate particle smears, imprints and biopsy sections. *J postgrad med* 1990; 36: 194-8.
- Saito Y, Yamakawa Y, Kiriya M, Fukai I, Kondo S, Kaji M, Yano M, Yokoyama T, Fujii Y: Diagnosis of visceral peritoneal invasion by lung cancer using intraoperative touch cytology. *Ann thorac surg*. 2002; 73: 1552-6.
- Smidt ML, Besseling R, Wauters CA, Strobbe LJ: Intraoperative scrape cytology of sentinel lymph node in patients with breast cancer. *Br j surg* 2002; 89(10): 1290-3.
- Shidham VB, Dravid NV, Grover S, Kher AV. Role of scrape cytology in rapid intraoperative diagnosis. Value and limitations. *Acta cytol* 1984; 28: 477-82.
- Shidham V, Gupta D, Galindo LM, Haber M, Grotkowski C, Edmonds P, Subichin SJ, George V, England J: Intraoperative scrape cytology: comparison with frozen sections, using receiver operating characteristic (ROC) curve. *Diagn cytopathol* 2002; 23: 134-139.
- Shidham VB, Kampalath B, England J: Routine air drying of all smears prepared during fine needle aspiration and intraoperative cytology studies. An opportunity to practice a unified protocol offering the flexibility of choosing a variety of staining methods. *Acta cytologica*. 2001; 45: 60-8.
- Scucchi LF, Di Stefano D, Cosentino L, Vecchio A: Value of cytology as an adjunctive intraoperative diagnostic method. An audit of 2,250. *Acta cytologica*. 1997; 41: 1489-96.
- Sidaway MK, Silverberg SG: Intraoperative cytology. Back to the future? *Am j clin pathol*. 1991; 96: 1-3.
- Silverberg SG. Intraoperative cytology: promise, practice, and problems. *Diagn cytopathol*. 1995; 13: 386-7.
- Stanley MW, Sidawy MK, Snachez MA, Stahl RE, Goldfischer M: Current issues in breast cytopathology. *Am j clin pathol* 2001; 113(suppl 1): 49-75.
- Tohnosu N, Nabeya Y, Matsuda M, Akutsu N, Watanabe Y, Sato H, Kato T, Uehara T, Ishii S, Yamazaki E: Rapid intraoperative scrape cytology assessment of surgical margins in breast conservation surgery. *Breast cancer* 1998; 25: 165-169.

- Van Diest PJ, Torrença H, Meijer S, Meijer CJ: Pathology analysis of sentinel lymph nodes. *Semin surg oncol* 2001; 20: 238-45.
- Wick MR, Mills SE: Evaluation of surgical margins in anatomic pathology. Technical, conceptual and clinical considerations. *Seminars Diagn. Pathol.* 2002; 207-318.
- Yang GC, Hoda SA. Combined use of the «scratch and smear» sampling technique and ultrafast. *Acta cytologica.* 1997; 41: 1513-8.
- Zabalza Estévez I, Rivera Pomar JM, García Riego A, Sampedro R: Citología por impronta en el diagnóstico intraoperatorio. *Citología* 1985; 7: 35-41.