

Micrometástases de carcinoma da mama em linfonodos axilares: detecção por imunohistoquímica versus hematoxilina e eosina

Primeira submissão em 27/06/03
Aceito para publicação em 29/07/03
Publicado em 20/04/04

Micrometastasis in axillary lymph node in breast cancer: immunohistochemistry versus hematoxylin and eosin detection

Vanessa Fortes Zschaber Marinho¹; Marcos Salomão Zagury²; Lidiane Gomes Caldeira³; Helenice Gobbi⁴

unitermos	resumo
Micrometástases	<p>Introdução: Os métodos de detecção e o significado prognóstico das micrometástases (Mic-Met) em linfonodos axilares (LA) de pacientes com carcinoma mamário invasor são controversos na literatura. Objetivos: Comparar a detecção de micrometástases de carcinoma mamário em LA através de segunda revisão de lâminas coradas por hematoxilina e eosina (HE) e comparar com a detecção imunohistoquímica (IHQ) e seu impacto no restadiamento das pacientes. Materiais e métodos: Foram estudados 190 casos de carcinoma mamário inicialmente diagnosticados como linfonodo-negativos, com reavaliação dos linfonodos em lâminas coradas por HE e IHQ para pancitokeratina (clone AE1/AE3) e método streptavidina-biotina-peroxidase (LSAB+). Resultados: Foram revistos 2.868 linfonodos corados por HE (média = 15,1 linfonodos/paciente) e 2.444 linfonodos corados por IHQ (média = 12,9 linfonodos/paciente). Micrometástases foram detectadas em 28/190 casos, sendo que a detecção por IHQ (25/190 casos; 13,2%) foi superior à detecção por HE (14/190 casos; 7,4%). A revisão de lâminas coradas por HE apresentou boa especificidade (98,2%), mas baixa sensibilidade (44%) em relação à IHQ (considerada padrão-ouro). Conclusão: A detecção de Mic-Met foi maior por imunohistoquímica do que por segunda leitura de lâminas, e gerou mudança no estadiamento de 28 pacientes (14,7%).</p>
Carcinoma	
Mama	
Imunohistoquímica	
Hematoxilina-eosina	

abstract key words

Introduction: The methods of detection and prognostic significance of micrometastasis (Mic-Met) are still controversial in the literature. Aims: The aim of our study was to compare micrometastasis detection of invasive mammary carcinomas (IMC) in axillary lymph nodes using a second review (double review) of hematoxylin and eosin (HE) stained slides using immunohistochemistry (IHC) and the impact of micrometastasis detection in re-staging patients. Material and Methods: We studied 190 cases of IMC with no axillary metastasis described in the original reports. We reviewed the available HE stained slides of lymph nodes. New sections were obtained from archived paraffin blocks and were submitted for IHC using the pancytokeratin antibody AE1/AE3 and the streptavidin biotin peroxidase method. Results: We reviewed 2868 lymph nodes stained by HE (mean = 15.1 lymph nodes/patient) and 2.444 lymph nodes stained by IHC (mean = 12.9 lymph nodes/patient). Micrometastasis were detected in 28/190 cases, (by HE in 14/190 cases, 7.4%, and by IHC in 25/190 cases, 13.2%). The second review of the HE stained slides showed good specificity (98.2%), but low sensitivity (44%), when compared to IHC (considered the gold standard). Conclusions: The detection of micrometastasis was better using immunohistochemistry than second review, and changed the stage of 28 patients (14.7%).

Micrometastasis

Breast

Carcinoma

Immunohistochemistry

Hematoxylin-eosin

1. Anatomopatologista e mestre em Patologia Médica pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

2. Mastologista e mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela Faculdade de Medicina da UFMG.

3. Bolsista de iniciação científica do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)/Pró-Reitoria de Pesquisa da UFMG (PRPq/UFMG).

4. Professora-adjunta-doutora do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG.

Trabalho realizado no Laboratório de Patologia Mamária do Departamento de Anatomia Patológica e Medicina Legal da Faculdade de Medicina da UFMG, Belo Horizonte, Minas Gerais. Este trabalho é parte da dissertação de mestrado intitulada *Metástases Ocultas de Carcinoma da Mama em Linfonodos Axilares: Detecção por Imunohistoquímica e Relação com Características do Tumor Primário*, defendida na UFMG em setembro de 2002. Os resultados parciais deste trabalho foram apresentados no 92nd United States and Canadian Academy of Pathology Annual Meeting (pôster), Washington, EUA, 22 a 28 de março de 2003, e no XXIV Congresso de Patologia (apresentação oral), Florianópolis-SC, 30 de abril a 4 de maio de 2003.

Apoio: Fundação de Apoio a Pesquisa de Minas Gerais (Fapemig) (CDS 560/01) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) (520117/00-0 NV).

Introdução

A avaliação do tumor primário e dos linfonodos axilares através de exame histopatológico de rotina é o método mais utilizado para o estadiamento patológico das pacientes com câncer de mama (sistema TNM), sendo fundamental para o tratamento^(13,14). A partir de 1980, com a introdução dos programas de triagem mamográfica, a detecção precoce do câncer de mama tem aumentado, assim como o número de pacientes linfonodo-negativas. Sabe-se que aproximadamente 25% das pacientes linfonodo-negativas desenvolverão recidiva da doença, e que poderiam, talvez, ter se beneficiado de quimioterapia adjuvante^(6, 21). Admite-se que a recorrência seria devida a metástases que não foram detectadas pelos métodos de rotina. A dificuldade na detecção de células neoplásicas isoladas ou de pequenos depósitos metastáticos em exame de rotina pode gerar subestadiamento das pacientes, explicando em parte, a recorrência tumoral^(11, 12). Esses pequenos depósitos metastáticos foram definidos como *metástases ocultas* por não serem observados no exame de rotina, mas através de revisão de lâminas ou emprego de outros métodos de estudo passam a ser detectados⁽²²⁾. Huvos (1971) definiu como micrometástases aqueles agrupamentos de células neoplásicas menores que 2mm, e como macrometástases aqueles maiores que 2mm⁽¹⁷⁾. A detecção de metástases nos linfonodos depende de vários fatores, como tamanho do linfonodo, tamanho do depósito de células epiteliais metastáticas, qualidade técnica do processamento, técnicas de coloração empregadas e análise microscópica pelo patologista⁽²⁵⁾. Assim, na literatura, as taxas de detecção de metástases ocultas ou micrometástases variam de 9% a 39%, dependendo do método de estudo empregado^(6, 9, 10).

Neste trabalho, foi pesquisada a detecção de metástases ocultas/micrometástases de carcinoma da mama em linfonodos axilares através de segunda (dupla) revisão de lâminas coradas por hematoxilina e eosina e comparada com a detecção através do método imunistoquímico e o impacto desta nova análise no estadiamento das pacientes.

Material e método

Foram estudados 190 casos de pacientes com carcinoma mamário invasor, diagnosticados como linfonodo-negativos (N0) no exame histopatológico original, submetidos a tratamento cirúrgico no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG) no período de 1990 a 2000. Todos os casos tinham lâminas dos linfonodos

axilares coradas por hematoxilina e eosina para revisão e blocos de parafina dos linfonodos axilares para realização de imunistoquímica.

A idade das pacientes variou de 29 a 93 anos (média = 59,6 anos; mediana = 60,5 anos; desvio-padrão = 14,7 anos). Com relação ao *status* menopausal, 132/190 (69,5%) pacientes eram pós-menopausadas, e 58/190 (30,5%) eram pré-menopausadas. A maioria dos tumores primários media entre 2 e 3cm (49/168 casos; 29,2%).

O tipo histológico do tumor primário mais freqüente foi o ductal sem outra especificação (SOE) (103 casos; 54,2%) (**Tabela 1**).

Todas as lâminas dos linfonodos axilares coradas por hematoxilina e eosina foram submetidas a segunda revisão por um mesmo patologista, diferente do que emitiu o laudo original. No estudo imunistoquímico, foram utilizados o anticorpo monoclonal antipancitoqueratina (clone AE1/AE3, Dako®, Carpinteria, CA) e o método da streptavidina-biotina-peroxidase LSAB+ (Dako®), com recuperação antigênica por calor úmido em panela elétrica a vapor. Foi avaliada a presença ou não de metástases diagnosticadas à hematoxilina e eosina e à imunistoquímica, anotando-se o número total de linfonodos axilares examinados aos dois métodos, o número de linfonodos com metástases, o tamanho, a localização e o padrão morfológico das metástases.

Utilizou-se o programa Epi-Info versão 6.04b para montagem do banco de dados e análise estatística. Foram construídas tabelas 2x2 para análise dos testes de validade, em que o teste *investigado* foi a pesquisa de micrometástases nas lâminas coradas por hematoxilina e eosina, e o teste *padrão de referência* ou *padrão-ouro* para comparação foi a imunistoquímica. Calcularam-se sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo e acurácia.

Após a pesquisa de micrometástases, as pacientes foram reestadiadas segundo o novo sistema TNM⁽¹⁾.

Resultados

Foi avaliado um total de 2.868 linfonodos corados por hematoxilina e eosina (variação de dois a 52 linfonodos; média = 15,1 linfonodos/paciente) (**Tabela 2**). Em 55/190 casos (28,9%), foram avaliados dez ou menos linfonodos por paciente. Foram analisados 2.444 linfonodos (variação de dois a 47 linfonodos; média = 12,9 linfonodos/paciente) corados pela imunistoquímica (Tabela 2). Em 75/190 casos (39,5%), foram examinados dez ou menos linfonodos por paciente.

Tabela 1 Tipos histológicos de 190 carcinomas mamários

Tipo histológico*	Tumor primário (%)
Ductal SOE	103 (54,2%)
Especial puro	28 (14,7%)
Especial variante	18 (9,5%)
Misto	41 (21,6%)
Total	190 (100%)

*Segundo a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), com modificações propostas por Page et al., 1998⁽²³⁾.

Micrometástases foram detectadas em 24/2.868 linfonodos corados por hematoxilina e eosina pertencentes a 14 pacientes (média = 1,7 linfonodo positivo/paciente) (Tabela 2). Micrometástases foram detectadas por imunohistoquímica em 33/2.444 linfonodos pertencentes a 25 pacientes (média = 1,3 linfonodos positivos/paciente) (Tabela 2). O número total de casos positivos para micrometástases detectadas pelos dois métodos foi de 28/190 casos (14,7%). Os valores de especificidade, sensibilidade, valor preditivo positivo (VPP) e negativo (VPN) e acurácia estão contidos na Tabela 2.

A localização mais freqüente das micrometástases foi subcapsular (39,3%). A maioria das metástases media menos de 2mm (26/28 casos) (Figuras 1 e 2). Em 2/28 casos, as metástases tinham tamanho superior a 2mm (respectivamente, 2,5mm e 5mm). O padrão morfológico mais comum foi o de pequenos ninhos de células epiteliais metastáticas (64,3%).

A detecção das micrometástases gerou reestadiamento de 28/190 pacientes (14,7%) (Tabela 3).

Discussão

Neste trabalho, pesquisou-se a presença de metástases ocultas/micrometástases de carcinoma mamário em linfonodos axilares de pacientes inicialmente diagnosticadas como linfonodo-negativas através da segunda revisão de lâminas coradas por hematoxilina e eosina e por imunohistoquímica para pancitoqueratina.

Foram encontradas metástases em 7,4% dos casos de segunda revisão de lâminas coradas por hematoxilina e eosina e em 13,2% através de imunohistoquímica. Essas taxas estão de acordo com a literatura, que relata valores de 9% a 39%^(6, 9, 15, 19, 22), tão variáveis quanto os métodos de estudo utilizados em cada trabalho. As diferenças podem ser explicadas por número de linfonodos dissecados, número de fragmentos amostrados de cada linfonodo, tipo de secção histológica empregada, como, por exemplo, uso de cortes histológicos seriados de cada linfonodo, coloração empregada, tamanho da metástase, localização da metástase e treinamento, familiaridade e interesse do patologista nesta detecção^(22, 25).

Neste trabalho, a média de linfonodos dissecados é semelhante à da literatura^(7, 8, 20). O número de linfonodos analisados à hematoxilina e eosina (total de 2.868) foi superior ao da imunohistoquímica (total de 2.444). Essa diferença pode ser explicada pelo fato de que, ao se aprofundarem os blocos de parafina para a obtenção de novos cortes histológicos para a imunohistoquímica, não foram mais obtidos cortes dos menores linfonodos. Este também foi o motivo de não serem encontradas micrometástases à imunohistoquímica em três casos positivos por hematoxilina e eosina. Em

Tabela 2 Micrometástases de carcinoma mamário detectadas em linfonodos axilares corados por hematoxilina e eosina e por imunohistoquímica em 190 pacientes

Micrometástases	Número de pacientes	Número de linfonodos
Hematoxilina e eosina		
Presente	14 (7,4%)	24 (0,8%)
Ausente	176 (92,6%)	2.844 (99,2%)
Total	190 (100%)	2.868 (100%)
Imunohistoquímica		
Presente	25 (13,2%)	33 (1,4%)
Ausente	165 (86,8%)	2.411 (98,6%)
Total	190 (100%)	2.444 (100%)

Sensibilidade = 44%; intervalo de confiança = 25-64,7.

Especificidade = 98,2%; intervalo de confiança = 94,4-99,5.

Valor preditivo positivo = 78,6%; intervalo de confiança = 48,8-94,3.

Valor preditivo negativo = 92%; intervalo de confiança = 86,8-95,4.

Acurácia = 91,1%; intervalo de confiança = 85,8-94,6.

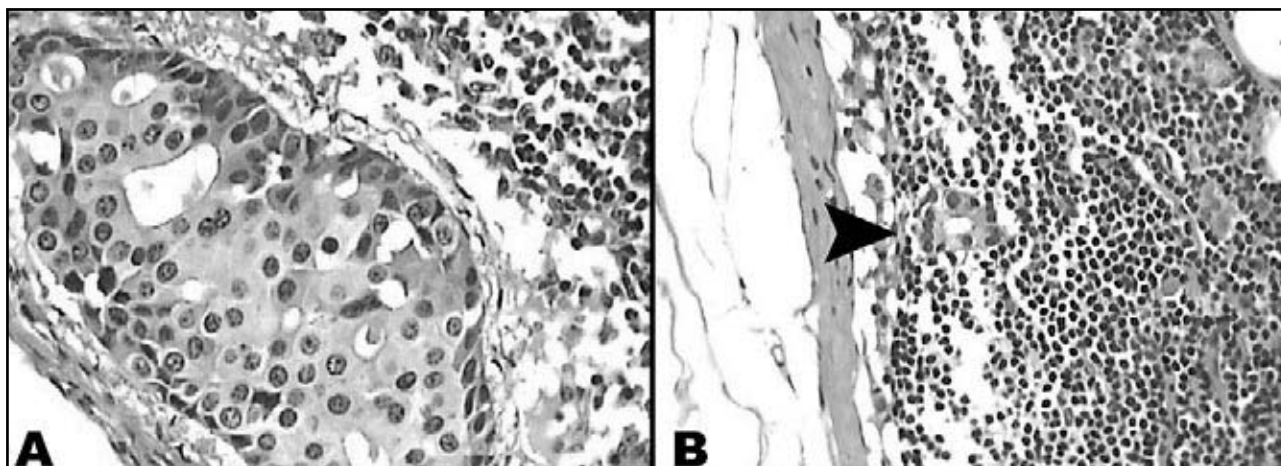


Figura 1 – Padrões de micrometástases de carcinoma mamário em linfonodos axilares. **A:** Ninho de células em seio subcapsular; **B:** Pequeno túbulo (cabeça de seta) (HE, 400x)

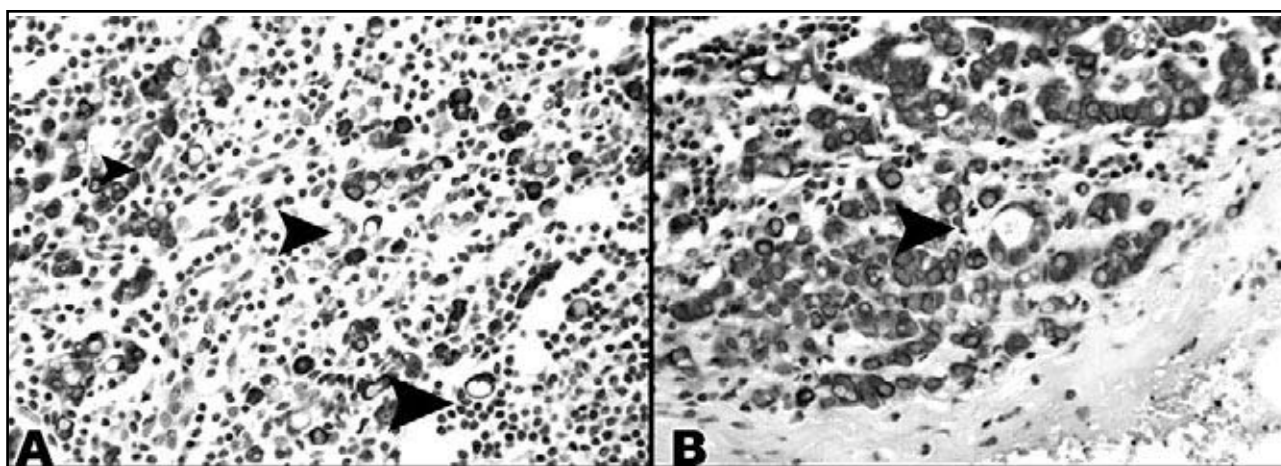


Figura 2 – Micrometástases de carcinoma mamário em linfonodos axilares. **A:** Células isoladas, com vacúolo citoplasmático (cabeça de seta); **B:** Ninho de células e pequeno túbulo (cabeça de seta) (A e B; AE1/AE3; estreptavidina-biotina, 400x)

Reestadiamento das 190 pacientes (pN0) com carcinoma mamário invasor após pesquisa de micrometástases, segundo o sistema TNM (2002)*

Tabela 3

pN	Número de pacientes	%
pN0	162	85,3
pN0(i+)	14	7,4
pN1mi	12	6,3
pN1	2	1
Total	190	100

*AJCC, 2002⁽¹⁾.

tais casos, as micrometástases eram muito pequenas e com o aprofundamento do bloco para a obtenção dos novos cortes para a imunohistoquímica, os raros grupos de células epiteliais não foram mais detectados nas secções, gerando assim três casos negativos à imunohistoquímica.

Em 14 casos, foram encontradas micrometástases na segunda revisão de lâminas originais coradas por hematoxilina e eosina. Esse achado mostra a importância do fator humano (observador), ressaltado também por Zhang *et al.*⁽²⁵⁾, como um dos possíveis fatores responsáveis pela não detecção de micrometástases/metástases ocultas. Apesar de ter sensibilidade baixa (44% em nosso estudo), a segunda revisão das lâminas não traz custos adicionais para o exame histopatológico de rotina, como os cortes seriados

e a coloração imunohistoquímica, exceto o tempo e o custo do trabalho de um segundo patologista. Zhang *et al.*⁽²⁵⁾ não encontraram benefícios em cortes histológicos adicionais para a detecção de micrometástases. Estes autores fizeram cortes dos linfonodos axilares em vários níveis já na análise histológica original, o que poderia ter aumentado a detecção de possíveis micrometástases.

Neste estudo, a detecção de micrometástases foi maior por imunohistoquímica (13,2%) do que por hematoxilina e eosina (7,4%). Outros autores também mostraram maiores índices de detecção por imunohistoquímica, variando de 13% a 25%^(6, 9, 18, 20, 22). Entretanto Zhang *et al.*⁽²⁵⁾ relataram não haver benefícios adicionais no método imunohistoquímico na detecção de micrometástases nos casos submetidos originalmente a cortes histológicos em diferentes níveis e corados por hematoxilina e eosina. Naquele estudo, cada linfonodo era seccionado macroscopicamente a cada 3 a 4mm. De cada fatia foram obtidos cortes histológicos em três níveis, corados por hematoxilina e eosina. O uso rotineiro deste método pelos autores^(24, 25) pode justificar o maior encontro de micrometástases.

Neste estudo, o padrão de micrometástases mais freqüente foi o de pequenos ninhos ou massas (64,3%). Esse padrão e o número de células das metástases sugerem tratar-se de verdadeiras micrometástases, não sendo apenas células transportadas pela circulação linfática, mas que proliferaram ativamente neste novo sítio. Carter *et al.*⁽³⁾ descreveram a ocorrência de células epiteliais nos seios subcapsulares e linfáticos da cápsula de linfonodos axilares de pacientes submetidas a procedimento prévio por agulha na mama, especialmente biópsia por agulha grossa (*core biopsy* ou mamotomia). Os autores consideraram este achado um processo passivo de drenagem linfática das células epiteliais deslocadas pela passagem da agulha e o denominaram *transporte benigno*. Hermanek *et al.*⁽¹⁶⁾ também já haviam se referido ao encontro de células neoplásicas isoladas em líquidos de cavidade peritoneal e em linfonodo-sentinela. Esses autores propuseram que se fizesse distinção entre as micrometástases verdadeiras e o encontro

de células neoplásicas isoladas. As metástases ocultas/micrometástases detectadas neste estudo não se enquadram no padrão descrito como *transporte benigno*, mencionado por Carter *et al.*⁽³⁾, por serem agrupamentos maiores, sem hemossiderina ou hemácias ao redor, sendo consideradas por nós verdadeiras metástases. O encontro de células isoladas, seja por *transporte benigno* ou verdadeiras micrometástases, tem importância na discussão sobre a patogênese da disseminação tumoral e da progressão das metástases. Para a célula neoplásica que se desloca gerar o desenvolvimento de metástase, ela deve ser capaz de infiltrar ativamente o tecido a ser colonizado, induzir alterações do estroma para sua implantação e levar à angiogênese^(2, 4, 5)

Neste trabalho, a detecção de micrometástases pelos dois métodos gerou reestadiamento de 28/190 pacientes (14,7%), empregando-se o estadiamento dos linfonodos do novo sistema TNM, do American Joint Committee Against Cancer (AJCC). O novo sistema inclui categorias que descrevem o encontro de células tumorais isoladas ou de pequenos depósitos celulares metastáticos inferiores a 0,2mm detectados através dos métodos imunohistoquímico (i) e molecular (m) por reação em cadeia da polimerase com transcrição reversa (RT-PCR). Essas categorias são: pN0(i-) e pN0(i+) com histologia convencional (hematoxilina e eosina) negativa, sendo a pesquisa de células neoplásicas respectivamente, negativa e positiva pela imunohistoquímica. Foi incluída, também, a categoria pN0(mol-) e pN0(mol+), sendo a pesquisa de células neoplásicas, respectivamente, negativa e positiva por RT-PCR, mas com histologia convencional negativa⁽¹⁾. No entanto, na prática oncológica, o encontro de células neoplásicas isoladas ou em pequenos agrupamentos nos linfonodos pode ter implicações terapêuticas, como a quimioterapia adjuvante, cuja indicação ainda é controversa.

Em resumo, os dados mostraram que o método da imunohistoquímica foi superior (13,2%) ao método da hematoxilina e eosina (7,4%) na detecção de metástases ocultas/micrometástases, e que os dois métodos permitiram reestadiamento de 28 pacientes (14,7%).

Referências

1. AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER. Breast. In: *AJCC cancer staging manual*. 6. ed. New York: Springer, 2002. 421 p., cap. 25, p. 223-40.
2. ATTIYEH, F. F. et al. Axillary micrometastasis and macrometastasis in carcinoma of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, v. 144, p. 839-42, 1977.
3. CARTER, B. A. et al. Benign transport of breast epithelium into axillary lymph nodes after biopsy. *Am J Clin Pathol*, v. 113, p. 259-65, 2000.
4. CARTER, B. A. et al. Significance of and redefinition of types of micrometastases in the sentinel node. *Seminars in Breast Disease*, v. 5, p. 41-5, 2002.

5. COTRAN, R. S et al. Neoplasia. In: *Pathologic Basis of Disease*. 6. ed. Philadelphia: Saunders, 1999. 1.496 p. cap. 8, p. 260-327.
6. COTE, R. J. et al. Role of immunohistochemical detection of lymph node metastases in management of breast cancer. *Lancet*, v. 354, p. 896-900, 1999.
7. CSERNI, G. The reliability of sampling 3 to 6 nodes for staging breast cancer. *J Clin Pathol*, v. 52, p. 681-83, 1999.
8. CSERNI, G. Axillary staging of breast cancer and the sentinel node. *J Clin Pathol*, v. 53, p. 733-41, 2000.
9. DEMASCAREL, I. et al. Prognostic significance of breast cancer axillary lymph node micrometastases assessed by two special techniques: reevaluation with longer follow-up. *Br J Cancer*, v. 66, p. 523-7, 1992.
10. DOWLATSHAHI, K. et al. Lymph node micrometastases from breast carcinoma: reviewing the dilemma. *Cancer*, v. 80, p. 1188-97, 1997.
11. FISHER, B. et al. A randomized clinical trial evaluating tamoxifen in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-positive tumors. *N Engl J Med*, v. 320, p. 479-84, 1989.
12. FISHER, B. et al. Sequential methotrexate and fluorouracil for the treatment of node-negative breast cancer with estrogen receptor-negative tumors: eight-year results from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-13 and first result of findings from NSABP B-19 comparing methotrexate and fluorouracil with conventional cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil. *J Clin Oncol*, v. 14, p. 1982-92, 1996.
13. FITZGIBBONS, P. L. et al. Updated protocol for the examination of specimens from patients with carcinomas of the breast. Cancer Committee. *Arch Pathol Lab Med*, v. 124, p. 1026-33, 2000.
14. FITZGIBBONS, P. L. et al. Prognostic factors in breast cancer: College of American Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*, v. 124, p. 966-78, 2000.
15. HARTVEIT, F.; LILLENG, P. K. Breast cancer: two micrometastatic variants in the axilla that differ in prognosis. *Histopathology*, v. 28, p. 241-6, 1996.
16. HERMANEK, P. et al. International Union Against Cancer: classification of isolated tumor cells and micrometastasis. *Cancer*, v. 86, p. 2668-73, 1999.
17. HUVOS, A. G. et al. Significance of axillary macrometastases and micrometastases in mammary cancer. *Ann Surg*, v. 173, p. 44-6, 1971.
18. INTERNATIONAL LUDWIG BREAST CANCER STUDY GROUP. Prognostic importance of occult axillary lymph node micrometastases from breast cancers. *Lancet*, v. 335, p. 1565-8, 1990.
19. LILLENG, P. K. et al. The size of a micrometastasis in the axilla in breast cancer: a study of nodal tumor-load related to prognosis. *Eur J Gynaec Oncol*, v. 19, p. 220-4, 1998.
20. MCGUCKIN, M. A. et al. Occult axillary node metastases in breast cancer: their detection and prognostic significance. *Br J Cancer*, v. 73, p. 88-95, 1996.
21. MIES, C.; SCHLESSELMAN, J. J. Detection of occult lymph node metastasis in breast cancer: should pathologists go the extra mile? *Adv Anat Pathol*, v. 7, p. 149-52, 2000.
22. MILLIS, R. R. et al. Occult axillary lymph node metastases are of no prognostic significance in breast cancer. *Br J Cancer*, v. 86, p. 396-401, 2002.
23. PAGE, D. L. et al. Routinely available indicators of prognosis in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*, v. 51, p. 195-208, 1998.
24. PICKREN, J. W. Significance of occult metastases: a study of breast cancer. *Cancer*, v. 14, p. 1266-71, 1961.
25. ZHANG, P. J. et al. Effectiveness of multiple-level sectioning in detecting axillary nodal micrometastasis in breast cancer: a retrospective study with immunohistochemical analysis. *Arch Pathol Lab Med*, v. 122, p. 687-90, 1998.

Endereço para correspondência

Helenice Gobbi
 Departamento de Anatomia Patológica da
 Faculdade de Medicina Santa Efigênia
 Av. Alfredo Balena 190 – 5º andar
 CEP 30130-100 – Belo Horizonte-MG