

ORIGINAL

Eficacia del estudio citológico intraoperatorio para la biopsia selectiva de ganglio centinela en cáncer de mama

M. Hernández-Aragón¹, I. Vicente¹, F. Colmenarejo¹, C. Rodrigo¹, M. J. Ríos², M. I. Valero², E. Gimeno²

Servicios de ¹Ginecología y ²Anatomía Patológica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza

RESUMEN

Objetivo: La biopsia selectiva del ganglio centinela en cáncer de mama es una técnica mínimamente invasiva que permite identificar a aquellas pacientes que pueden evitar la linfadenectomía axilar. Nuestro objetivo es evaluar dicha técnica (comparando con los resultados anatomopatológicos definitivos) y analizar los factores influyentes en la eficacia de la prueba.

Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo de las pacientes con cáncer de mama y biopsia selectiva del ganglio centinela en nuestro centro entre mayo de 2005 y septiembre de 2008 (41 meses). El tamaño muestral final fueron 313 pacientes. Se calculó su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo y eficiencia.

Resultados: La sensibilidad y especificidad de la técnica es 70,2 y 99,1% respectivamente. El valor predictivo positivo es 97,1% y el negativo 88,6%, es decir, existen 28 falsos negativos (25 corresponden a micrometástasis). La precisión global es 90,4%. Para las macrometástasis, la sensibilidad se eleva, 94,6%, y la especificidad se mantiene, 99,1%. En cambio, en cuanto a las micrometástasis, la sensibilidad es 30,6% y la especificidad 99,1%. Se evitaron 231 linfadenectomías, es decir, el 73,8% del total de estas pacientes. Hubo que reintervenir a un 5,75%.

Conclusiones: La biopsia selectiva del ganglio centinela debe ser precisa, con una baja morbilidad y buen coste-beneficio. De este estudio deducimos factores que afectan a su precisión, fundamentalmente el tamaño tumoral y de la metástasis. La causa fundamental de los falsos negativos son las micrometástasis; deben desarrollarse técnicas que mejoren su detección. En nuestro medio, el estudio peroperatorio nos permite disminuir las segundas cirugías con una gran eficacia.

Palabras clave: Cáncer de mama. Biopsia selectiva del ganglio centinela. Citología. Micrometástasis.

Recibido: 13-01-10.

Aceptado: 23-04-10.

Correspondencia: Mónica Hernández Aragón. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Miguel Servet. Paseo Isabel La Católica, nº 1-3. 50009 Zaragoza. e-mail: mhernandezaragon@hotmail.com

ABSTRACT

Objective: Sentinel lymph node biopsy in breast cancer is a minimally invasive technique to identify those patients who could avoid axillary lymph node dissection. Our objective is to evaluate this technique (comparing to definitive anatomopathological results) and to analyze the influential factors for the effectiveness of this test.

Methods: Retrospective study of patients with breast cancer and sentinel node biopsy in our center from May 2005 to September 2008 (41 months). The final sample size was 313 patients. We calculated sensitivity, specificity, positive and negative predictive value and efficiency.

Results: Sensitivity and specificity of the technique are 70.2 and 99.1% respectively. Positive predictive value is 97.1% and negative predictive value is 88.6%; there are 28 false negatives (25 correspond to micrometastases). The overall accuracy is 90.4%. For macrometastases, sensitivity value rises: 94.6% and specificity is maintained: 99.1%. However, in terms of micrometastases, the sensitivity is 30.6% and specificity 99.1%. It has been avoided lymphadenectomy in 231 patients (73.8%). We had to reoperate 5.75% of the women.

Conclusions: Sentinel node biopsy should be precise, with low morbidity and good cost-benefit. In this study we can deduce factors that affect its accuracy, mainly tumour size and metastasis size. The main cause of false negatives are micrometastases, therefore it should be improved detection techniques. In our setting, the intraoperative study allows us to reduce second surgeries with great efficiency.

Key words: Breast cancer. Sentinel lymph node biopsy. Cytology. Micrometastases.

INTRODUCCIÓN

La BSGC (biopsia selectiva ganglio centinela) es una técnica mínimamente invasiva que permite identificar a aquellas pacientes con cáncer de mama que pueden beneficiarse de la no realización de una linfadenectomía axilar.

El ganglio centinela (GC) es aquel que recibe en primer lugar el drenaje linfático de una determinada lesión tumoral, por lo que la técnica consiste en su identificación con ayuda de Medicina Nuclear y en su biopsia intraoperatoria. El resultado nos permitirá predecir el estado histológico del resto de los ganglios linfáticos, con una buena sensibilidad y especificidad (1).

El análisis intraoperatorio del GC en estas pacientes permite al cirujano completar la linfadenectomía axilar en el mismo acto quirúrgico si algún ganglio muestra metástasis (2). La precisión de dicho diagnóstico por parte de Anatomía Patológica es crucial, siendo el determinante de que a la paciente se le realice o no un vaciamiento axilar (3). Evitar una linfadenectomía innecesaria tiene beneficios para el sistema sanitario (disminución de la estancia hospitalaria, de los controles ambulatorios en consultas, etc.) y para la paciente, con disminución de la morbilidad asociada (linfedema, pérdida de sensibilidad y parestesias en el brazo) (1,4,5).

Esta técnica se ha convertido en un estándar en el estadiaje axilar del cáncer de mama en fases tempranas (6), situación cada vez más frecuente debido a los programas de *screening* en la población general (7).

Los objetivos de la linfadenectomía axilar son: maximizar la supervivencia, dar un control regional de la enfermedad y estadiar a la paciente. Por tanto, la BSGC debe conseguir estos mismos propósitos con una buena eficacia (8).

El objetivo que nos planteamos en este estudio es evaluar la citología peroperatoria del GC en el cáncer de mama, para lo que debemos establecer su sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), y eficiencia o precisión global de la técnica, comparando con los resultados anatomopatológicos definitivos (*gold estándar*: hematoxilina-eosina e inmunohistoquímica). También se pretende analizar cuáles son los posibles factores influyentes en la eficacia de la prueba y los beneficios que nos permite obtener, es decir, su rentabilidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realiza un estudio descriptivo retrospectivo de las pacientes con cáncer de mama y BSGC realizadas en nuestro centro entre mayo de 2005 y septiembre de 2008 (41 meses).

Los criterios de inclusión para la realización de la técnica en nuestro hospital son (9):

- Cáncer de mama infiltrante diagnosticado por histología, con tamaño tumoral ≤ 30 mm medido por mamografía y/o RMN.

- Diagnóstico histológico de carcinoma intraductal en los casos con sospecha de microinfiltración y/o que precisen cirugía mutilante de la mama.

Los criterios de exclusión absolutos son (9):

- Existencia de adenopatías sospechosas por clínica y/o ecografía y/o punción.
- Embarazo y lactancia.

En cuanto a la multifocalidad/multicentricidad y la existencia previa de cirugía, quimioterapia o radioterapia en mama y axila, se consideran criterios relativos de exclusión, individualizando en cada paciente la actitud a realizar.

Se llevó a cabo una revisión de cada una de las historias clínicas de las pacientes incluidas en el estudio, previa solicitud de las mismas al Servicio de Archivos Clínicos de nuestro hospital. Se confeccionó una base de datos que incluía las siguientes variables:

- Características epidemiológicas y antecedentes de interés de las pacientes.

- Características del tumor: localización, tamaño, método diagnóstico, histología al diagnóstico y definitiva.

- Identificación del GC: método y zona de inyección del trazador (la técnica se realiza con radioisótopo para toda la serie). Número de ganglios identificados y su localización. Resultado de la biopsia peroperatoria y en diferido.

- Tratamiento aplicado: tipo de cirugía y tratamientos complementarios.

La base de datos utilizada fue SPSS 15.0 para Windows®, versión 15.0.1.

El número total de casos recogidos durante el periodo del estudio fue 326. En 6 de estas pacientes no se produjo migración a GC y por tanto no se pudo extraer (1,8%), por lo que se procedió a realizar linfadenectomía axilar intraoperatoria. En uno de estos 6 casos se demostró bloqueo axilar (10 ganglios positivos de 10 extraídos). En las otras 5 pacientes no se encontró causa aparente de la ausencia de migración: edad media 57 años (rango 50-65) y linfadenectomía negativa. La mayoría (4 de los 5 casos) eran lesiones no palpables.

En 4 pacientes el resultado de la citología intraoperatoria se interpretó como *no concluyente* (1,2%), no pudiéndose incluir por tanto en falsos negativos ni en falsos positivos, ya que se actuó en función de otros factores. La actitud fue esperar al resultado definitivo excepto en un caso, en el que se realizó vaciamiento axilar intraoperatorio. Esta decisión se tomó debido a la existencia de centros germinales hiperplásicos (hiperplasia centrociliar), que semejaban células epiteliales.

El total de ganglios centinela extraídos en nuestras pacientes fue 786, siendo la media de GC por caso de 2,45, con un rango de 1 a 8 ganglios.

Se excluyeron del estudio los 4 casos en los que el resultado intraoperatorio del GC fue no concluyente y los 6 casos en los que no se pudo extraer ganglio. También se han excluido para los cálculos del estudio los 3 casos en los que sólo fue positivo el GC de la cadena mamaria interna, ya que se analiza en diferido y no nos cambia la actitud intraoperatoria. Por lo tanto, el tamaño muestral final son 313 pacientes.

Cada paciente fue clasificada como verdadero positivo (VP), verdadero negativo (VN), falso positivo (FP) o falso negativo (FN).

Otro factor a tener en cuenta es que las células tumorales aisladas (ITC) diagnosticadas en el análisis postoperatorio (5 casos), no se consideraron falsos negativos, debido a que no modificaron la conducta posterior (VN).

El protocolo de estudio anatomopatológico del GC seguido en nuestro centro consiste en:

— Estudio intraoperatorio: se secciona el ganglio en dos mitades por el hilio si es pequeño, o en cortes de 3 mm de grosor si es mayor a 1 cm. Se realizan improntas y raspado de todas las superficies de sección y tinción con hematoxilina-eosina.

— Estudio en diferido: se realizan 10 cortes en parafina de cada sección ganglionar (mínimo 20) y se tiñen con hematoxilina-eosina (HE), excepto los cortes 4 y 8 de cada sección, realizando en estos estudio inmunohistoquímico (AE1-AE3).

El tiempo empleado para obtener el diagnóstico intraoperatorio del GC osciló entre 20 y 25 minutos. No obstante, este tiempo apenas alargó el acto quirúrgico, ya que habitualmente se realiza la tumorectomía mientras llega dicho resultado.

El total de pacientes incluidas en el estudio fue 313, como ya hemos comentado. La media de edad de las pacientes fue 55,98 años (rango 29-84).

Los resultados en cuanto a las características del tumor son:

— Motivo de consulta: en 164 casos se trató de un hallazgo mamográfico (52,4%), en 103 casos era un nódulo palpable menor de 2 cm (32,9%), en 34 casos un nódulo de tamaño entre 2 y 5 cm (10,9%), en 4 casos la forma de inicio fue telorrea (1,3%) y en 8 casos otras formas de debut (2,6%). Hay que especificar que de los nódulos entre 2 y 5 cm por exploración, sólo hubo 4 casos con tamaño superior a 30 mm en radiología y son incluidos en el estudio al tratarse de carcinomas *in situ*.

— Tamaño tumoral en anatomía patológica definitiva: media 16,57 mm.

— Tipo histológico definitivo: 248 casos de carcinoma ductal infiltrante (79,2%), 31 casos de carcinoma lobulillar infiltrante (9,9%), 15 casos de carcinoma intraductal (4,8%) y 19 casos de otras estirpes histológicas (6,1%).

RESULTADOS

Del total de nuestras pacientes, 68 tuvieron resultado positivo en el análisis intraoperatorio del GC (21,7%) y 245 negativo (78,3%). En cuanto a los resultados de la histología definitiva, los porcentajes son: 94 pacientes (30,03%) con análisis positivo para metástasis y 219 pacientes (69,97%) negativo.

Los resultados del estudio citológico intraoperatorio se muestran en la tabla I.

De estos datos se deduce que la sensibilidad y especificidad peroperatoria de la técnica en nuestro centro es 70,2 y 99,1%, respectivamente. De las 68 pacientes con ganglios positivos en la citología intraoperatoria, 66 tu-

Tabla I. Resultados globales del estudio citológico intraoperatorio del ganglio centinela

	Resultado definitivo		Total
	Positivo	Negativo	
Pacientes con citología GC <i>positiva</i>	VP = 66	FP = 2	68
Pacientes con citología GC <i>negativa</i>	FN = 28	VN = 217	245
<i>Total</i>	94	219	313

Resultados de la técnica para el total de la muestra.

vieron por lo menos 1 GC positivo en el análisis definitivo, lo que supone un VPP del 97,1%.

Nos encontramos con 2 pacientes con GC falso positivo, lo que determina efectuar una linfadenectomía axilar en el mismo acto operatorio. La primera es una mujer de 63 años, con nódulo palpable de 15 mm en mama izquierda (carcinoma ductal infiltrante), en la que uno de los 3 GC axilares fue interpretado como positivo intraoperatorio debido a la presencia de histiocitos, demostrándose luego negativo para metástasis. La segunda paciente, de 59 años, presentaba un nódulo mamario de 2-3 cm (carcinoma ductal infiltrante) y tuvo un solo GC, positivo en el análisis intraoperatorio, que resultó falso positivo. La causa de este error fue la presencia de histiocitos multinucleados en la impronta, que por la disposición en corona de los núcleos simuló un acúmulo de células epiteliales ductales (Fig. 1).

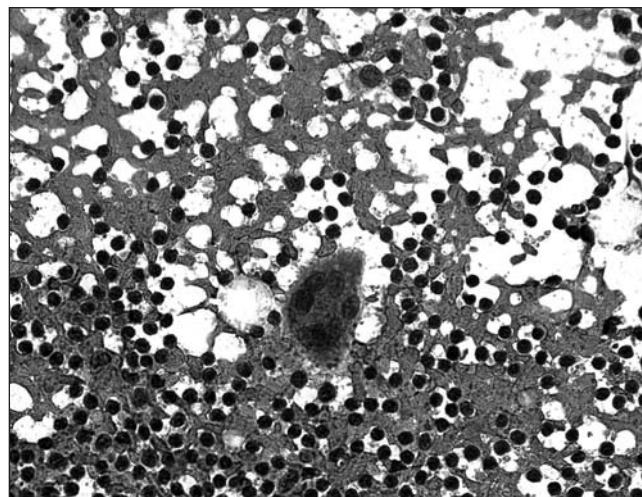


Fig. 1. Imagen correspondiente a un falso positivo. Histiocito con núcleos en disposición de corona.

Del total de 245 pacientes con ganglios negativos diagnosticados intraoperatoriamente, se confirmaron 217, obteniéndose un VPN del 88,6%. Es decir, existen 28 falsos negativos que hay que analizar más exhaustivamente. La precisión global de la prueba es 90,4%.

Es importante destacar que 25 de los 28 falsos negativos corresponden a micrometástasis (89,3%) y sólo 3 casos a macrometástasis (10,7%). Por tanto, la mayoría de los casos de FN se deben a micrometástasis (Tabla II).

Tabla II. Resultados de la citología intraoperatoria del GC según tamaño de la metástasis

Tamaño	Pacientes GC + intraoperat.	Pacientes GC + definitivo	Falsos negativos (citología)	Sensibilidad	Especificidad
Micromtx.	13	36	25	30,6%	99,1%
Macromtx.	55	56	3	94,6%	99,1%
Total	68	92	28	70,2%	99,1%

Micromtx: micrometástasis. Macromtx: macrometástasis. GC intraoperat: ganglio centinela intraoperatorio.

Analizando el impacto del tipo histológico tumoral en los falsos negativos, se aprecia que en 23 casos se trataba de carcinoma ductal infiltrante (82,1%), en 3 casos de lobulillar infiltrante (10,7%) y en el resto (7,2%) de otros tipos. El porcentaje de carcinoma lobulillar infiltrante es discretamente mayor que en la población global, pero sin ser significativa la diferencia (10,7 vs. 9,9).

La media del tamaño tumoral en los FN es de 13,7 mm, con una rango de 0 a 22 mm, menor que en el total de nuestras pacientes (13,7 vs. 16,57).

En los 3 casos de macrometástasis no detectadas intraoperatoriamente se realizó linfadenectomía axilar en diferido. En 2 de ellas no existían más ganglios afectados y en la tercera sí que se detectaron otras metástasis (2 ganglios más positivos).

De estos resultados podemos deducir que la causa fundamental de los FN son las micrometástasis, y que por tanto la sensibilidad de la prueba será diferente para estas y para las macrometástasis.

Macrometástasis

Si excluimos las micrometástasis y las ITC tenemos un total de 270 pacientes, de las cuales 56 tienen al menos 1 GC afectado por macrometástasis.

La sensibilidad de la técnica se eleva bastante: 94,6% y la especificidad se mantiene: 99,1%.

El VPP para estos casos es 96,4% y el VPN 98,6%. La precisión global o eficiencia del test se encuentra entonces en 98,1%.

Micrometástasis

En nuestro estudio se encontraron 36 casos de afectación del GC por micrometástasis en el total de las pacientes (excluidas 2 micrometástasis que corresponden a marmaria interna).

En la tabla III se muestran los resultados de la técnica excluyendo macrometástasis e ITC.

Por tanto, la sensibilidad de la BSGC para micrometástasis en nuestro centro es 30,6%, mucho más baja que para el total. La especificidad es la misma, 99,1%. Los VPP y VPN resultantes son 84,6 y 89,5% respectivamente, y la precisión global de la prueba se sitúa en 89,2%.

En cuanto a la actitud ante las micrometástasis diagnosticadas en diferido, se informó a la paciente y se valoró en cada caso si realizar o no cirugía, en función de fac-

Tabla III. Resultados de la técnica para micrometástasis

	Resultado definitivo		Total
	Positivo	Negativo	
Pacientes con citología GC positiva	VP = 11	FP = 2	13
Pacientes con citología GC negativa	FN = 25	VN = 212	237
Total	36	214	250

Se muestran los resultados de la técnica excluyendo macrometástasis e ITC.

tores pronósticos del tumor y de la paciente, siempre tomando la decisión de forma multidisciplinar (10,11). En 12 de los 25 casos no se realizó linfadenectomía posterior. En las 13 restantes sí que se llevó a cabo, resultando sólo 1 caso con afectación ganglionar en la misma (1 ganglio con micrometástasis).

Tipo histológico y tamaño tumoral

La estirpe histológica es un factor que puede influir a la hora de diagnosticar correctamente la citología peroperatoria del GC (1,12). En nuestra muestra se obtienen los resultados diferenciando entre las dos variantes más importantes: carcinoma ductal infiltrante (248 casos) y lobulillar infiltrante (31 casos). No se encuentran diferencias significativas en cuanto a la correlación diagnóstica de esta técnica según el tipo tumoral (Tabla IV).

El tamaño tumoral es otro factor influyente en la tasa de FN de la BSGC, posiblemente debido a una mayor proporción de micrometástasis cuanto menor es el tumor (13). En nuestra población, el porcentaje de micrometástasis en los tumores T1 (13,1%) es mayor que en los tumores T2 (8,82%).

Con la técnica de BSGC lo que pretendemos es evitar a nuestras pacientes linfadenectomías axilares innecesarias. Durante el periodo del estudio se evitaron 231 linfadenectomías, es decir, el 73,8% de las 313 mujeres incluídas en los criterios de la técnica.

Tabla IV. Eficacia de BSGC según el tipo histológico de tumor

	Ca. ductal infiltrante	Ca. lobulillar infiltrante
Sensibilidad	70,7%	70%
Especificidad	98,8%	100%
VPP	96,7%	100%
VPN	87,2%	87,5%
Precisión global	89,5%	90,3%

En nuestro centro, el diagnóstico intraoperatorio mediante citología de metástasis conlleva la práctica de linfadenectomía independientemente de otros factores pronósticos de la pieza del tumor.

El número total de pacientes sometidas a linfadenectomía bien en el mismo acto quirúrgico (64 casos) o bien en diferido (18 casos) fue 82, es decir, un 26,2% del total. Esto supone que hubo que reintervenir a un 5,75% de las pacientes.

En cuanto a la estancia hospitalaria, la media de nuestras pacientes es de 2,81 días (rango de 1 a 13 días). Queda patente la diferencia entre las que se someten a una linfadenectomía axilar (estancia media 4,67 días) y las que no (2,15 días).

DISCUSIÓN

La BSGC ha demostrado ser una técnica precisa, práctica, con una baja morbilidad y buena relación coste-beneficio (12). Las tasas de precisión de la técnica (mediante citología intraoperatoria) varían mucho de unas publicaciones a otras, sobre todo en cuanto a la sensibilidad. Oscilan desde los centros que publican sensibilidades entre el 33,3 y el 53,3% (2,3,6,12) a otros con mejores resultados, incluso en torno al 80-90% (8,14-17). La sensibilidad de la técnica en nuestro centro se sitúa en 70,2%, lo que puede considerarse aceptable, aunque sin alcanzar los estudios de Krag y cols. (8), con una sensibilidad del 90,2%, y de Motomura (16), 84,6% (aunque este último sólo incluye tumores T1). La especificidad suele mantenerse entre 95 y 100%, al igual que en nuestro trabajo (99,1%).

Las causas que se han postulado para estas diferencias de resultados son: los criterios de inclusión de la técnica, el *gold estándar* con que se compara, el tamaño tumoral, el porcentaje de micrometástasis y el protocolo de corte del ganglio en anatomía patológica (12).

Tanto la citología por impronta como los cortes por congelación se aceptan para el diagnóstico intraoperatorio de la afectación ganglionar. La mayoría de los estudios concluyen que la sensibilidad y especificidad de ambas técnicas son similares (1,16-18), por lo que en nuestro medio se utiliza la citología por impronta, debido a sus beneficios: mayor rapidez, menos pérdida de tejido para el análisis definitivo y menos artefactos. Lógicamente, la causa fundamental de los FN en la citología es el error en la muestra; los FP son muy raros con este método (4). Dos estudios recientes que analizan la eficacia del análisis intraoperatorio utilizando cortes por congelación obtienen una sensibilidad del 71,6 (19) y 76,4% (20) respectivamente, muy similares a la nuestra empleando citología.

El objetivo de la técnica debe ser un VPN del 100%, es decir que se identifiquen todas las axilas positivas. Esto se consigue con una selección estricta de las pacientes, para alcanzar una precisión diagnóstica en torno al 98%

(7,16). También es muy importante que no haya FP (no linfadenectomías innecesarias), lo cual se cumple en nuestra población, con sólo 2 casos.

Parece claro que la causa fundamental de los FN son las micrometástasis, su diagnóstico intraoperatorio es más difícil (21). Deben desarrollarse más técnicas que mejoren su detección (6,18). Se ha sugerido el uso de inmunohistoquímica y PCR (en investigación) en el análisis intraoperatorio (21,22), así como más cortes del ganglio (12). No obstante, hay que tener en cuenta que la mayoría de las pacientes que sólo presentaban un ganglio afectado por micrometástasis no tuvieron afectación de más ganglios en nuestro estudio, al igual que publica Feng (12): sólo el 9 *versus* el 50% de las macrometástasis. Hay otros estudios que dan peor pronóstico a las micrometástasis/ITC (22).

Podemos sacar en conclusión algunos factores que afectan a la detección de metástasis intraoperatoria, concordantes con varios estudios publicados hasta la fecha, fundamentalmente el tamaño tumoral (3,12,14) y el tamaño de las metástasis (12,14,23). En cuanto al tipo de tumor, en nuestro estudio no se encuentran diferencias, al igual que en otras referencias (1). Sin embargo, hay varios autores que deducen una menor sensibilidad en el carcinoma lobulillar (12,15).

En nuestro medio, el estudio peroperatorio nos permite disminuir las segundas cirugías con una gran eficacia. Se evita la linfadenectomía axilar, con la consiguiente disminución de morbilidad asociada y estancia hospitalaria. Nuestra tasa de vaciamiento axilar en diferido se sitúa en 5,75%, lo que consideramos muy buen resultado (12).

Como conclusión, y tras la bibliografía revisada, consideramos aceptable la tasa de falsos positivos y negativos obtenida en el estudio, y que la técnica empleada ha permitido resolver un elevado porcentaje de cirugías en un solo acto, aunque al precio de un determinado porcentaje de reintervenciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Creager AJ, Geisinger KR, Perrier N, Shen P, Shaw JA, Young PR. Intraoperative imprint cytologic evaluation of sentinel lymph nodes for lobular carcinoma of the breast. *Ann Surg* 2004; 239: 61-6.
2. Feng J, Bernacki EG. Intraoperative cytologic evaluation of sentinel lymph nodes in patients with breast carcinoma by scrape preparation. *Diagn Cytopathol* 2008; 36(11): 790-3.
3. Dabbs DJ, Fung M, Johnson R. Intraoperative cytologic examination of breast sentinel lymph nodes: test utility and patient impact. *Breast J* 2004; 10(3): 190-4.
4. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Intraoperative imprint cytology for the diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Breast Cancer* 2007; 14(4): 350-3.
5. José Y, Lamarca M, Colmenarejo LF. Ganglio centinela en cáncer de mama. Análisis tras la fase de validación de la técnica. *Prog Obstet Ginecol* 2009; 52(2): 73-80.
6. Barranger E, Antoine M, Grahek D, Callard P, Uzan S. Intraoperative imprint cytology of sentinel nodes in breast cancer. *J Surg Oncol* 2004; 86: 128-33.
7. Sanguinetti A, Sperlongano P, D'Ajello M, Psianiello D, Piatto A. Breast surgery and sentinel node biopsy. Our experience. *G Chir* 2006; 27: 109-11.

8. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP. Technical outcomes of sentinel-lymph-node resection and conventional axillary-lymph-node dissection in patients with clinically node-negative breast cancer: results from the NSABP B-32 randomised phase III trial. *Lancet Oncol* 2007; 8(10): 881-8.
9. Piñero A, Giménez J, Merck B, Vázquez C. Reunión de consenso sobre la biopsia selectiva del ganglio centinela en el cáncer de mama. *Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria. Rev Senología Patol Mam* 2007; 20(1): 16-20.
10. Patani N, Mokbel K. The clinical significance of sentinel lymph node micrometastasis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 114(3): 393-402.
11. Damle S, Teal CB. Can axillary lymph node dissection be safely omitted for early-staged breast cancer patients with sentinel lymph node micrometastasis? *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 3215-6.
12. Cox C, Centeno B, Dickson D, Clark J, Nicosia S, Dupont E. Accuracy of intraoperative imprint cytology for sentinel lymph node evaluation in the treatment of breast carcinoma. *Cancer* 2005; 105(1): 13-20.
13. Wada N, Imoto S, Hasebe T, Ochiai A, Ebihara S, Moriyama N. Evaluation of intraoperative frozen section diagnosis of sentinel lymph nodes in breast cancer. *J Clin Oncol* 2004; 34(3): 113-7.
14. Leung KM, Chan KW, Yeoh GP, Chan JK, Cheung PS. Clinical relevance of intraoperative sentinel lymph node examination in breast cancer management. *Hong Kong Med J* 2007; 13: 8-11.
15. Chicken DW, Kocjan G, Falzon M, Lee AC, Douek M, Sainsbury R, et al. Intraoperative touch imprint cytology for the diagnosis of sentinel lymph node metastases in breast cancer. *Br J Surg* 2006; 93(5): 572-6.
16. Motomura K, Nagumo S, Komoike Y, Koyama H, Inaji H. Accuracy of imprint cytology for intraoperative diagnosis of sentinel node metastases in breast cancer. *Ann Surg* 2008; 247(5): 839-42.
17. Huang XY, Wu J, Xu WP, Wang LF, Shi DR, Zhou M, et al. Evaluation of intraoperative touch imprint cytology of sentinel lymph node for breast cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2007; 29(8): 596-9.
18. Shiver SA, Creager AJ, Geisinger K, Perrier ND, Shen P, Levine EA. Intraoperative analysis of sentinel lymph nodes by imprint cytology for cancer of the breast. *Am J Surg* 2002; 184(5): 424-7.
19. Van de Vrande S, Meijer J, Rijnders A, Klinkenbijnl JH. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(3): 276-80.
20. Cipolla C, Cabibi D, Fricano S, Vieni S, Gentile I, Latteri MA, et al. The value of intraoperative frozen section examination of sentinel lymph nodes in surgical management of breast carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2009 (in press).
21. Moriya T, Usami S, Tada H, Kasajima A, Ishida K. Pathological evaluation of sentinel lymph nodes for breast cancer. *Asian J Surg* 2004; 27: 256-60.
22. Treseler P. Pathologic examination of the sentinel lymph node: what is the best method? *Breast J* 2006; 12: S143-51.
23. Pugliese MS, Kohr JR, Allison KH, Wang NP, Tickman RJ, Beatty JD. Accuracy of intraoperative imprint cytology of sentinel lymph nodes in breast cancer. *Am J Surg* 2006; 192(4): 516-9.