

APLICAÇÕES DA CITOLOGIA ASPIRATIVA NO DIAGNÓSTICO DAS LESÕES TUMORAIS DAS CRIANÇAS*

MARGARIDA MENDES ALMEIDA, MARIA EVELINA MENDONÇA, MÁRIO SOUSINHA, ANTÓNIO GENTIL MARTINS, JOÃO VALENÇA DE SOUSA, JORGE SOARES

Serviços de Patologia Morfológica e Pediatria Oncológica do Instituto Português de Oncologia de Francisco Gentil. Lisboa.

RESUMO

O campo de aplicação da Citologia Aspirativa por agulha fina (CA) tem vindo a ampliar-se nos últimos anos, nomeadamente com a sua utilização no diagnóstico de lesões profundas. A aplicação da CA nas lesões tumorais das crianças tem alguns aspectos particulares. Apresenta-se a experiência recente da utilização do método em 46 casos pertencentes a este grupo etário. A idade dos doentes variou entre 11 meses e 16 anos, sendo 34 do sexo masculino e 12 do sexo feminino. A distribuição dos órgãos/estruturas puncionadas foi a seguinte: testículo (n=14), gânglio linfático (n=12), osso (n=9), tecidos moles (n=6), pelve (n=2), retroperitoneu (n=1), pulmão (n=1) e órbita (n=1). A CA foi realizada com o objectivo de obter o diagnóstico em 25 casos e de detectar recidivas/metástases nos restantes 21. Foram diagnosticados 28 tumores malignos, 4 lesões benignas e ausência de lesão em 11 casos (testículo). Em 2 casos a CA não foi conclusiva e em 1 o material aspirado foi insuficiente. Em 27 dos 28 tumores malignos foi possível a caracterização do tipo de neoplasia, quer exclusivamente pelo padrão citomorfológico, quer associando técnicas de imunocitoquímica e/ou de microscopia electrónica. O diagnóstico citológico foi confirmado pelo exame histológico posterior em 25 casos; os restantes tiveram confirmação clínica. Conclui-se que a CA pode ser adoptada como um método de diagnóstico de primeira linha na investigação das lesões tumorais das crianças, o que inclui o diagnóstico de lesão primária e a avaliação de recidivas/metástases de uma neoplasia conhecida.

SUMMARY

Application of fine needle aspiration cytology to the diagnosis of pediatric tumours

Fine needle aspiration cytology (FNAC) became increasingly popular for evaluating of both superficial and deep seated lesions, but its use in children has been limited. We report our recent experience with FNAC in the pediatric group. The study population included 34 males and 12 females and the age ranged between 11 months to 16 years. The aspirated sites were: testis (n=14), lymph node (n=12), bone (n=9), pelvis (n=2), retroperitoneum (n=1), soft tissue (n=6), lung (n=1) and orbit (n=1). The aims of FNAC were to diagnose a primary lesion (25 cases) and to document relapse of neoplastic disease (21 cases). Of the 46 aspirates, 28 were diagnosed as malignant, 4 as benign, 2 were inconclusive; in the remaining case the material was considered inadequate. Eleven out of 14 testicular cases were normal. FNAC diagnosis was confirmed either by histology (25 cases) or by the clinical evolution (18 cases). We conclude that FNAC can be considered a major diagnostic tool for the characterization of the tumoral lesions in childhood, both for diagnostic purposes and for evaluation of the progression of neoplasia. It may also provide useful information for guiding the therapeutical strategy.

INTRODUÇÃO

O valor da Citologia Aspirativa por agulha fina (CA) como método de diagnóstico está bem estabelecido¹⁻³ e a sua prática tem tido progressiva aceitação tanto na caracterização de lesões superficiais como de lesões profundas^{4,6}.

Embora seja frequentemente incluída no protocolo de diagnóstico de massas tumorais em adultos, nomeadamente da mama, da tiroideia e da próstata, a CA tem sido pouco utilizada em patologia pediátrica. No entanto, características inerentes ao método, designadamente, a facilidade de execução da técnica e o seu baixo custo, a rapidez de obtenção da resposta, isto é, da caracterização diagnóstica, a baixa morbilidade e a possibilidade de dispensar o uso de anestesia geral, conferem à CA um lugar importante que não se circunscreve ao diagnóstico das lesões tumorais. O planeamento da terapêutica do caso individual e o seguimento da

doença neoplásica na detecção de recidivas/metástases são igualmente áreas em que a CA tem um campo útil de aplicação clínica.

O objectivo do presente trabalho é apresentar a nossa experiência recente na utilização da CA em pediatria, delimitando as áreas em que a sua utilização é potencialmente eficaz, bem como enunciar as suas limitações enquanto método de diagnóstico e de condicionamento da terapêutica.

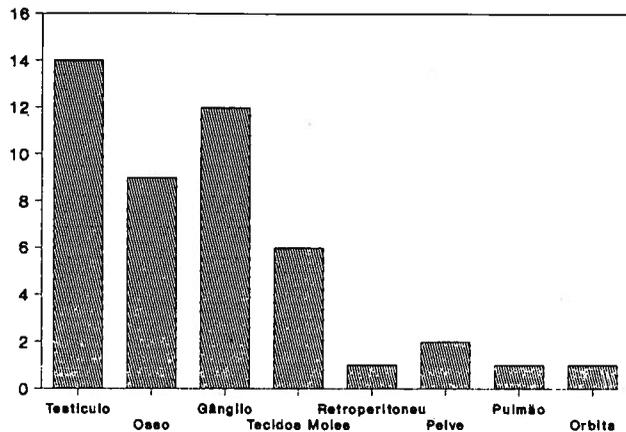
MATERIAL E MÉTODOS

Num período de 6 meses (Janeiro a Junho de 1990), foram realizadas 46 CA em igual número de crianças, cujas idades estavam compreendidas entre 11 meses e 16 anos. Trinta e quatro eram do sexo masculino e doze do sexo feminino.

As punções foram dirigidas aos seguintes órgãos/áreas anatómicas: testículo (n=14), osso (n=9), gânglio (n=12), retroperitoneu (n=1), pelve (n=2), tecidos moles (n=6), pulmão (n=1) e órbita (n=1) (Quadro 1).

* Apresentado parcialmente no II Encontro nacional dos Patologistas Portugueses, Luso, 10/12 Maio de 1990.

QUADRO 1—Localização anatómica



Em todos os casos a aspiração foi realizada pelo citopatologista (MMA, MEM), segundo a técnica descrita por Zajicek⁴, usando seringas de 10cc e agulhas de 22 G (0,7 mm de diâmetro exterior). Os esfregaços foram secos ao ar e corados pela técnica de May-Grunwald-Giemsa (MGG) e/ou fixados em acetona e corados pela técnica de Papanicolaou (PAP). Nas lesões profundas (n=5) a punção foi guiada por ultrasonografia ou tomografia axial computadorizada, quase sempre sob sedação^{5,6}, e só em pequeno número de doentes sob anestesia geral.

Em 6 casos foi colhido material para estudo imunocitoquímico e, em 3, para exame ultraestrutural, de acordo com o diagnóstico clínico de presunção, que atendeu à idade do doente, à localização da lesão e às características da massa tumoral.

No estudo imunocitoquímico utilizou-se o método de APAAP (fosfatase alcalina-antifosfatase alcalina) e os seguintes anticorpos nas diluições que se mencionam: antígeno leucocitário comum (LCA) (Dako* 1:10), desmina (Dako* 1:5) e enolase específica dos neurónios (NSE) (Dako* 1:400).

Para estudo ultraestrutural o material foi fixado em glutaraldeído a 3% em tampão de cacodilato 0,1 M, pós-fixado em tetróxido de ósmio a 1% e incluído em Epon-Araldite. Os cortes finos, contrastados pelo acetato de urânico-citrato de chumbo, foram observados no microscópio electrónico Philips CM 10.

Em 25 dos casos (55%) foi feita biópsia cirúrgica subsequente.

RESULTADOS

Não se registaram complicações imediatas ou tardias nas 46 crianças após a realização da CA.

Do conjunto dos 46 casos, apenas em um se considerou o material insuficiente para concluir o diagnóstico, pelo excesso de sangue e reduzido número de células nos esfregaços. As entidades diagnosticadas nos 45 casos restantes encontram-se enunciadas no Quadro 2.

Em 15 casos foram diagnosticadas lesões benignas ou ausência de lesão e, em 28, neoplasias malignas. Em 2 casos o diagnóstico não foi conclusivo porque os esfregaços eram constituídos por material necrosado e exsudado inflamatório, tendo sido aconselhada biópsia cirúrgica no sentido de obter a caracterização histológica.

As lesões benignas estão enumeradas no Quadro 3 no qual também se incluíram as 11 punções testiculares que ape-

QUADRO 2—Distribuição dos diagnósticos por localização

Localização	Diagnóstico	N.º Casos
Testículo:	Infiltração leucémica	3
	Sem lesão	11
Osso:	S. Ewing	2
	Osteossarcoma	4
	Adamantinoma	1
	Quisto ósseo	1
Gânglio:	Linfoma não Hodgkin	5
	Doença de Hodgkin	3
	Metástase Neuroblastoma	1
	Granuloma Eosinófilo	1
	Gânglio reactivo	1
	Não conclusivo	1
Tecidos Moles:	Rabdomiossarcoma	2
	Neuroblastoma	1
	Lipoma	1
	Linfangioma	1
	Lesão inflamatória	1
	T. céls. peq. e redondas	1
Pelve:	T. céls. germinativas	1
	Ganglioneuroblastoma	1
Retroperitôneo:	Metástase Osteossarcoma	1
Pulmão:	Retinoblastoma	1
Órbita:		1
Total		45

QUADRO 3—Diagnóstico citológico de lesão benigna ou de ausência de lesão

Diagnóstico	N.º Casos
Processo reaccional (gânglio)	1
Lesão tumoriforme (quisto ósseo)	1
Tumores benignos (lipoma, linfangioma)	2
Sem patologia	11
Total	15

nas mostraram a população celular habitual, sem infiltração neoplásica concomitante. Dos restantes 4 casos, 2 correspondiam a tumores benignos (lipoma e linfangioma), 1 a um quisto ósseo e, no outro, foi feito o diagnóstico de gânglio reactivo.

As neoplasias malignas diagnosticadas (n=28) estão descritas no Quadro 4. Dezoito (64,3%) correspondiam a tumores primitivos e 10 (35,7%) representavam recidivas ou doença metastática. Em 17 das 18 neoplasias primitivas foi possível não só determinar a malignidade da lesão, como, também, identificar o tipo histológico do tumor. Este diagnóstico foi estabelecido através da correlação entre o padrão morfológico, o quadro clínico/radiológico e, em 6 casos, com recurso a estudo imunocitoquímico e/ou ultraestrutural. Tratava-se, nesses 6 casos, de tumores de células pequenas, redondas e azuis. Foi feito o diagnóstico de linfoma não-Hodgkin (LNH) em 4 casos, confirmados pela positividade das células tumorais para o anticorpo anti-LCA, 1 caso de rabdomiossarcoma e 1 caso de neuroblastoma, em que algumas células expressaram imunoreactividade, respectivamente, com os anticorpos anti-desmina e anti-NSE. O estudo ultraestrutural confirmou as origens muscular do primeiro e neuroectodérmica do segundo.

Os restantes onze casos correspondiam a (Quadro 4): osteossarcoma (n=3), sarcoma de Ewing (n=2), doença de Hodgkin (n=3), ganglioneuroblastoma (n=1), retinoblastoma (n=1), tumor de células germinativas (n=1) e tumor de células pequenas, redondas e azuis (n=1).

Em 10 crianças com doença neoplásica conhecida foram diagnosticadas (Quadro 4) 4 recaídas de leucemia no testículo (n=3) e no gânglio linfático (n=1), infiltração ganglionar por granuloma eosinófilo (n=1), metástases de

QUADRO 4 — Diagnóstico Citológico de Lesão Maligna

Diagnóstico	N.º Casos
Tumores Primários	
• Osteossarcoma	3
• S. Ewing	2
• Doença Hodgkin	3
• LNH	4
• Ganglioneuroblastoma	1
• Retinoblastoma	1
• Rabdmiossarcoma	1
• Neuroblastoma	1
• T. céls. peq. e redondas	1
• T. céls. germinativas	1
	18
Metástases/ Recidivas	
• Neuroblastoma	1
• Osteossarcoma	2
• Leucemia	4
• Rabdmiossarcoma	1
• Granuloma Eosinófilo	1
• Adamantinoma	1
	10
Total	28

osteossarcoma no pulmão e na coluna vertebral (n=2) metástase ganglionar de neuroblastoma (n=1) e recidivas locais de adamantinoma e rabdmiossarcoma (n=2).

O diagnóstico citológico obtido em 43 doentes foi confirmado por estudo histológico em 25 casos (54,3%) e pela evolução clínica em 18 (39,1%). Os 3 restantes da presente série corresponderam a casos de material insuficiente ou de diagnóstico inconclusivo. Em 12 doentes, a terapêutica foi orientada exclusivamente com base no diagnóstico citológico.

Nos 2 casos em que a citologia aspirativa não foi conclusiva, isto é, não permitiu um compromisso diagnóstico ainda que provisório, foi proposta biópsia excisional. O exame histopatológico fez, em ambos, o diagnóstico de *lesão inflamatória granulomatosa necrosante*.

Apresentam-se 3 casos clínicos paradigmáticos da utilidade da aplicação da CA, respectivamente, no diagnóstico de lesão tumoral desconhecida (caso 1), na avaliação da progressão da doença estabelecida (caso 2) e na orientação da opção terapêutica (caso 3).

CASO 1

Criança do sexo feminino de 6 anos com tumefacção e dor na perna esquerda. Diagnóstico clínico e radiológico a favor de sarcoma de Ewing (Fig. 1.1). O diagnóstico de osteossarcoma feito por CA (Fig. 1.2), foi confirmado posteriormente pela histologia.

CASO 2

Criança do sexo masculino de 11 anos que, 4 anos antes, tinha sido submetida a desarticulação do membro inferior esquerdo por osteossarcoma do fêmur. Lobectomia pulmonar superior direita por metástase, dois anos depois. Desde essa altura sem queixas. Aparecimento recente de lesão nodular no lobo inferior do pulmão direito (Fig. 2.1). Suspeita clínica de metástase que foi confirmada por CA realizada sob controle ecográfico (Fig. 2.2).

CASO 3

Criança do sexo feminino de 9 anos com sarcoma de Ewing diagnosticado por biópsia. Radiografia pós quimioterapia pré-operatória: redução da massa tumoral, mas



Fig. 1.1 — Radiografias da perna esquerda nos planos antero posterior e lateral — extensa lesão osteolítica do 1/3 superior da tíbia, central, contornos mal definidos, estendendo-se às partes moles; ligeira reacção periostica ao nível do bordo inferior da lesão.

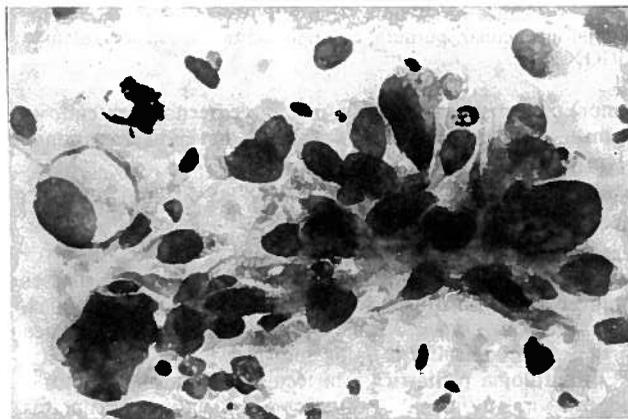


Fig. 1.2 — Agregado pouco coeso de células pleomórficas; núcleos excêntricos; substância intercelular fibrilar (MGG x 400).

identificando-se uma outra lesão correspondente a uma imagem lítica ao nível do maléolo externo (Fig. 3.1). A identificação da natureza desta lesão determinaria o tipo de cirurgia a efectuar. Se não se verificasse existência de tumor nessa localização era possível a manutenção do terço distal do peróneo com conseqüente funcionamento normal da articulação tibio-társica; a demonstração de extensão medular da neoplasia obrigava à excisão deste segmento do peróneo. Por CA intra-óssea evidenciou-se a presença de células neoplásicas (Fig. 3.2), facto que condicionou o tipo de cirurgia. Esta consistiu na utilização da cabeça do peróneo (livre de

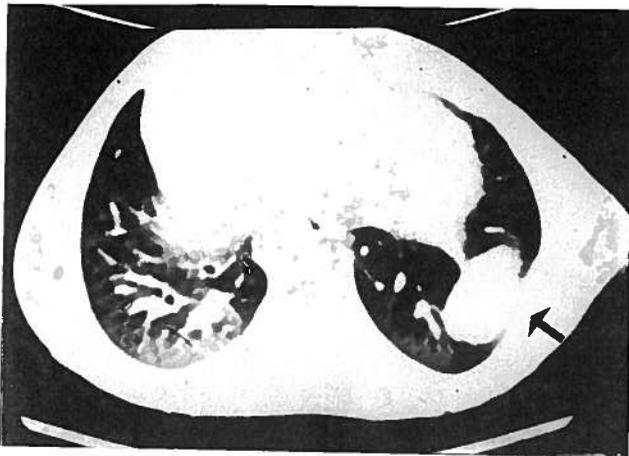


Fig. 2.1—Tomografia Axial Computorizada do tórax: nódulo sólido no lobo inferior do pulmão direito.



Fig. 2.2—Células neoplásicas pleomórficas com citoplasma vasto; material intercelular, púrpura, correspondente a substância osteóide (MGG×1000).

tumor) para a substituição do maléolo externo, mantendo-se assim a articulação tibio-társica, e não havendo necessidade de artrodesse.

DISCUSSÃO

A inclusão da CA no protocolo de diagnóstico de massas tumorais ou tumoriformes, quer superficiais quer profundas, em associação com as técnicas de imagem, é hoje prática corrente com eficácia e valor indiscutíveis¹⁻⁶.

Em patologia pediátrica esta técnica tem sido pouco utilizada e só nos últimos anos começaram a surgir as primeiras aplicações da CA a este grupo etário particular⁷⁻¹¹. Mesmo no Laboratório de Citologia do Centro de Lisboa do IPOFG em que a utilização da CA se iniciou em 1975, a aplicação da técnica, como método diagnóstico morfológico de lesões tumorais pediátricas, não vinha sendo correntemente empregue.

Os resultados apresentados, que reavaliam a utilização do método numa série de 46 casos consecutivos, embora documentem uma experiência em início, vêm dar suporte ao valor clínico da CA nos estudos das lesões das crianças, dado que as características próprias do método são particularmente úteis neste grupo etário.

A diversidade de órgãos estudados e a ausência de complicações, em qualquer dos 46 casos estudados, ilustram a inocuidade do método. Para além deste aspecto, há ainda a acrescentar a boa tolerância por parte da criança, a rapidez

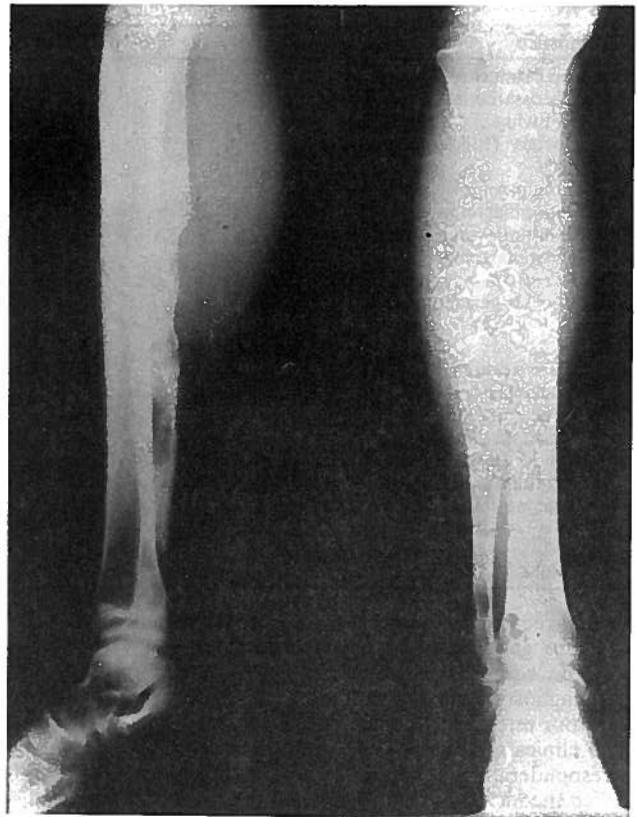


Fig. 3.1—Radiografia da perna direita nos planos antero-posterior e lateral: observa-se lesão lítica de pequenas dimensões ao nível do maléolo peroneal.

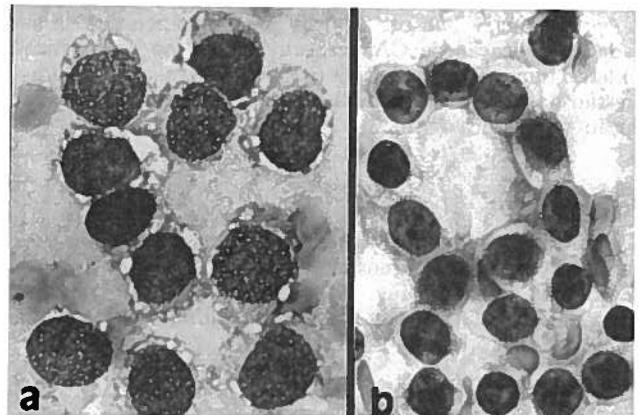


Fig. 3.2—(a) Células tumorais isoladas; pleomorfismo ligeiro, cromatina granulosa e citoplasma escasso, microvacuolizado (MGG×400). (b) Agregado celular de tipo roseta (PAP×400).

na obtenção da informação diagnóstica e, sobretudo, a circunstância de se dispensar o recurso à anestesia geral e/ou laparotomia exploradora, o que possibilita a abordagem diagnóstica em crianças sem condições operatórias e reduz, naturalmente, o tempo de hospitalização.

Da análise da nossa série ressaltam três campos distintos da aplicação da CA no grupo pediátrico: 1) avaliação da progressão de doença neoplásica conhecida, 2) diagnóstico de lesão tumoral não caracterizada, 3) planeamento adequado da estratégia operatória em massas tumorais em que a terapêutica cirúrgica está indicada.

Na presença da suspeita clínica de uma recidiva ou metástase de neoplasia cujo diagnóstico histológico é previamente conhecido é, em geral, fácil o diagnóstico citológico. Nesta área de aplicação potencial da CA merece realce particular a punção testicular para avaliação da recaída das leucemias (30% dos nossos casos). De facto, 2% a 10% de doentes em que a terapêutica induziu remissão completa da doença apresentam tumefacção testicular como primeiro sinal de recaída^{12,13}, sendo a sua confirmação habitualmente obtida por biopsia cirúrgica.

Nesta situação específica, a CA pode, em nossa opinião, substituir a biopsia cirúrgica com vantagem^{14,15}. Para além de ser um método não traumático permite uma amostragem mais significativa, já que possibilita que, num mesmo tempo, se efectuem punções múltiplas com aspiração de material de áreas distintas. Este facto, conhecida que é a distribuição irregular das células blásticas no parênquima testicular, confere à CA um aumento potencial de acuidade diagnóstica, isto é, acresce a possibilidade de a despistagem de recaída ser significativa.

Em 47% dos nossos casos a CA foi utilizada com a finalidade de se obter o diagnóstico de uma lesão desconhecida, isto é, sem caracterização morfológica prévia. Nesta área é fundamental haver uma estreita relação entre o cirurgião pediátrico, o radiologista e o citopatologista no sentido de se obter um diagnóstico integrado que, desse modo, terá, necessariamente, maior grau de acuidade potencial do que as informações parcelares de cada um dos métodos.

Ultrapassado o primeiro objectivo da CA que é distinguir a natureza da lesão—benigno vs. maligno—a finalidade consequente, que é a identificação do tipo da neoplasia, nem sempre é possível se a mesma se basear apenas no padrão morfológico dos esfregaços. Este facto é bem ilustrado em neoplasias que são comuns no grupo pediátrico e que recebem a designação genérica de *Tumores de células pequenas, redondas e azuis* e que impõe o diagnóstico diferencial entre linfoma não Hodgkin, rhabdomyosarcoma embrionário, sarcoma de Ewing e neuroblastoma. Nesses casos, o estudo por imunocitoquímica e microscopia electrónica do material aspirado constitui um contributo importante e complementar do estudo citomorfológico e, em grande número de casos, permite formular, com segurança, um diagnóstico definitivo¹⁶⁻¹⁹, tal como aconteceu em 6 de 7 tumores deste tipo da presente série.

A CA pode ainda intervir na escolha da terapêutica mais ajustada ao caso individual, não só pelo tratamento da doença neoplásica como pela planificação da reabilitação funcional do doente. O caso 3, que atrás se resume, ilustra uma situação em que a identificação inequívoca de tecido tumoral motivou a opção por um determinado tipo de cirurgia.

Em resumo, pensamos que a CA deve constituir um método de diagnóstico de primeira linha a incluir no protocolo de investigação das lesões *tumorais* das crianças. A CA permite numa primeira abordagem diagnóstica, e de forma rápida, seleccionar os casos que necessitam de ulterior investigação, nomeadamente da realização de biopsia cirúrgica, o que ocorre quando o diagnóstico citomorfológico é inconclusivo ou tem critérios *de suspeita de malignidade*, distinguindo-os daqueles em que a terapêutica pode ser iniciada de imediato e dispensa, ou torna desnecessária, a realização de biopsia cirúrgica com os problemas e encargos que lhes são inerentes.

No entanto, a experiência do método da CA neste grupo etário é ainda limitada pelo que nem todos os tumores têm critérios citomorfológicos bem estabelecidos. A utilização cada vez mais frequente do método, o uso racional das técnicas

ultraestruturais e imunocitoquímicas em casos em que a identificação do fénótipo tumoral as justifiquem e uma grande proximidade na relação interactiva do citopatologista com o oncologista pediátrico, o radiologista e o cirurgião vão por certo trazer benefícios, num futuro próximo, para a caracterização diagnóstica das lesões neoplásicas e neoplasiiformes das crianças.

BIBLIOGRAFIA

- FRABLE W.J.: Needle aspiration biopsy: Past, Present and Future. *Human Pathol* 1989, 20: 504-517.
- KOSS L.: Aspiration biopsy — A tool in surgical pathology. *Am J Surg Pathol* 1988, 12: 43-53.
- FRABLE W.J.: Thin needle aspiration biopsy. A personal experience with 469 cases. *Am J Clin Pathol* 1976, 65: 168-183.
- ZAJICEK J.: Aspiration biopsy cytology, Part I, Cytology of supradiaphragmatic organs. Em Wied G.L., ed. *Monographs in Clinical Cytology*, vol. 4, Basel, Karger 1974.
- LINSK J.A., FRANZÉN S.: *Clinical Aspiration Cytology*, 2nd ed. Philadelphia. JB. Lippincott 1989.
- KHANNA A.K., MISNA, KHANNA S.: Fine needle aspiration cytology of abdominal masses. *J Surg Oncol* 1990, 44: 15-19.
- TAYLOR S.R., NUNEZ C.: Fine needle aspiration biopsy in a pediatric population. *Cancer* 1984; 54: 1449-53.
- VALKOV I., BOJIKIN B.: Fine-needle aspiration biopsy of abdominal and retroperitoneal tumors in infants and children. *Diagn. Cytopathol.* 1987; 3: 129-133.
- AKHTAR M., ALI M.A., SABBAB R., BAKRY M., NASH J.E.: Fine needle aspiration biopsy diagnosis of round cell malignant tumors of childhood. *Cancer* 1985; 55: 1805-17.
- RAJWANSHI A., RAO K.L.N., MARWAHA R.K., NIJ-HAWAN V.S., GUPTA S.K.: Role of fine needle aspiration cytology in childhood malignancies. *Diagn. Cytopathol.* 1989; 4: 378-82.
- WAKELY P.E., KARDOS T.F., FRABLE W.J.: Application of fine needle aspiration biopsy to Pediatrics. *Hum Pathol* 1988; 19: 1383-86.
- ASKIN F.B., LAND V.J., SULLIVAN M.P., RAGAB A.H. et al.: Occult testicular leukemia: testicular biopsy at three years continuous complete remission of childhood leukemia: a South-West Oncology Group study. *Cancer* 1981, 47: 470-475.
- SAIONTZ H., GILCHRIST G., SMITHSON W., BURGET E.O., CUPPS R.E.: Testicular relapse in childhood leukemia. *Mayo Clin Proc* 1978; 53: 212-216.
- HAYDER S., DAS D.K., BJORK O., LOWHAGEN T.: Fine needle aspiration cytology (FNAC) of the testes in childhood Acute Lymphoblastic Leukemia and Non-Hodgkin's Lymphoma: Preliminary report. *Pediatr Hemat Oncol* 1988; 5: 29-34.
- RUPP M., HAFIZ M.A., HOOVER L., SUN C.C.: Fine needle aspiration in the evaluation of testicular leukemic infiltration. *Acta Cytol* 1987; 31: 57-58.
- KUMAR P.: Fine needle aspiration cytologic diagnosis of ganglioneuroblastoma. *Acta Cytol* 1987; 31: 583-87.
- MILLER T.R., BOTTLES K., ABELE J.S., BECKSTEAD J.H.: Neuroblastoma diagnosed by fine needle aspiration biopsy. *Acta Cytol* 1985; 29: 461-68.
- RAJWANSHI A., BHAMBHANI S.: Fine needle aspiration cytology diagnosis of tuberculosis. *Diagn Cytopathol* 1987; 3: 13-16.
- GHADIALLY F.N.: Differential diagnosis of Ewing's tumor, Neuroblastoma and Lymphoma. Em "Diagnostic electron microscopy of tumors". Boston, Butterworths, 1980, 159-167.
- KARDOS T.F., SPRAGUE R., WAKELY P.E., FRABLE W.J.: Fine needle aspiration biopsy of lymphoblastic lymphoma and leukemia. A clinical, cytologic, and immunologic study. *Cancer* 1987, 60: 2448-2453.

Pedido de Separatas:
Margarida Mendes Almeida
Serviço de Patologia Morfológica
Laboratório de Citologia
Instituto Português de Oncologia
Rua Prof. Lima Basto
1093 Lisboa Codex