

¹Gabriela Sofía Gómez-Macías, ¹Oralia Barboza-Quintana,
²Juan José Segura-Luna, ¹Ivett Miranda-Maldonado,
¹Álvaro Barbosa-Quintana, ¹Jesús Ancer-Rodríguez,
¹Juan Pablo Flores-Gutiérrez, ¹Raquel Garza-Guajardo

¹Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología,
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

²Departamento de Investigación,
Universidad Autónoma de Nuevo León

Monterrey, Nuevo León

Impronta citológica: herramienta en el diagnóstico transoperatorio

Comunicación con: Gabriela Sofía Gómez-Macías

Tel: (81) 8333 8181

Correo electrónico: bpositivo66@hotmail.com

Resumen

Introducción: desde 1929, la citología por impronta tiene un gran valor en la consulta transoperatoria como complemento diagnóstico y, en algunos casos, como método alterno.

Métodos: en un periodo de dos años, en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", a 416 especímenes para biopsia transoperatoria se les realizó impronta citológica o cortes por congelación. Se registraron los diagnósticos y se compararon con el diagnóstico final emitido con el análisis histológico definitivo. Se obtuvo la *p* estadística.

Resultados: nueve de los 416 especímenes (2.2 %) fueron diagnosticados en forma errónea por citología, y ocho de 384 (2.1 %) por congelación. La certeza diagnóstica para las improntas y para los cortes por congelación fue de 97.8 y 97.9 %. Seis de los 416 casos (1.4 %) tuvieron diagnóstico equivocado; la certeza diagnóstica fue de 98.5 % con ambos métodos.

Conclusiones: la citología transoperatoria es rápida, fácil de realizar y de bajo costo; aporta detalles morfológicos sobre células intactas y sin los artificios secundarios al enfriamiento. Utilizada conjuntamente con los cortes por congelación es de gran valor.

Palabras clave

periodo intraoperatorio
citodiagnóstico

Summary

Background: since 1929, the imprint cytology has a great value in the transoperatory as a diagnostic tool and in some cases as an alternate method.

Methods: during two years period, 416 transoperatory specimens and 384 frozen sections were performed in the Pathology and Cytopathology Department of the University Hospital, "Dr. José E. Gonzalez". Diagnoses were recorded and compared both methods with the final diagnosis given at definitive histological sections. The results were evaluated and *p* statistics was performed.

Results: nine of 416 patients (2.2 %) were incorrectly diagnosed by cytology, and 8 of 384 (2.1 %) by frozen section. The diagnostic accuracy for the imprint cytology was 97.8 % and 97.9 % for frozen section. Six of the 416 cases (1.4 %) were misdiagnosed by imprints and frozen sections; the percentage success was 98.5 % using both methods together. The *p* was statistically significant (0.0005).

Conclusions: the transoperatory cytology is a fast, easy and inexpensive. It provides morphological detail on intact cells and without the freezing artifacts, so its use as an adjunct to the frozen method is of great value.

Key words

intraoperative period
cytodiagnosis

En los últimos años se han publicado numerosos artículos que destacan el valor de la citología por impronta como complemento de la congelación y, en situaciones especiales, como método alterno.

El uso de la citología para el diagnóstico intraoperatorio fue descrito por Dudgeon y Patrick en 1927 en un artículo en el que analizaron 200 casos.¹ En 1934, Dudgeon y Barret publicaron una serie de 1000 casos con excelentes resultados.² A pesar de lo anterior, fue hasta la década de 1960 que

aparecieron algunos informes acerca del uso del método.³⁻⁵ Finalmente, en las décadas de 1970 y 1980 resurgió el interés por reproducir esta técnica, reflejado en numerosos reportes en la literatura mundial.⁶⁻¹⁸

Los cortes por congelación dan información arquitectural y los extendidos citológicos permiten evaluar la morfología sobre células bien preservadas y sin las modificaciones producidas por la congelación, por lo que ambos métodos son complementarios entre sí. En situaciones especiales y en

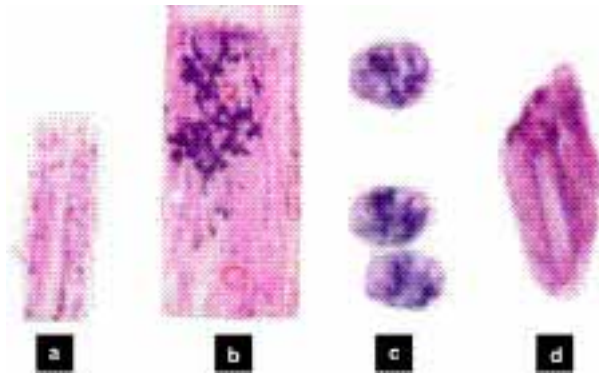


Figura 1 | Tipos de impronta citológica. a) Por raspado. b) Por aplastamiento. c y d) Por contacto

manos experimentadas es posible utilizar únicamente la técnica citológica, como en los procesos infecciosos por el virus de la inmunodeficiencia humana, para evitar contaminación del criostato; en especímenes muy pequeños, como los obtenidos por biopsia estereotáxica en neurocirugía; en especímenes muy firmes, como los tumores óseos, en los que no es posible disponer de cortes pero sí de raspados citológicos; y en situaciones de urgencia, como fallas técnicas del criostato.¹⁹

Existen diferentes técnicas para la realización de las improntas, dentro de las que se encuentran las siguientes (figura 1):

- *Por contacto:* recomendada en ganglios linfáticos y biopsias con aguja de tru-cut. Es útil en la mayor parte de los

tumores de consistencia blanda; la muestra se obtiene por aposición de la superficie del tejido contra el portaobjeto, o rodándolo sobre la laminilla en los especímenes pequeños.

- *Por aplastamiento entre dos portaobjetos:* técnica muy útil para fragmentos de tejido pequeño y blando, como el proveniente de tumores cerebrales.
- *Raspado de la superficie de corte del espécimen:* se emplea el borde de un portaobjeto u hoja de bisturí y se extiende el material colectado. Es el método más utilizado, puede realizarse en todos los tumores y es el de elección para tejidos firmes o duros (carcinomas mamarios escirrosos, tejido óseo, etcétera).

Para la tinción de las muestras puede recurrirse a la hematoxilina-eosina y a las tinciones de Papanicolaou y de Diff-Quick. La mejor alternativa será aquella con la que el patólogo esté más habituado. Algunas consideraciones respecto a cada tinción:

- *Tinción rápida con hematoxilina-eosina:* es la más popular, es útil en la mayoría de las ocasiones y permite la comparación de las características de las improntas con los cortes por congelación y las muestras definitivas. Esta técnica es la preferida por la mayor parte de los patólogos quirúrgicos, por su familiaridad con ella.
- *Técnica rápida de Papanicolaou:* es una buena alternativa ya que la mayoría de los patólogos la usa en su práctica citológica. Es excelente para evaluar las características nucleares, pero consume más tiempo que la hematoxilina-eosina.

Cuadro I | Comparación de los resultados por impronta citológica y cortes por congelación, según sitio corporal

	*Casos		Impronta		Congelación		% Certeza técnica combinada
	Errores/total		Errores/total	% Certeza	Errores/total	% Certeza	
Glándula mamaria	0/121		0/121	100.0	0/107	100.0	100.0
Sistema nervioso central	3/69		3/69	95.7	3/62	95.2	95.7
Tiroides	0/38		0/38	100.0	0/37	100.0	100.0
Ganglio linfático	0/37		0/37	100.0	2/34	94.1	100.0
Tejidos blandos	1/36		1/36	97.2	1/34	97.0	97.2
Genital femenino	1/27		1/27	96.3	1/26	96.1	96.3
Cabeza y cuello	1/23		1/23	95.7	1/23	95.7	95.7
Hígado, vías biliares y páncreas	0/19		1/19	94.7	0/18	100.0	100.0
Genital masculino	0/17		0/17	100.0	0/17	100.0	100.0
Hueso	0/11		1/11	91.0	0/10	100.0	100.0
Misceláneos	0/18		1/18	94.4	0/16	100.0	100.0
Total	6/416		9/416	97.8	8/384	97.9	98.5
<i>p</i>					0.0005		

*Número final de errores por ambos métodos

- *Diff-Quick*: consume menos de un minuto y está recomendada para lesiones linfoides, hematopoyéticas, con fondo hemorrágico, en sospecha de procesos infecciosos y en lesiones testiculares y de glándulas salivales.

El propósito de la presente investigación es describir la experiencia con la impronta transoperatoria y comparar sus resultados con los obtenidos con el corte por congelación y el corte definitivo, así como revisar la literatura relativa a este procedimiento.

Métodos

Se analizaron 416 especímenes consecutivos recibidos para biopsia transoperatoria en un periodo de dos años, en el Servicio de Anatomía Patológica y Citopatología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”. A todos se les efectuó impronta citológica y a 384, secciones por congelación. Los preparados citológicos fueron realizados por raspado, por contacto o por aplastamiento, y teñidos con hematoxilina-eosina. Las improntas citológicas fueron examinadas en forma inmediata por un patólogo con experiencia en citología, antes de que las secciones por congelación fueran interpretadas por otro patólogo. Se registraron los diagnósticos con uno y otro método y se compararon con el diagnóstico final derivado del análisis histológico definitivo.

Se valoraron los resultados por pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis, para la obtención de la *p* estadística.

Resultados

La distribución de los especímenes por sitio corporal se muestra en el cuadro I.

Cuadro II | Diagnóstico de lesiones de la glándula mamaria

Cambios fibroquísticos	41
Carcinoma	39
Fibroadenoma	28
Mastitis	4
Papilomas	5
Ginecomastia	2
Adenoma del pezón	1
Lipoma	1
Total	121

Cuadro III | Diagnóstico de lesiones del sistema nervioso central

Metástasis	11
Gliososis	11
Meningioma	8
Astrocitoma bien diferenciado	8
Astrocitoma anaplásico	7
Glioblastoma multiforme	6
Meduloblastoma y TNP	6
Adenoma hipofisiario	6
Quiste epidermoide	2
Ependimoma, ependimoma anaplásico, germinoma y craneofaringioma (cada uno)	1
Total	69

TNP = tumores neuroectodérmicos primitivos

Cuadro IV | Errores de diagnóstico con impronta citológica y cortes por congelación

Topografía	Impronta	Congelación	Diagnóstico final
Páncreas	Adenocarcinoma	Pancreatitis	Pancreatitis
Hueso	Tumor de células pequeñas, redondas y azules	Osteomielitis	Osteomielitis
Pulmón	Carcinoma	Liposarcoma metastásico	Liposarcoma metastásico
Ganglio linfático	Adenocarcinoma metastásico	Negativo	Adenocarcinoma metastásico
Ganglio linfático	Carcinoma papilar metastásico	Negativo	Carcinoma papilar metastásico
Ovario	Sospechoso de malignidad	Adenocarcinoma	Adenofibroma ovárico
Tejidos blandos	Sarcoma	Sarcoma	Schwannoma celular atípico
Sistema nervioso central	Meningioma	Meningioma	Plexos coroideos con numerosos cuerpos de psamoma
Glándula salival	Maligno	Maligno	Adenoma pleomórfico
Sistema nervioso central	Glioma	Glioma	Meningioma con degeneración lipomatosa
Sistema nervioso central	Metástasis	Metástasis	Meningioma microquistico

Cuadro V | Certeza diagnóstica de ambos métodos

Estudio	Casos (n)	Impronta (%)	Congelación (%)
Scucchi (1997) ²¹	2250	96.0	94.9
Guarda (1990) ²³	370	98.4	99.2
Scopa (1990) ²²	230	94.3	–
Presente estudio	416	97.8	97.9

Debido a fallas técnicas del criostato, 32 fueron evaluados solo con preparados citológicos (14 de mama, siete del sistema nervioso central, tres de ganglio linfático, dos de piel, dos de tejidos blandos y uno de hueso, hígado, ovario y tiroides); todos esos casos fueron diagnosticados correctamente. La topografía más frecuente fue la glándula mamaria (en 121 casos) y el sistema nervioso central (69) (cuadros II y III).

Nueve de 416 especímenes (2.2 %) fueron incorrectamente diagnosticados por citología, y ocho de los 384 (2.1 %)

analizados por congelación. La certeza diagnóstica para las improntas citológicas y para los cortes por congelación fue de 97.8 y 97.9 %, respectivamente. Seis de los 416 casos (1.4 %) tuvieron un diagnóstico equivocado, tanto con improntas como por cortes por congelación. El porcentaje de acierto fue de 98.5 % con ambos métodos (cuadro I); la *p* fue estadísticamente significativa (0.0005). En el cuadro IV se desglosan los casos con diagnóstico erróneo.

Discusión

La utilidad y la eficacia de la impronta para el diagnóstico transoperatorio han sido bien establecidas en varios informes.²⁰ El índice de correlación diagnóstica varía de 94 a 98 % en las series con el mayor número de casos²¹⁻²³ y el obtenido con cortes por congelación oscila entre 94 y 99 %.^{21,22} En el presente estudio, los índices fueron de 97.8 y 97.9 %, respectivamente (cuadro V), semejantes a los obtenidos en la inves-

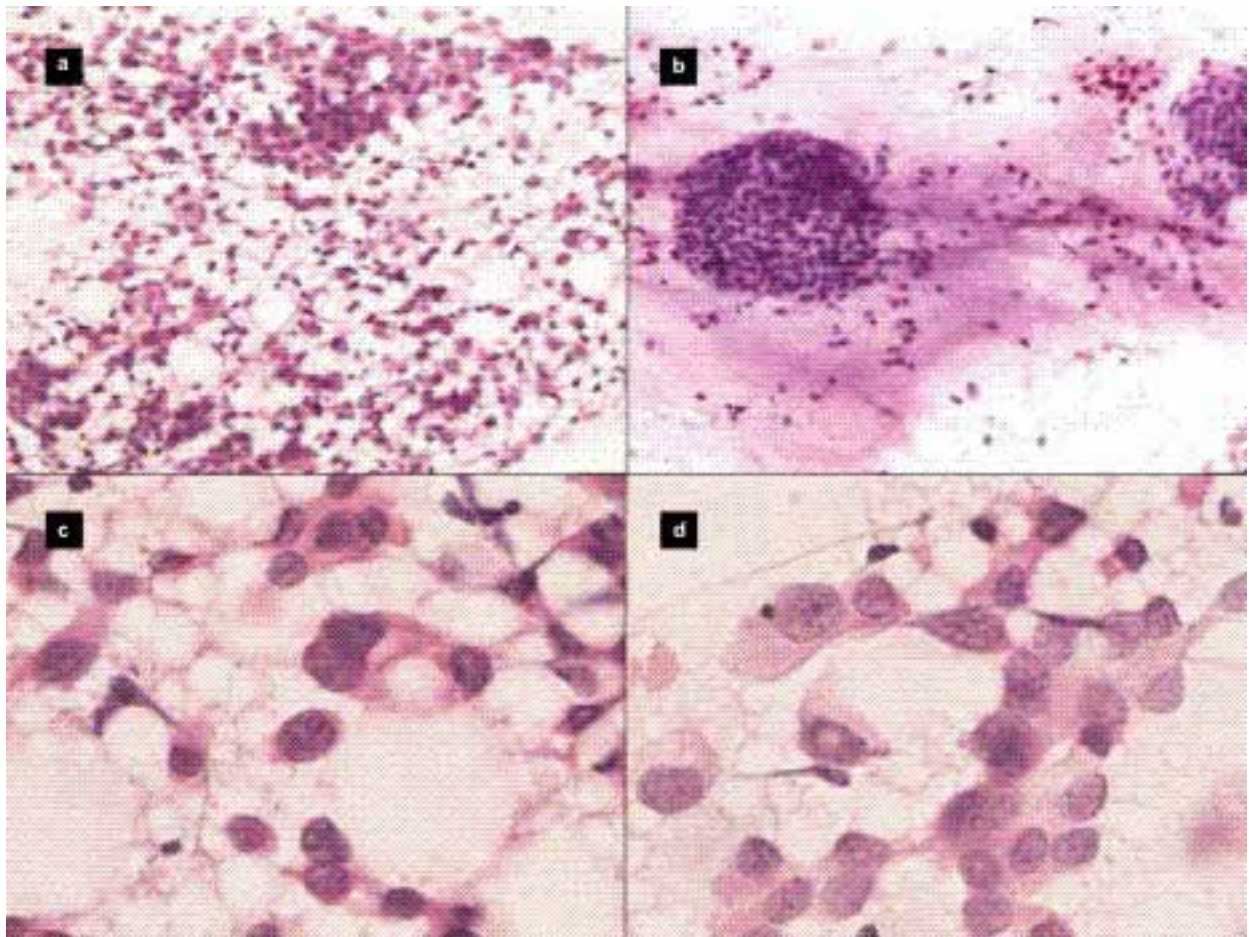


Figura 2 | a) Adenocarcinoma de glándula mamaria. b) Carcinoma mucinoso; cúmulo de células neoplásicas inmersas en un fondo de mucina. c y d) Células neoplásicas aisladas y en grupos laxos

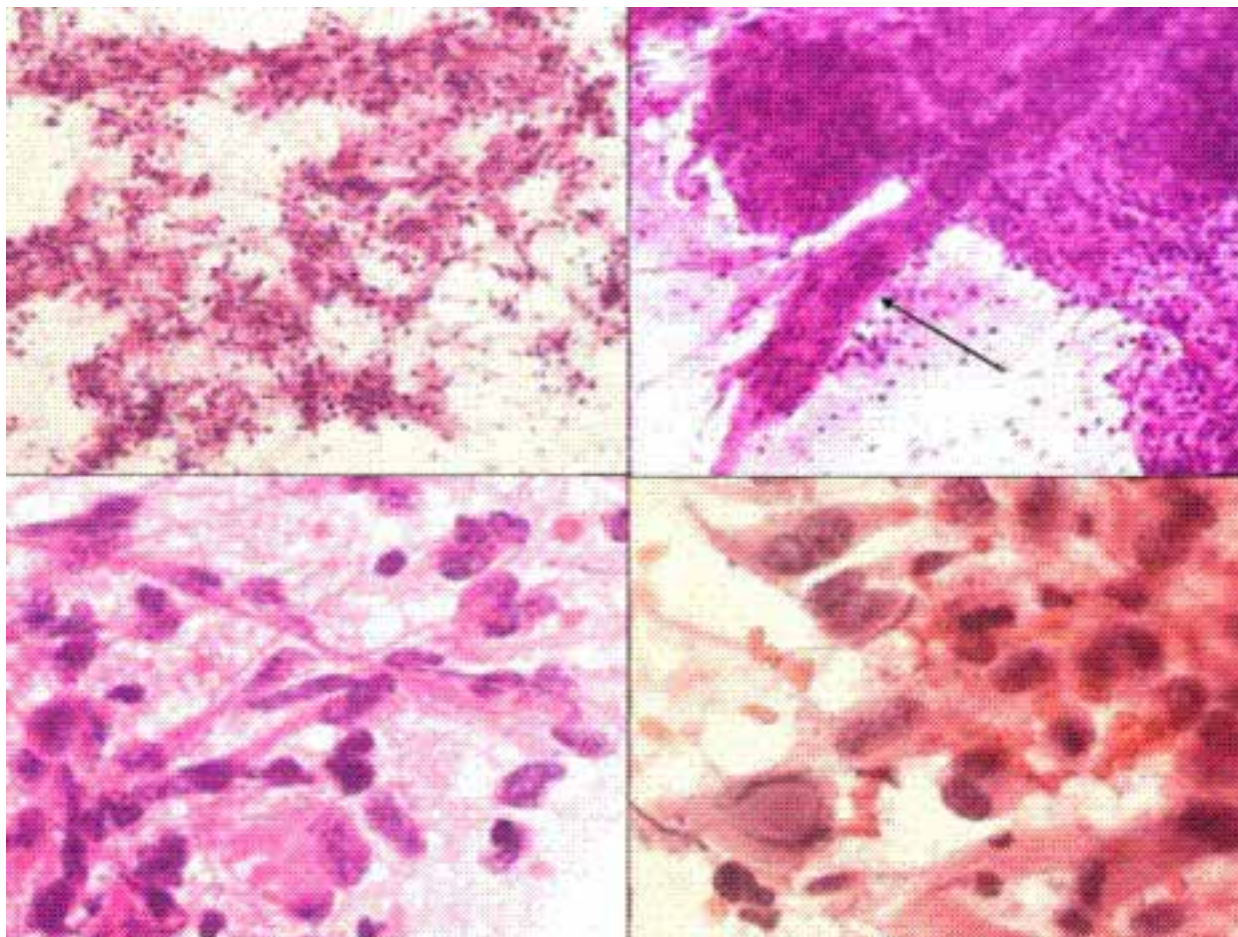


Figura 3 | Glioblastoma multiforme. Extendidos muy celulares con fragmentos de tejido necrótico y vasos sanguíneos ramificados e hiperplásicos (flecha); células con pleomorfismo marcado, núcleos irregulares y pseudo-inclusiones

tigación de Scucchi y sus colaboradores (96 % con la impronta y 94.9 % con los cortes por congelación), que hasta el momento registra el mayor número de casos de diagnóstico transoperatorio (2250).²¹

La certeza diagnóstica aumenta cuando se combinan ambos métodos. Mair y sus colaboradores, en 206 casos, obtuvieron una precisión diagnóstica de 99.5 %.²⁴ En nuestra investigación fue de 98.5 % y hubo oportunidad de corregir errores diagnósticos; los métodos se complementan, ya que los cortes por congelación muestran buenos detalles arquitectónicos en tanto que la citología ofrece excelentes detalles celulares.

Los errores diagnósticos (cuadro IV) consistieron en seis resultados falsos positivos por citología, en comparación con cuatro en el corte por congelación. No se obtuvieron falsos negativos por citología en comparación con dos en el corte por congelación; los errores de variedad fueron tres y dos, respectivamente. Se ha mencionado que los resultados falsos

negativos obtenidos por la técnica de corte por congelación son hasta tres veces más frecuentes que los falsos positivos, y son causados por errores de interpretación y muestreo.²⁵ Las especímenes que ocasionaron los errores provenían del ganglio linfático, en los cuales la interpretación de la impronta fue concordante con el diagnóstico final, lo cual demuestra la utilidad de la impronta en el análisis transoperatorio de algunos sitios.^{26,27}

Actualmente, la impronta también es utilizada para valorar la calidad celular de las muestras tumorales, incluso puede ser utilizada para extracción de ADN, reacción en cadena de la polimerasa y secuenciación de ciertos carcinomas como el de la glándula mamaria.

Los sitios corporales de donde se obtuvieron los especímenes para el análisis transoperatorio se describen en el cuadro I. En un hospital general, en primer lugar se encuentra la glándula mamaria,^{28,29} hecho que se refleja en las series estudiadas con improntas citológicas.³⁰⁻³³ En las lesiones macros-

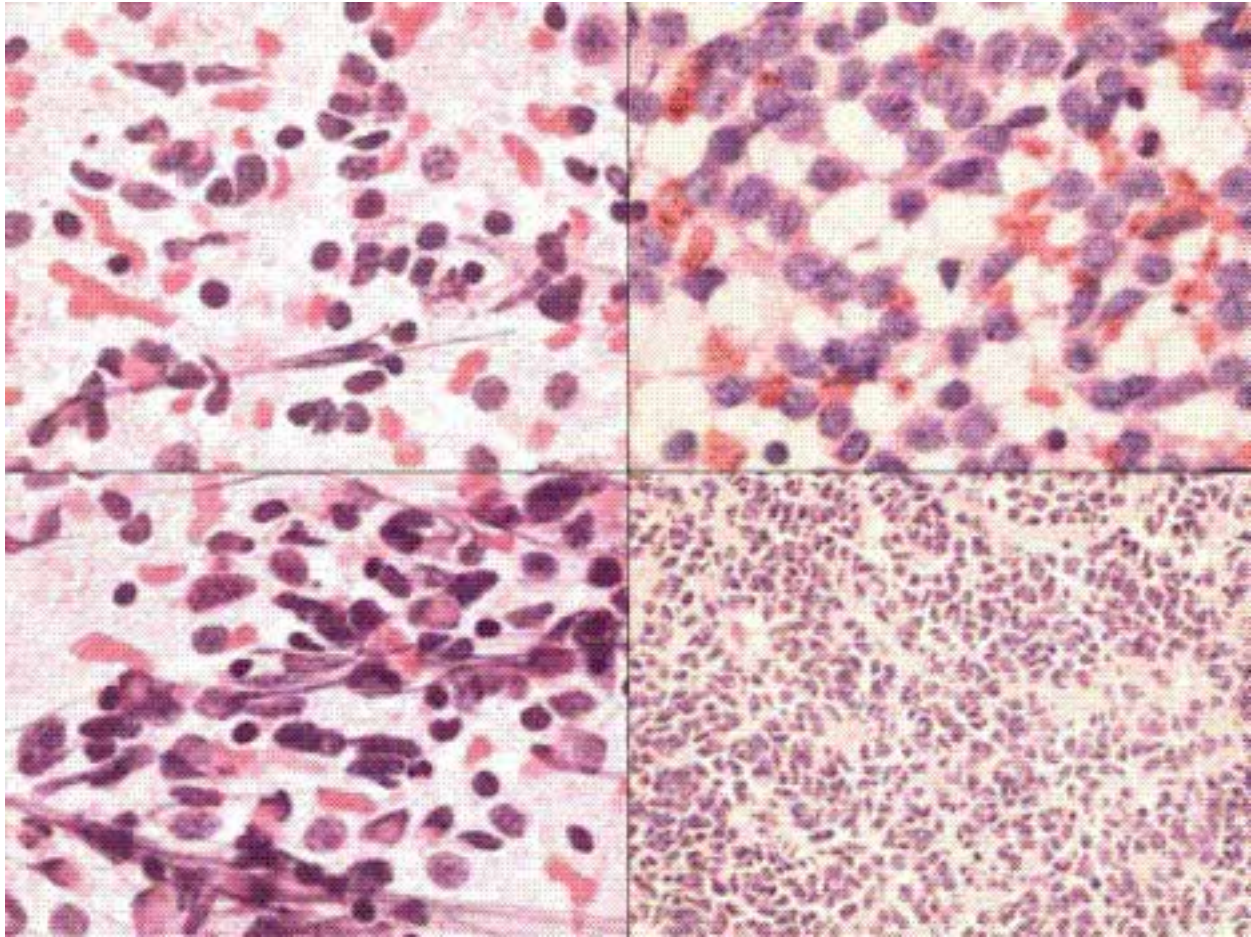


Figura 4 | Medulloblastoma. Frotis hipercelulares con células pequeñas de citoplasma escaso y mal definido, y núcleos redondos y en “zanahoria”

cópicamente evidentes, casi siempre es suficiente el análisis citológico para el diagnóstico.³³ Los extendidos de la mayoría de los carcinomas ductales y lobulillares, aún con reacción fibrosa, son muy celulares y fáciles de diagnosticar.

Los carcinomas (figura 2) se caracterizan por extendidos altamente celulares con células aisladas y en grupos con pleomorfismo celular y nuclear; la presencia de células atípicas aisladas con citoplasma intacto es un dato bastante fidedigno de malignidad. Cerca de una quinta parte de los carcinomas tiene inclusiones citoplásmicas correspondientes a mucina condensada, pero menos de 1 % de las lesiones benignas las presenta, por lo que su identificación apoya el diagnóstico de malignidad.¹¹

Con excepción de los fibroadenomas, las lesiones benignas proporcionan frotis poco celulares, con grupos cohesivos de células epiteliales con nula o mínima atipia y con células mioepiteliales entremezcladas; es común encontrar macrófagos vacuolados y células con metaplasia apócrina. Los exten-

didos de los fibroadenomas son altamente celulares, con sábanas de células con ramificaciones y núcleos desnudos en el fondo.

Un problema en el transoperatorio es el diagnóstico de carcinomas *in situ*; con el empleo conjunto de ambos métodos, congelación para evaluar arquitectura y citología para identificar células malignas, se puede incrementar la detección de los mismos. Sin embargo, es importante mencionar que un número significativo de casos no podrá ser adecuadamente catalogado hasta el análisis definitivo.

En adición a las ventajas de la impronta citológica transoperatoria, existen informes relativos a su utilidad para evaluar los márgenes quirúrgicos en cirugías conservadoras.³⁴⁻³⁸

En las lesiones del sistema nervioso central, la mayoría de los patólogos acepta la impronta citológica como adyuvante,^{4,10,19,36-47} debido a la naturaleza del espécimen neuroquirúrgico (pequeño, con edema y frecuentemente con necrosis). Del mismo modo que para los cortes por congelación, para una inter-

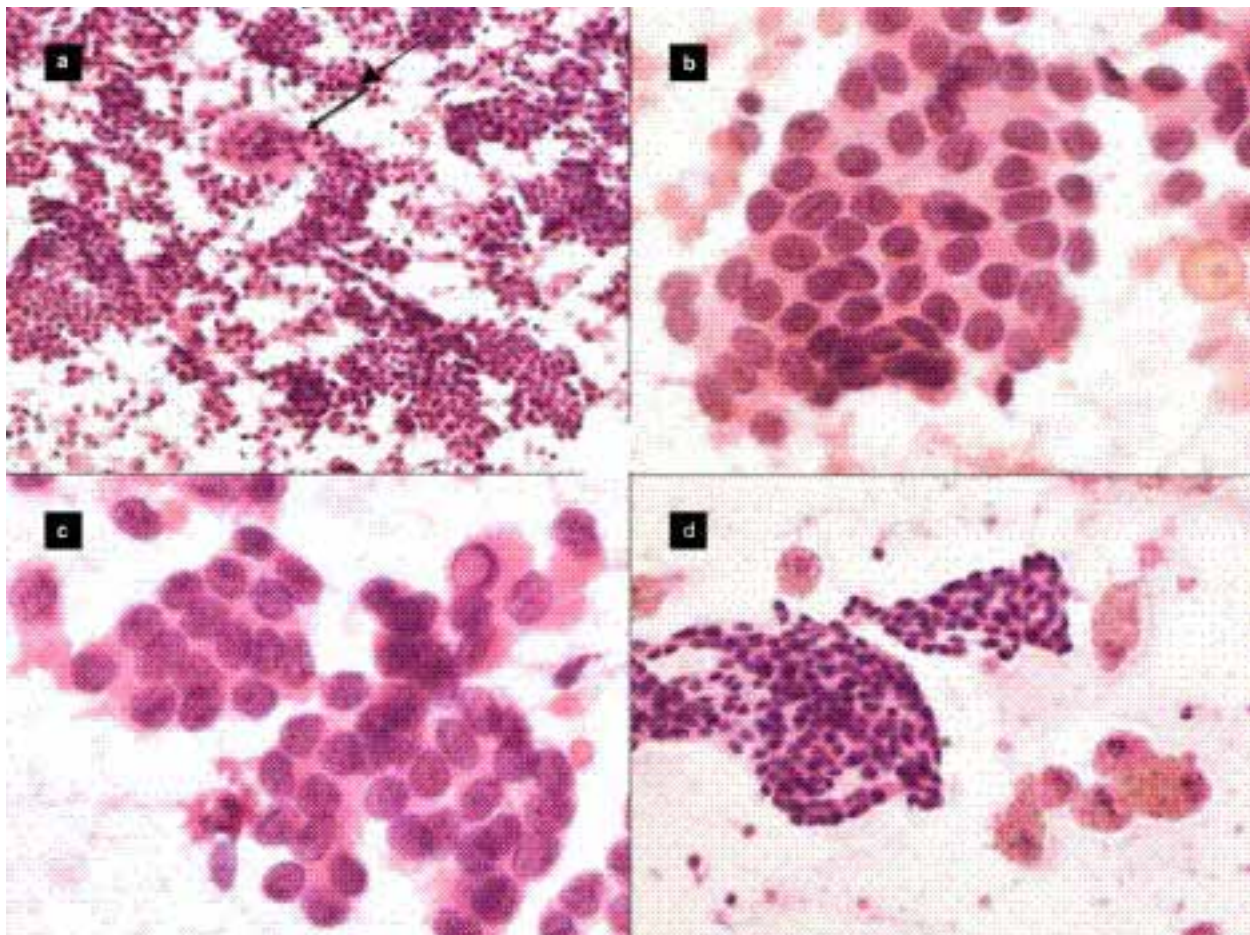


Figura 5 | Glándula tiroides. a) Numerosos fragmentos de tejido en un carcinoma papilar; célula gigante multinucleada (flecha). b) Carcinoma papilar, sábana de células con hendiduras nucleares. c) Pseudoinclusiones y nucléolos. d) Adenoma folicular con degeneración quística: grupos de células foliculares sin atipia acompañadas de macrófagos con hemosiderina

pretación correcta es indispensable conocer la edad, el sitio de la lesión y las características en los estudios de imagen.

Como se mencionó, la técnica idónea para el extendido es por aplastamiento del tejido; se recomienda el microscopio estereoscópico, con el que se observa que el tejido viable es translúcido y refleja la luz, a diferencia del tejido necrótico, que es blanco, gris o amarillento y opaco. La facilidad de la extensión depende de la cohesión de las células y de la densidad de la glia y la colágena, por lo que los meningiomas, neurileomas, astrocitomas pilocíticos y meduloblastomas desmoplásicos son difíciles de extender, a diferencia de la glia normal, los adenomas hipofisarios, tumores neuroectodérmicos primitivos, oligodendrogliomas, linfomas, germinomas y las lesiones inflamatorias, que se extienden con mucha facilidad.⁴⁸

Las características citológicas de las principales lesiones analizadas durante el intraoperatorio son las siguientes:

- *Gliosis*: los extendidos son paucicelulares de fondo fibrilar y con una población mixta de astrocitos reactivos y oligodendrocitos con mínima variación nuclear. Se observan vasos capilares con endotelio prominente. En comparación con los astrocitomas de bajo grado en donde la celularidad está incrementada en forma leve a moderada, la malla fibrilar en el fondo es fácilmente visible, en ella se encuentran inmersos astrocitos neoplásicos de citoplasma mal definido y núcleos redondos de cromatina fina y nucléolo pequeño; estas células rodean vasos ramificados con una o dos capas de células endoteliales.
- *Astrocitoma pilocítico*: se observan astrocitos bipolares con procesos citoplásmicos y cuerpos amorfos alargados correspondientes a fibras de Rosenthal.
- *Astrocitoma anaplásico*: frotis celulares de fondo fibrilar y sin necrosis, células con pleomorfismo moderado, oca-

sionalmente con predominio de gemistocitos y numerosos vasos ramificados con hiperplasia endotelial y células neoplásicas situadas en la periferia de los vasos. Este último dato es de mucha ayuda en la distinción con carcinomas metastásicos.

- **Glioblastoma multiforme** (figura 3): frotis hiper celular con fondo fibrilar que contiene restos celulares y necrosis, con células altamente pleomórficas y vasos sanguíneos con evidente hiperplasia endotelial. Un hallazgo común son fragmentos de tejido con células necróticas de núcleos picnóticos.
- **Oligodendroglioma**: las células se distinguen por ser redondas, uniformes, de núcleos redondeados con nucléolos pequeños y un anillo de citoplasma que puede ser difícil de identificar en el extendido. Dos datos de mucha ayuda en la distinción con astrocitoma son las calcificaciones y la ausencia de arreglo celular en la vecindad de los vasos.
- **Ependimoma**: muestra una población uniforme de células cuyas formas van de alargadas a cilíndricas, con zonas perivasculares fibrilares, que corresponden a pseudorrosetas en la histología.
- **Meduloblastoma** (figura 4): se caracteriza por un frotis hiper celular con fondo finamente granular y células neoplásicas aisladas, redondas, ovoides o en “zanahoria”, de núcleos hiper cromáticos y escaso citoplasma. Dado que 40 % de los casos muestra diferenciación hacia células ganglionares o pseudorrosetas, estos elementos pueden estar presentes en el frotis.
- **Meningioma**: es difícil realizar el extendido, las células se disponen en grupos concéntricos o sábanas alargadas con núcleos ovoides con pseudoinclusiones; ocasionalmente puede encontrarse atipia y mitosis. La presencia de cuerpos de psamoma confirma el diagnóstico.
- **Carcinoma metastásico**: hay ausencia de fondo fibrilar y grupos cohesivos (glándulas, sábanas, papilas), con datos de diferenciación citoplásmica (vacuolas, queratinización) y núcleos atípicos con pérdida de la relación núcleo/citoplasma.

La citología es especialmente útil en el diagnóstico de carcinomas metastásicos; por lo general, en las lesiones macroscópicamente evidentes no se requieren cortes por congelación, sin embargo, es menos sensible en la detección de micrometástasis, por lo que algunos autores no recomiendan el método en ganglios linfáticos sin evidencia macroscópica de tumor.³¹

La ventaja de utilizar improntas en el estudio de ganglios centinela, principalmente en cirugía de carcinoma mamario y melanoma, es que tienen resultados iguales o incluso superiores a los de los cortes por congelación; además, se dispone de una muestra de un mayor tamaño, el tiempo requerido para el análisis es más corto y el costo es menor.⁴¹⁻⁵³ Por otra

parte, las improntas transoperatorias son de gran utilidad para la detección de micrometástasis, así como para protocolos de corto tiempo para inmunofluorescencia e inmunohistoquímica.^{26,27,54,55}

Los procesos reactivos se caracterizan por una población polimorfa que incluye linfocitos maduros y linfocitos del centro folicular en diversas etapas de maduración, macrófagos con cuerpos teñibles, células plasmáticas e inmunoblastos. En los procesos infecciosos es posible reconocer granulomas y organismos infecciosos específicos como hongos o parásitos, más fácilmente identificables con tinción de Diff-Quick.

Por lo general, el diagnóstico de linfoma requiere la combinación de secciones histológicas e improntas para una adecuada evaluación arquitectural y morfológica. En los extendidos de linfomas de Hodgkin es fácil identificar las células de Reed-Sternberg, no así en las secciones por congelación. El diagnóstico de linfoma no Hodgkin es sencillo si se identifica una población monomorfa de células malignas.

La citología por impronta ha demostrado buenos resultados para el diagnóstico de carcinoma papilar, carcinomas poco diferenciados y linfomas, con resultados similares a los de cortes por congelación, pero no para la distinción entre adenoma y carcinoma folicular, cuyo diagnóstico depende de características arquitecturales como la invasión vascular y capsular⁵⁵⁻⁵⁸ (figura 5). La citología intraoperatoria también es de ayuda en condiciones inflamatorias como tiroiditis granulomatosa y linfocítica.

Durante la biopsia transoperatoria, el empleo de improntas como complemento de las secciones de congelación para identificación de tejido paratiroideo incrementa la certeza diagnóstica a cerca de 100 %.^{59,60}

Además, ya que la distinción con otros tejidos (tiroideo, linfoide, fibroadiposo, tímico) puede ser difícil por los efectos secundarios a la congelación, los preparados citológicos proveen detalles morfológicos de gran valor. En general, la mayoría de los tumores benignos de los tejidos blandos desprende pocas células en las preparaciones citológicas, por lo es recomendable realizar raspados de la superficie de corte para obtener un mejor material. Los sarcomas, en cambio, proporcionan más células, que en la mayoría de los ocasiones serán suficientes para catalogar la neoplasia en un grupo morfológico (fusocelular, pleomórfico, de células redondas o mixoide).

Conclusiones

La impronta citológica transoperatoria es un método rápido, sencillo y de bajo costo, que aporta detalles morfológicos sobre células intactas y sin los artificios secundarios al enfriamiento, por lo que su utilización como método adjunto a la congelación es de gran valor. Además, es confiable como método alternativo en la mayoría de los carcinomas comunes, primarios o secundarios, macroscópicamente evidentes.

Referencias

1. Dudgeon LS, Patrick V. A new method for the rapid microscopic diagnosis of tumors: with an account of 200 cases so examined. *Br J Surg* 1927;15(58):250-261.
2. Dudgeon LS, Barret NR. The examination of fresh tissues by the wet-film method. *Br J Surg* 1934;22(85):4-22.
3. Pickren JW, Burke EM. Adjuvant cytology to frozen sections. *Acta Cytol* 1963;7:164-167.
4. McMenemey WH. An appraisal of smear diagnosis in neurosurgery. *Am J Clin Pathol* 1960;33:471.
5. Mavec P. Cytologic diagnosis from tumor tissue using the "quick method" during operation. *Acta Cytol* 1967;11(3):229-230.
6. Aust R, Stahle J, Stenkvis B. The imprint method for the cytodagnosis of lymphadenopathies and of tumors of the head and neck. *Acta Cytol* 1971;15(2):123-127.
7. Silverberg SG. Imprints in the intraoperative evaluation of parathyroid disease. *Arch Pathol* 1975;99(7):375-378.
8. Godwin JT. Rapid cytologic diagnosis of surgical specimens. *Acta Cytol* 1976;20(2):111-115.
9. Bloustein PA, Silverberg SG. Rapid cytologic examination of surgical specimens. *Pathol Annu* 1977;12(Pt 2):251-278.
10. Burger PC, Vogel FS. Frozen section interpretation in surgical neuropathology. I. Intracranial lesions. *Am J Surg Pathol* 1977;1:323-347.
11. Helpap B, Tschubel K. The significance of the imprint cytology in breast biopsy diagnosis. *Acta Cytol* 1978;22(3):133-137.
12. Abrahams C. The "scrimp" technique. A method for the rapid diagnosis of surgical pathology specimens. *Histopathology* 1978;2(4):255-266.
13. Suen KC, Wood WS, Syed AA, Quenville NF, Clement PB. Role of imprint cytology in intraoperative diagnosis: value and limitations. *J Clin Pathol* 1978;31(4):328-337. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1145270/>
14. Owings RM. Rapid cytologic examination of surgical specimens: a valuable technique in the surgical pathology laboratory. *Hum Pathol* 1984;15(7):605-614.
15. Shidham VB, Dravid NV, Grover S, Kher AV. Role of scrape cytology in rapid intraoperative diagnosis. Value and limitations. *Acta Cytol* 1984;28(4):477-482.
16. Wilkerson JA. Intraoperative cytology of lymph nodes and lymphoid lesions. *Diagn Cytopathol* 1985;1(1):46-52.
17. Ghandur-Mnaymneh L, Paz J. The use of touch preparations (tissue imprints) in the rapid intraoperative diagnosis of metastatic lymph node disease in cancer staging procedures. *Cancer* 1985;56(2):339-344.
18. Szczepanik E. Intraoperative cytology of tumors. *Diagn Cytopathol* 1986;2(3):236-240.
19. Garza GR, Barboza QO, Ancer RJ. Citología por impronta en el diagnóstico transoperatorio de los tumores del sistema nervioso central. *Patología* 1995;33:163-166.
20. Khalid A, Haque A. Touch impression cytology versus frozen section as intraoperative consultation diagnosis. *Int J Pathol Dec* 2004;2(2):63-70.
21. Scucchi LF, Di Stefano D, Cosentino L, Vecchione A. Value of cytology as an adjunctive intraoperative diagnostic method. An audit of 2,250 consecutive cases. *Acta Cytol* 1997;41(5):1489-1496.
22. Scopa CD, Melachrinou M, Apessou D, Bonikos D. Tissue imprints in surgical pathology: a rapid intraoperative diagnostic aid. *Diagn Cytopathol* 1990;6(1):5-8.
23. Guarda LA. Intraoperative cytologic diagnosis: evaluation of 370 consecutive intraoperative cytologies. *Diagn Cytopathol* 1990;6(4):235-242.
24. Mair S, Lash RH, Suskin D, Mendelsohn G. Intraoperative surgical specimen evaluation: frozen section analysis, cytologic examination, or both? A comparative study of 206 cases. *Am J Clin Pathol* 1991;96(1):8-14.
25. White VA, Trotter MJ. Intraoperative consultation/final diagnosis correlation: relationship to tissue type and pathologic process. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(1):29-36.
26. Volchenko NN, Gladunova ZD, Slavnova EN, Ermolaeva AG, Mel'nikova Vlu. Capabilities of cytological assay in the detection of metastatic lesions of the lymph nodes. *Klin Lab Diagn* 2009;(12):39-43.
27. Langer I, Guller U, Berclaz G, Koechli OR, Moch H, Schaer G; et al. Swiss Multicenter Study Group Sentinel Lymph Node in Breast Cancer. Accuracy of frozen section of sentinel lymph nodes: a prospective analysis of 659 breast cancer patients of the Swiss multicenter study. *Breast Cancer Res Treat* 2009;113(1):129-136. Epub 2008 Feb 23.
28. Mangia A, Chiriatti A, Chiarappa P, Incalza MA, Antonaci G, Pilato B, et al. Touch imprint cytology in tumor tissue banks for the confirmation of neoplastic cellularity and for DNA extraction. *Arch Pathol Lab Med* 2008;132(6):974-978.
29. Holaday WJ, Azor D. Ten thousand consecutive frozen sections. *Am J Clin Pathol* 1974;61(6):769-777.
30. Lessells AM, Simpson JG. A retrospective analysis of the accuracy of immediate frozen section diagnosis in surgical pathology. *Br J Surg* 1976;63(4):327-329.
31. Czerniak B, Rosai J. Role of cytology in intraoperative diagnosis. A practical guide. *Pathol Annu* 1995;(30 Pt 2):83-102.
32. 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(7):846-848.
33. Klimberg VS, Westbrook KC, Korourian S. Use of touch preps for diagnosis and evaluation of surgical margins in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998;5(3):220-226.
34. Ku NN, Cox CE, Reintgen DS, Greenberg HM, Nicosia SV. Cytology of lumpectomy specimens. *Acta Cytol* 1991;35(4):417-421.

35. Cox CE, Hyacinthe M, González RJ, Lyman G, Reintgen D, Ku NN, et al. Cytologic evaluation of lumpectomy margins in patients with ductal carcinoma in situ: clinical outcome. *Ann Surg Oncol* 1997;4(8):644-649.
36. Varikatt W, Dexter M, Mahajan H, Murali R, Ng T. Usefulness of smears in intraoperative diagnosis of newly described entities of CNS. *Neuropathology* 2009; 29(6):641-648. Epub 2009 Jun 25.
37. Marshall LF, Adams H, Doyle D, Graham DI. The histological accuracy of the smear technique for neurosurgical biopsies. *J Neurosurg* 1973;39(1):82-88.
38. Berkeley BB, Adams JH, Doyle D, Graham DI, Harper CG. The smear technique in the diagnosis of neurosurgical biopsies. *N Z Med J* 1978;8(603):12-15.
39. D'Halluin F, Tas P, Rouquette S, Bendavid C, Foucher F, Meshba H, et al. Intraoperative touch preparation cytology following lumpectomy for breast cancer: a series of 400 procedures. *Breast* 2009;18(4):248-253. Epub 2009 Jun 10.
40. Burger PC. Use of cytological preparations in the frozen section diagnosis of central nervous system neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1985;9(5):344-354.
41. Martínez AJ, Pollack I, Hall WA, Lunsford LD. Touch preparations in the rapid intraoperative diagnosis of central nervous system lesions. A comparison with frozen sections and paraffin-embedded sections. *Modern Pathol* 1988;1(5):378-384.
42. Torres LF, Collaco LM. Smear technique for the intraoperative examination of nervous system lesions. *Acta Cytol* 1993; 37(1):34-39.
43. Burger PC, Nelson JS. Stereotactic brain biopsies: specimen preparation and evaluation. *Arch Pathol Lab Med* 1997; 121(5):477-548.
44. Firlik KS, Martínez AJ, Lunsford LD. Use of cytological preparations for the intraoperative diagnosis of stereotactically obtained brain biopsies: a 19-year experience and survey of neuropathologists. *J Neurosurg* 1999;91(3):454-458.
45. Di Stefano D, Scucchi LF, Cosentino L, Bosman C, Vecchione A. Intraoperative diagnosis of nervous system lesions. *Acta Cytol* 1998;42(2):346-356.
46. Roessler K, Dietrich W, Kitz K. High diagnostic accuracy of cytologic smears of central nervous system tumors. A 15-year experience based on 4,172 patients. *Acta Cytol* 2002; 46(4):667-674.
47. Brommeland T, Lindal S, Straume B, Dahl IL, Hennig R. Does imprint cytology of brain tumors improve intraoperative diagnoses? *Acta Neurol Scand* 2003;108(3): 153-156.
48. Naniki H, Hardman JM, Yang H. The central nervous system. En: Silverberg SG, DeLellis RA, Frable WJ, editores. Principles and practice of surgical pathology and cytopathology. Third edition. New York: Churchill Livingstone; 1997. p. 2905-3036.
49. Creager AJ, Geisinger KR, Shiver SA, Perrier ND, Shen P, Shaw JA, et al. Intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes for metastatic breast carcinoma by imprint cytology. *Mod Pathol* 2002;15(11):1140-1147.
50. Gupta PK, Baloch ZW. Intraoperative and on-site cytopathology consultation: utilization, limitations, and value. *Semin Diagn Pathol* 2002;19(4):227-236.
51. Kane JM 3rd, Edge SB, Winston JS, Watroba N, Hurd TC. Intraoperative pathologic evaluation of a breast cancer sentinel lymph node biopsy as a determinant for synchronous axillary lymph node dissection. *Ann Surg Oncol* 2001; 8(4):361-367.
52. Hunt JL, Baloch ZW, LiVolsi VA. Sentinel lymph node evaluation for tumor metastasis. *Semin Diagn Pathol* 2002;19(4):263-277.
53. Salem AA, Douglas-Jones AG, Sweetland HM, Mansel RE. Intraoperative evaluation of axillary sentinel lymph nodes using touch imprint cytology and immunohistochemistry: I. Protocol of rapid immunostaining of touch imprints. *Eur J Surg Oncol* 2003;29(1):25-28.
54. Munakata S, Aihara T, Morino H, Takatsuka Y. Application of immunofluorescence for intraoperative evaluation of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma. *Cancer* 2003;98(8):1562-1568.
55. Belleannee G, Verdebout J, Feoli F, Trouette H, de Mascarel A, Verhest A. Role of cytology and frozen sections in the intraoperative examination of the thyroid: comparison of two experiences. *Clin Exp Pathol* 1999;47(6):273-277.
56. Basolo F, Baloch ZW, Baldanzi A, Miccoli P, LiVolsi VA. Usefulness of ultrafast Papanicolaou-stained scrape preparations in intraoperative management of thyroid lesions. *Mod Pathol* 1999;12(6):653-657.
57. Tworek JA, Giordano TJ, Michael CW. Comparison of intraoperative cytology with frozen sections in the diagnosis of thyroid lesions. *Am J Clin Pathol* 1998;110(4):456-461.
58. Taneri F, Poyraz A, Salman B, Tekin E, Akyurek N, Bayram O, et al. Using imprint and frozen section in determining the surgical strategies for thyroid pathologies. *Endocrine Regul* 2001;35(2):71-74.
59. Baloch ZW, LiVolsi VA. Intraoperative assessment of thyroid and parathyroid lesions. *Semin Diagn Pathol* 2002;19(4): 219-226.
60. Shidham VB, Asma Z, Rao RN, Chavan A, Machhi J, Almagro U, et al. Intraoperative cytology increases the diagnostic accuracy of frozen sections for the confirmation of various tissues in the parathyroid region. *Am J Clin Pathol* 2002; 118(6):895-902.