LARISSA BRAGA

Hipervascularidade de metástases hepáticas,
detectada através da ressonância magnética,
como indicador de progressão da doença em
pacientes com câncer de mama

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para a obtenção do
título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Radiologia

Orientador: Dr. Nestor de Barros

São Paulo
2003

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, com muito carinho e gratidão.

AGRADECIMENTOS

- Aos meus pais, **João Carlos** e **Marli**, sem cujo apoio essa conquista nunca teria sido possível. Sempre amigos e conselheiros, que em meus momentos mais difíceis, mesmo a milhas de distância, estiveram sempre comigo e ajudaram-me a acreditar nas minhas condições.
- Às minhas irmãs, **Milena** e **Andresa**, e aos meus cunhados, Shehzad e Gilberto, pela amizade e paciência.
- Ao meu orientador, **Dr. Nestor de Barros**, cuja colaboração, confiança e compreensão foram fundamentais nesta empreitada.
- Ao **Dr. Richard C. Semelka**, que me proporcionou estagiar no Serviço de Ressonância Magnética da Universidade de Carolina do Norte em Chapel Hill, Estados Unidos e que generosamente ajudou-me a desenvolver minha pesquisa.
- À **Dra. Marilu Kanegusuku**, preceptora e amiga inestimável.
- Aos amigos **Karen** e **Ricardo Pietrobon** pelo apoio e estímulo. A Ricardo, também pela realização da análise estatística.
- Aos amigos, **Cláudia** e **Ricardo Abicalaf**, sempre presenças solidárias.
- Aos **professores, médicos e funcionários do Departamento de Radiologia da Universidade Federal do Paraná** pelos ensinamentos e companheirismo durante a minha residência.
- Aos **professores da Pós-graduação da Universidade de São Paulo**, cuja dedicação e preparo abriram-me muitos caminhos.
- A **Deborah Magon**, por toda a ajuda durante o período da minha pós-graduação.
- À **CAPES**, pelo apoio financeiro, que me possibilitou o desenvolvimento desta tese.

SUMÁRIO

	página
Lista de figuras.....	xi
Lista de tabelas.....	xi
Lista de símbolos.....	xi
Lista de abreviaturas.....	xii
Resumo.....	xiii
Summary.....	xv
 1. INTRODUÇÃO	 1
1.1 Epidemiologia	2
1.2 Aceitação das técnicas de imagem na avaliação da resposta tumoral	3
1.3 Ressonância magnética para avaliar a vascularização das metástases hepáticas	4
1.4 Achados em exames de RM e prognóstico da doença metastática hepática	5
2. OBJETIVO	6
3. REVISÃO DA LITERATURA	8
3.1 Metástases	9
3.1.1 Conceito	9
3.1.2 Mecanismos de gênese das metástases	9
3.1.3 Fisiopatologia das metástases hepáticas	11
3.1.4 A vascularização das metástases hepáticas	13
3.2 Angiogênese tumoral	14
3.3 Curso clínico.....	15
3.3.1 Incidência de metástases hepáticas em pacientes com carcinoma primário de mama	15
3.3.2 Prognóstico	18
3.4 Características das metástases hepáticas na RM	21
3.4.1 Contraste	21
3.4.2 Fases de aquisição das imagens, após a injeção do contraste	22
3.4.3 "Perfect timing" do realce	23
3.4.4 Intensidade de realce - metástases hepáticas hipovasculares, hipervasculares e isovasculares	24
3.4.5 Padrão de realce lesional e perilesional	26
3.4.6 Sinal do "washout" periférico	28

3.5 Tratamento	30
3.5.1 Metástases e prognóstico	30
3.5.2 Quimioterapia, terapia hormonal e agentes antiangiogênicos	31
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	33
4.1 Seleção de pacientes	34
4.1.1 Universo abrangido e critérios de seleção	34
4.1.2 Característica da amostragem	36
4.1.3 Os exames de RM	39
4.2 Técnica de ressonância magnética	40
4.3 Análise das imagens	42
4.3.1 Hipervascularidade e hipovascularidade das metástases	43
4.3.2 Realces lesional e perilesional	47
4.4 Análise estatística	48
5. RESULTADOS	50
6. DISCUSSÃO	59
7. CONCLUSÃO	65
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67

LISTAS

LISTA DE FIGURAS

	página
Figura 1 Seleção das pacientes.....	35
Figura 2 Doença estável e lesão hipovascular.....	44
Figura 3 Doença em progressão e lesão hipervascular.....	45

LISTA DE TABELAS

	página
Tabela 1 Características clínicas das pacientes.....	37
Tabela 2 Características clínicas das pacientes, demonstradas de forma individualizada	38
Tabela 3 Vascularização de metástases hepáticas em 93 exames de RM, de 16 pacientes com câncer de mama	51
Tabela 4 Correlação do <i>status</i> da resposta tumoral com a vascularização da lesão caracterizada por exame de RM	53
Tabela 5 Risco estimado de doença em progressão, associado às metástases hepáticas hipervasculares	58

LISTA DE SÍMBOLOS

=	igual a
%	por cento

LISTA DE ABREVIATURAS

cm	- centímetro (s)
Dr.	- doutor
<i>et al.</i>	- e outros
EUA	- Estados Unidos da América
FOV	- <i>Field of View</i> ou tamanho da imagem ou campo da visão (CDV)
HASTE	- Half Fourier Single Shot Echo Train Spin Echo
min	- minuto (os)
mm	- milímetro (s)
mmol	- milimol
ml	- mililitro (os)
NJ	- <i>New Jersey</i> ou Nova Jersey
NIH	- <i>National Institute of Health</i> ou Instituto Nacional de Saúde dos EUA
OMS	- Organização Mundial de Saúde
RE	- receptor de estrogênio
RP	- receptor de progesterona
RM	- ressonância magnética
SGE	- <i>Spoiled gradient echo</i>
STIR	- <i>Short TAU inversion recovery</i>
TC	- Tomografia Computadorizada
TE	- tempo de eco
TR	- tempo de repetição
T1	- relaxamento T1
T2	- relaxamento T2
VEGF	- <i>Vascular endothelial growth factor</i> ou fator de crescimento endotelial vascular

RESUMO

BRAGA, L. **Hipervascularidade de metástases hepáticas, detectada através da ressonância magnética, como indicador de progressão da doença em pacientes com câncer de mama.** São Paulo, 2003. 81 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Proposta: O objetivo do presente estudo foi a análise da associação entre a vascularização das metástases hepáticas, detectadas através de exames de ressonância magnética, e a progressão da doença em pacientes com câncer de mama. **Casuística e Métodos:** Partiu-se do rastreamento de pacientes com câncer de mama dentre todos os pacientes atendidos para exames de ressonância magnética, entre 1995 e 2002, no Hospital da Universidade da Carolina do Norte em Chapel Hill, USA. Foram identificadas 16 pacientes com câncer primário de mama e com metástases hepáticas, com 99 exames de ressonância magnética antes e após a terapia sistêmica. Comparando-se cada exame de ressonância magnética com o seu anterior, a doença das pacientes foi classificada em quatro diferentes *status*: Resposta Completa, Resposta Parcial, Doença Estável e Doença em Progressão. As metástases hepáticas foram caracterizadas como hipervasculares ou hipovasculares, de acordo com a intensidade do realce durante a fase arterial do exame de ressonância magnética. Estatisticamente, o teste exato de Fisher e o modelo de regressão logística ordinal foram usados para estimar o não ajustamento e o risco de ajustamento entre a presença de metástases hepáticas hipervasculares e a progressão da doença. **Resultados:** Todas as pacientes eram do sexo feminino, com uma média de idade de 51.5 anos. Na análise não ajustada, a associação entre a presença de hipervascularização nas metástases hepáticas e a progressão da doença foi, de um ponto de vista estatístico, altamente significativa ($p < 0,0001$). Na análise de regressão logística múltipla, a hipervascularidade de metástases hepáticas foi caracterizada como um fator preditivo independente de progressão da doença. Pacientes com lesões hepáticas hipervasculares apresentaram uma incidência 20,5 vezes maior de progressão da doença, comparadas com pacientes sem hipervascularidade (relação das probabilidades= 20,5; 95% de intervalo de confiança [5,1; 83,5], $p < 0,0001$). **Conclusão:** Os resultados de nossa análise mostram evidências de que a progressão da doença pode ser predita através da avaliação da vascularidade das metástases hepáticas pelo exame de ressonância magnética, em pacientes com metástases hepáticas de câncer de mama.

SUMMARY

BRAGA, L. **Hypervascularity of liver metastases as detected by MRI- Does it predict disease progression in breast cancer patients?** São Paulo, 2003. 81 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Purpose: The aim of the present investigation was to evaluate the association of liver metastases vascularity, as characterized by MR imaging, and disease progression in breast cancer patients. **Materials and Methods:** Breast cancer patients undergoing liver MR from 1995 through 2002 were extracted from University of North Carolina at Chapel Hill's database. Sixteen patients with liver metastases were identified who had 99 MR imaging studies prior and after receiving systemic therapy. Based on comparison of MR imaging with the previous MR examination, disease status of patients were classified as Complete Response, Partial Response, Stable Disease, and Progressive Disease. Liver metastases were characterized as hypervascular or hypovascular based on the degree of enhancement in arterial, portal and interstitial phase after administration of contrast agent. Fisher's exact test and ordinal logistic regression models were used to estimate the unadjusted and risk adjusted association between the presence of hypervascular liver metastases and disease progression. **Results:** All patients were female, and had a median age of 51.5 years old. In unadjusted analyses the association between the presence of hypervascularity of liver metastases and disease progression was highly statistically significant ($p < 0.0001$). In multiple logistic regression analyses, hypervascularity of liver metastases was found to be an independent predictor of disease progression. Patients with hypervascular liver lesions were 20.5 times more likely to experience disease progression compared with patients without hypervascularity (odds ratio: 20.5; 95% confidence interval [5.1, 83.5], $p < 0.0001$). **Conclusion:** Our analysis provides suggestive evidence that disease progression can be predicted through MR imaging assessment of the vascularity of liver metastases in breast cancer patients.

1. INTRODUÇÃO

1.1 EPIDEMIOLOGIA

Os dados fornecidos pelo Instituto Nacional do Câncer apontam que, no Brasil, no ano de 2001, cerca de 305.330 novos casos de câncer foram reportados. A análise por sexo mostra que a neoplasia maligna da mama é a segunda doença com maiores taxas de incidência (36.47/100.000). Com relação à mortalidade, as neoplasias malignas da mama foram a causa líder de morte na população feminina com cerca de 9.99/100.000 casos (KLIEGERMAN, 2001).

Já nos Estados Unidos, pelas estatísticas atuais, estima-se que um em cada quatro americanos, ou seja, cerca de 60 milhões de indivíduos, terá o diagnóstico de câncer em algum período de sua vida (RUBIN e COOPER, 2001). Entre as mulheres, a mama é o sítio primário prevalente e é a segunda causa líder de morte relacionada a essa doença (CASEY *et al.*, 1991; WINGO *et al.*, 1998; LANGMUIR *et al.*, 2001; NCI, 2003). Uma pesquisa recente do Instituto Nacional de Saúde (NIH), dos EUA, descreve que uma em cada dez mulheres nascidas irá desenvolver câncer de mama (NIH, 2000). No ano de 2000, cerca de 184.200 novos casos de carcinomas invasivos foram registrados (LANGMUIR *et al.*, 2001). Se acrescentarmos a esse total o número de carcinomas não-invasivos de mama (*in situ*), teremos um adicional de 20 mil a 30 mil casos por ano (LANGMUIR *et al.*, 2001).

Um dos sinais mais significativos de progressão do câncer de mama é o achado, em métodos de imagem, da presença de metástases hepáticas. Cerca de 3% das pacientes com câncer de mama apresentam metástases hepáticas no momento do diagnóstico inicial e de 2 a 23%, no momento da primeira recorrência (LEE, 1985; KAMBY *et al.*, 1987). Na verdade, a presença de metástases hepáticas em pacientes com câncer de mama é considerada como um dos fatores prognósticos mais importante (O'REILLY *et al.*, 1990, LANGMUIR *et al.*, 2001). Mais ainda: estudos prévios já demonstraram que um decréscimo no tamanho do tumor, após a terapia sistêmica, pode ser correlacionado com um aumento da sobrevida da paciente (BUYSE *et al.*, 2000; PAZDUR *et al.*, 2000).

1.2 ACEITAÇÃO DAS TÉCNICAS DE IMAGEM NA AVALIAÇÃO DA RESPOSTA TUMORAL

No final da década de 70, a Organização Mundial de Saúde (OMS) propôs uma classificação visando a determinar a resposta de tumores a qualquer dos diferentes tipos de tratamento. Somente a radiografia foi considerada como método de diagnóstico por imagem para essa análise (MILLER *et al.*, 1981; OKEN *et al.*, 1982). Discriminaram-se quatro *status* distintos: Resposta Completa, Resposta Parcial, Doença Estável e Doença em Progressão. Esse critério fundamenta-se no tamanho do(s) tumor(es) e no aparecimento de novas lesões. Assim, os parâmetros utilizados para classificar o *status* da resposta tumoral à terapêutica continuam os mesmos, embora a ultrassonografia (US) e a tomografia computadorizada (TC) tenham sido reconhecidos como métodos aceitos para essa avaliação (MILLER *et al.*,

1981; OKEN *et al.*, 1982). Note-se, no entanto, que a ressonância magnética (RM) ainda não foi incluída entre os métodos aceitos na classificação da OMS. Contudo, já está bem estabelecido que a RM é um importante método de imagem na avaliação inicial e no seguimento de lesões primárias ou secundárias do fígado, em pacientes sob tratamento sistêmico. Diferentes estudos demonstraram que a RM possui sensibilidade e especificidade superiores aos outros métodos de diagnóstico por imagem, tanto na detecção como na caracterização de lesões focais hepáticas, benignas ou malignas (OI *et al.*, 1996; KANEMATSU *et al.*, 1998). Além disso, a vantagem mais expressiva da RM é a sua capacidade de combinar múltiplas seqüências após a administração de contraste, permitindo, assim, a análise da vascularização tumoral (MARTIN; SEMELKA, 2001).

1.3 RESSONÂNCIA MAGNÉTICA COMO MÉTODO PARA AVALIAR A VASCULARIZAÇÃO DAS METÁSTASES HEPÁTICAS

O uso da RM para avaliar o efeito da terapia sistêmica na vascularização das metástases hepáticas já está descrito na literatura. WORAWATTANAKUL *et al.* (1997) correlacionaram o decréscimo no tamanho tumoral com a redução da vascularização tumoral depois da terapia sistêmica, e SEMELKA *et al.* (1999) descreveram a associação entre a hipovascularização das metástases hepáticas e a resposta tumoral à terapia sistêmica.

1.4 ACHADOS EM EXAMES DE RM E PROGNÓSTICO DA DOENÇA METASTÁTICA HEPÁTICA

A correlação entre a intensidade do realce das metástases hepáticas na TC e o prognóstico de pacientes com câncer primário de mama e cólon já está descrita na literatura (MILES *et al.*, 1998; SHEAFOR *et al.*, 2000). Contudo, pelo que sabemos, nenhum estudo demonstrou, até o momento, a existência de uma associação entre a hipervascularização de metástases hepáticas, detectadas por RM, e a progressão da doença. Conquanto a definição de qualquer *status* de resposta tumoral seja inegavelmente um ponto importante na evolução clínica do paciente (BUYSE *et al.*, 2000), a identificação do *status* de Doença em Progressão é particularmente crítica, pois poderá indicar modificações no tratamento instituído.

2. OBJETIVO

O objetivo do presente estudo é examinar a associação entre a vascularização das metástases hepáticas, caracterizadas através de exames por ressonância magnética, e a progressão da doença em pacientes com câncer primário de mama.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 METÁSTASES

3.1.1. Conceito

O processo de metástase é definido como a disseminação de células do tumor maligno primário para sítios distantes. Representa o último evento de um processo que se inicia com a transformação maligna e a proliferação de células previamente normais, sinalizando a fase final da história natural dos tumores malignos (SCARANTINO *et al.*, 2001). O processo de metastatização não é um evento ao acaso e, sim, uma série de etapas interligadas e sequenciais que envolvem uma contínua interação entre o tumor e o hospedeiro (FIDLER; HART, 1982; SCARANTINO *et al.*, 2001). Admite-se que a metástase não é simplesmente devida a anormalidades advindas de um único gene (SCARANTINO *et al.*, 2001) mas, sim, de um processo muito complexo e coordenado, ainda pouco entendido, influenciado por diversos fatores, positivos e negativos (FIDLER, 1978; FIDLER; HART, 1982).

3.1.2 Mecanismos de gênese das metástases

Para uma colônia metastática estabelecer-se com sucesso, as células tumorais devem sobreviver às ações imunológicas, devem ser capturadas por um leito vascular distante e devem invadir e proliferar no tecido do sítio secundário (ZETTER, 1990;

1998). Os mecanismos envolvidos nesse processo são: o aumento da motilidade e a pressão mecânica gerada pelas células tumorais, além da liberação de enzimas líticas pelas células tumorais ou pelas células inflamatórias do hospedeiro (HART, 1981, *apud* FIDLER, 1982). As células tumorais penetram tanto nos canais linfáticos como nos vasculares, podendo crescer e se desenvolver no local da penetração; ou, então, podem se destacar e continuar na circulação sangüínea, seja como êmbolos individuais, seja como pequenos agregados de células. No sistema circulatório, as células tumorais, após se livrarem das defesas imunológicas e não imunológicas do hospedeiro, como turbulência sangüínea, linfócitos, monócitos, e células *natural killer* (HANNA, 1981 *apud* FIDLER; HART, 1982), são aprisionadas nos leitos capilares, seja por aderência a células endoteliais, seja ligando-se à membrana basal que se encontra exposta devido à retração das células endoteliais (FIDLER; HART, 1982). Após o aprisionamento, as células tumorais infiltram-se no parênquima através dos mesmos mecanismos que determinaram a invasão inicial (HART, 1981, *apud* FIDLER, 1982). Para a sua multiplicação, as células tumorais requerem o desenvolvimento de uma nova trama vascular (angiogênese) e de uma contínua evasão do sistema imunológico do hospedeiro (FIDLER; HART, 1982). Poucas células tumorais sobrevivem a esse complexo processo. Logo, a simples presença de células tumorais na circulação sangüínea não prediz a formação de metástases (SALSBURY, 1975, *apud* FIDLER; HART, 1982).

As células tumorais são disseminadas para todos os órgãos internos, mas irão crescer preferencialmente em alguns sítios (ZETTER, 1990; PRITCHARD, 1997). Na tentativa de explicar o tropismo das metástases por determinados órgãos, apresentam-se três hipóteses principais: I. propriedades metabólicas e biológicas dos

diferentes tecidos (teoria da semente e do solo); II. mecanismo da circulação (teoria mecânica); III. associação entre as duas hipóteses.

PAGET (1889) foi um dos primeiros a defender a hipótese do que é conhecido como a “teoria da semente e do solo”. Seu raciocínio importa o modelo da natureza: quando uma planta se reproduz, suas sementes espalham-se em várias direções, mas só irão sobreviver e crescer aquelas que caírem em um solo propício.

A segunda hipótese, apontada inicialmente por EWING (1928), é conhecida como “teoria mecânica”. Fundamenta-se na importância da anatomia da circulação sangüínea para o padrão de disseminação metastática. De acordo com esse autor, a circulação sangüínea é que irá explicar as peculiaridades das metástases, não havendo nenhum órgão parenquimatoso mais capacitado do que outro para o crescimento de células embólicas tumorais.

WILLIS (1973) propõe que, no processo de disseminação metastática, os mecanismos descritos por ambas as teorias acima estão presentes e, conseqüentemente, uma teoria não excluiria a outra, mas a complementar.

As duas hipóteses primárias, semente e solo e mecânica, são as de maior aceitação até o momento, mas nenhum mecanismo que explique de modo definitivo o padrão de distribuição metastática é universalmente aceito (ABRUZZESE, 1994).

3.1.3 Fisiopatologia das metástases hepáticas

O fígado humano recebe uma quantidade de sangue calculada entre 100-130 ml/min por 100 gramas de seu peso. Desse total, 25-30% são supridos pela artéria hepática, sendo o restante suplementado pela veia porta (BRADLEY, 1949;

GREENWAY; STARK, 1971). Esse grande aporte sangüíneo, o duplo suprimento vascular, sistêmico e esplâncnico, assim como a presença de fatores humorais e a natureza descontínua da camada endotelial dos sinusóides hepáticos, fazem do fígado o sítio mais freqüente de metástases provindas da corrente sangüínea (BAKER; PELLEY, 1995; WILLIS, 1973).

A embolia metastática no fígado ocorre principalmente pela corrente sangüínea, por meio da veia porta ou artéria hepática (FISHER *et al.*, 1961; WILLIS, 1973). Contudo, a presença do êmbolo tumoral não significa necessariamente o desenvolvimento de um tumor metastático, pois muitos êmbolos tumorais são destruídos ou permanecem estéreis no sítio onde são capturados. O estabelecimento do tumor metastático só é possível caso as células transportadas nos êmbolos sobrevivam, multipliquem-se e efetivem a extensão extravascular (WILLIS, 1973).

Os vasos tributários do sistema porta, de qualquer calibre, incluindo as vênulas periféricas microscópicas, são susceptíveis à invasão por células neoplásicas. O tamanho da veia invadida é de grande importância, pois determinará a área de distribuição das metástases. Quando ocorre a invasão de pequenas vênulas portais, devido sobretudo à rapidez da oclusão, o processo embólico é transitório e resulta em um pequeno número de metástases próximas ao tumor de origem, enquanto que a invasão de um grande ramo periférico irá distribuir um grande número de metástases para um amplo segmento do fígado. Já a invasão dos ramos principais - direito e esquerdo - distribuirá células malignas pelo lobo correspondente do órgão, e a invasão do ramo central do sistema porta causará extensa disseminação de êmbolos. De uma forma geral, os êmbolos são responsáveis apenas por um pequeno número de metástases hepáticas e, em muitos casos, somente por uma. As demais metástases

hepáticas são geradas através das raras metástases provindas dos poucos êmbolos tumorais (WILLIS, 1973).

Histologicamente, o processo de metastatização inicia-se a partir da invasão local do estroma hepático do hospedeiro por células do tumor primário, com as células tumorais situando-se sobretudo ao longo dos espaços capilares e extracapilares, entre as colunas de células hepáticas (WILLIS, 1973).

3.1.4 A vascularização das metástases hepáticas

Há muitos fatores que influenciam o grau de vascularização das metástases hepáticas. Entre os que merecem destaque, encontram-se a localização do sítio primário, o tamanho e a velocidade do crescimento tumoral (ACKERMAN *et al.*, 1969; ACKERMAN, 1974; KOUKOURAKIS *et al.*, 2000). BREEDIS e YOUNG (1954) concluíram, em um estudo com modelos animais, que os tumores hepáticos são supridos principalmente, ou algumas vezes mesmo exclusivamente, por sangue arterial, em contraste com o suprimento predominantemente portal do parênquima hepático. Dentre os trezentos casos de metástases hepáticas de carcinoma de mama estudados por esses autores, aqueles com tamanho entre 10-30 mm apresentavam 80% do suprimento sangüíneo de origem arterial e apenas 20% da veia porta.

3.2 ANGIOGÊNESE TUMORAL

A angiogênese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos (neovascularização) a partir de microvasos preexistentes (BATTEGAY, 1995; PASSE *et al.*, 1997) e corresponde ao principal elemento que possibilita o crescimento tumoral e a disseminação metastática (FOLKMAN, 1992; ZETTER, 1998).

O processo de angiogênese pode ser estimulado por diversos fatores, sendo os mais importantes entre eles: a hipóxia ou seus fatores associados, como a redução do pH ou um aumento nos níveis de lactato; ou, ainda, a presença de substâncias específicas produzidas pelo tumor e/ou pelas células endoteliais - fibroblastos, macrófagos ou mastócitos (KNIGHTON *et al.*, 1983; FOLKMAN; SHING, 1992b).

A angiogênese não é um processo aleatório mas, sim, essencial para a expansão do tumor para além do tamanho de 1 a 2 mm de diâmetro (FOLKMAN, 1971, 1992, 1995; ACKERMAN *et al.*, 1974). A capacidade angiogênica tumoral pode ser avaliada principalmente por dois métodos: I. indiretamente, pela detecção de fatores angiogênicos ou antiangiogênicos, na urina, sangue ou líquido; e II. diretamente, pela quantificação da vascularização tumoral através da técnica da densidade vascular (PASSE *et al.*, 1997).

Alguns estudos têm demonstrado uma correlação direta entre a densidade vascular e o prognóstico em pacientes com carcinoma de mama (HULKA *et al.*, 1997). A hipótese que se apresenta é a de que um aumento na densidade vascular está associado a um maior risco de desenvolvimento de metástases, com um menor

período livre da doença e, conseqüentemente, com um pior prognóstico (PASSE *et al.*, 1997; ZETTER, 1998).

Observa-se que a neovascularização tumoral é um dos fatores responsáveis pela hipervascularização tumoral devido, sobretudo, a um aumento do diâmetro médio dos vasos e ao aumento na permeabilidade da parede vascular (PASSE *et al.*, 1997; BARENTZ *et al.*, 1998). Conseqüentemente, no estudo de RM, essas lesões teriam maior tendência a apresentar características de hipervascularidade.

3.3 CURSO CLÍNICO

3.3.1 Incidência de metástases hepáticas em pacientes com carcinoma primário de mama

O fígado, juntamente com o sistema esquelético, o pulmão e o cérebro, é um dos quatro sítios mais freqüentes de acometimento metastático por câncer, independentemente de qual seja o sítio primário (SCARANTINO *et al.*, 2001). As metástases hepáticas são mais comuns em pacientes com carcinomas do trato gastrointestinal, particularmente cólon-retal, e menos comuns nos casos de carcinomas de pâncreas, pulmão e mama (BUNTING *et al.*, 1976; SCARANTINO *et al.*, 2001).

O câncer de mama tem a habilidade de se disseminar por todos os órgãos do corpo humano, sendo quase impossível determinar quais os que serão atingidos e a sua real incidência (LEE, 1984, 1985; BAKER; PELLEY, 1995). Os sítios predominantemente atingidos são os linfonodos axilares, os pulmões, o sistema

esquelético, as partes moles e o cérebro (LEE, 1984, 1985; COLEMAN; RUBENS, 1987; O'REILLY *et al.*, 1990; PRICE, 1990). Assinale-se que o fígado não é listado entre os mais freqüentes sítios secundários de metástases do câncer de mama.

Os dados sobre a incidência do processo metastático hepático do câncer de mama diferem de forma significativa, se obtidos no momento do diagnóstico primário, da recorrência tumoral ou em autópsias (SCARANTINO *et al.*, 2001). Essa discrepância é devida a vários fatores, como a incipiência do quadro, a utilização de métodos de *screening* inadequados ou de baixa sensibilidade ou, ainda, devido ao natural aumento de depósitos metastáticos ocorridos com o tempo (COLEMAN; RUBENS, 1987; KAMBY *et al.*, 1987; SCARANTINO *et al.*, 2001).

Examinemos mais detalhadamente as diferenças encontradas nos três grupos.

I. No momento do diagnóstico inicial

No momento da primeira manifestação clínica do tumor primário ou no período de sua ressecção, a grande maioria das pacientes já apresenta micrometástases sub-clínicas (CASEY *et al.*, 1991) e, conseqüentemente, de difícil diagnóstico. Com a evolução da doença, a maioria dessas pacientes irá manifestar, clinicamente, a presença das referidas metástases, tornando o diagnóstico possível (LEE, 1984; BAKER; PELLE, 1995). Devido a tal quadro clínico silencioso inicial, o conhecimento da real incidência de metástases nos diversos sítios secundários se torna praticamente impossível nesse grupo. Contudo, alguns estudos estimam que o acometimento hepático encontra-se entre 3-8% dos pacientes com carcinoma primário de mama no momento do primeiro diagnóstico (FORREST *et*

al., 1979; KAMBY *et al.*, 1987; O'REILLY *et al.*, 1990; TUBIANA; KOSCIELNY, 1999; WHITLOCK *et al.*, 2001).

II. No período da primeira recorrência

DI PIETRO *et al.* (1976), entre 1955 e 1965, estudaram oitocentos pacientes que apresentaram recorrência de câncer de mama após mastectomia. Um total de 1.232 sítios foram inicialmente identificados, sendo que 20% dos pacientes apresentavam envolvimento de mais de um sítio. Dentre os sítios acometidos, partes moles (ao redor da cicatriz cirúrgica e linfonodos regionais) o foram em 48%; o sistema esquelético, em 38% e as vísceras, em 33%. Dentre os 48% com recorrência para partes moles, 40% ficaram restritos às mesmas partes moles e 8% apresentaram acometimento associado de musculatura esquelética e/ou de vísceras. Dentre os 436 sítios de metástases do sistema esquelético, os mais comuns foram a coluna lombar (38%), a pélvis (23%), as costelas (9%), a calota craniana e o fêmur (6%). Dentre os 320 sítios de metástases viscerais, os mais comuns foram os pulmões (47%), a pleura (23%), o fígado (20%) e os ovários (7%). O acometimento concomitante de sistema esquelético e vísceras ocorreu em 11% dos casos.

PEARLMAN e JOCHIMSEN (*apud* LEE, 1985) estudaram, entre 1961 e 1970, 464 pacientes com câncer mamário recorrente. As frequências nos principais sítios de disseminação de recorrência foram de 35% para partes moles, de 29% para sistema ósseo, de 15% para pleura ou pulmões e de 15% para fígado ou cérebro.

III. Nos estudos de autópsias

A incidência encontrada nos estudos de autópsias reflete o quadro terminal da doença (BAKER; PELLEY, 1995). Entre os anos de 1950 e 1982, sete importantes estudos foram publicados na literatura americana sobre autópsias de pacientes com carcinoma primário de mama (LEE, 1985). Este autor aponta os cinco sítios líderes de envolvimento metastático de câncer de mama: os pulmões, com 71%; sistema esquelético, com 71%; linfonodos, com 67%, fígado, com 62%; e pleura, com 50%.

Também merece destaque o estudo feito por ABRAMS *et al.* (1950, *apud* BAKER; PELLEY, 1995), que se basearam em uma série de mil autópsias, das quais 167 eram de carcinoma de mama, sendo que 102 (61%) apresentavam metástases hepáticas.

3.3.2 Prognóstico

Muitos são os fatores prognósticos que influenciam a sobrevida dos pacientes com metástases de câncer de mama. Dentre esses fatores, aqueles considerados como principais são: I. sítios secundários acometidos e extensão do acometimento; II. intervalo livre da doença; III. *status* do receptor hormonal no tumor primário. Já os fatores considerados secundários são: número de sítios acometidos pela metástase, idade da paciente e história clínica de menopausa (LEE, 1985; LANGMUIR *et al.*, 2001).

Examinemos em detalhes os fatores principais acima apontados.

- I. O acometimento hepático por metástases é considerado um dos principais determinantes da sobrevida em pacientes com diagnóstico de câncer de mama (JAFFE, 1968, *apud* BAKER; PELLE, 1995; GOSLIN *et al.*, 1982; BAKER; PELLE, 1995; BRUNETON *et al.*, 1996). Representa um fator de prognóstico pobre, reduzindo a média da sobrevida de 10-24 meses (quando não há acometimento hepático) para 4-14 meses (ZINSER *et al.*, 1987; KAMBY *et al.*, 1987; BRUNETON *et al.*, 1996; FUMOLEAU, 1996). Outra indicação da importância do acometimento hepático é o fato de que pacientes com metástases hepáticas confinadas ao fígado apresentam a mesma sobrevida que pacientes com metástases hepáticas concomitantes com outros sítios, como o sistema esquelético. Além da identificação de metástases, a extensão do envolvimento do parênquima hepático, refletido no grau de alterações das provas laboratoriais de função hepática, também é considerado como um importante fator prognóstico (O'REILLY *et al.*, 1990; BRUNETON *et al.*, 1996).
- II. Considera-se como “intervalo livre da doença” o período entre o pós-tratamento e o diagnóstico de recidiva tumoral. A recidiva tumoral, em pacientes com carcinoma primário de mama, é altamente influenciada pela presença de células neoplásicas em linfonodos axilares, ao exame histo-patológico (LEE, 1984; McGUIRE, 1987; LANGMUIR *et al.*, 2001), e pelo tamanho da lesão primária (LANGMUIR *et al.*, 2001). A maioria das metástases se manifesta no período de até cinco anos após o diagnóstico da doença primária. No entanto, recidivas tardias são freqüentes e podem ocorrer após dez ou até vinte anos depois do diagnóstico (LANGMUIR *et al.*, 2001). DI PIETRO *et al.* (1976), durante dez anos, estudaram oitocentos pacientes com recidiva tumoral após tratamento

cirúrgico e demonstraram que em dois-terços, ou seja, em 533 pacientes, a recidiva foi detectada nos três primeiros anos após a cirurgia; 18%, em um tempo acima de cinco anos e apenas 3%, acima de dez anos. ROMSDAHL *et al.* (1970, *apud* LEE, 1985) estudaram 177 pacientes com diagnóstico de carcinoma primário de mama e constataram que 29% desenvolveram recidiva tumoral durante o primeiro ano pós-tratamento; 30%, no segundo ano; 13%, no terceiro ano; 20%, entre o quarto e décimo primeiro ano; 5%, após 12 anos.

- III. A presença de receptores hormonais em tumores primários de mama foi reportada pela primeira vez em 1970. KNIGHT *et al.* (1977, *apud* LEE, 1985) demonstraram que a ausência do receptor de estrogênio (RE) no tumor primário de mama estava associada à maior incidência de recidiva tumoral. Nesse estudo, os tumores com RE negativos apresentaram uma taxa de recidiva de 32% comparados com os 10% demonstrados nos tumores RE positivos (LEE, 1985). Estudos subsequentes confirmaram a influência dos receptores hormonais, sobretudo o estrogênio, na determinação do intervalo livre da doença e na definição dos sítios de disseminação metastática. Pacientes com tumores RE positivos são mais propensos a apresentar um maior intervalo livre da doença (LEE; MARKLAND, 1978; LEE, 1983; 1985). Metástases para o sistema esquelético e para os linfonodos são mais propensas a ocorrer em tumores primários com RE positivos (SINGHAKOWINTA *et al.*, 1976; LEE; MARKLAND, 1978; LEE, 1985; SAMAN *et al.*, 1981). Já as metástases viscerais e cerebrais são mais freqüentes em tumores primários com RE negativos (SINGHAKOWINTA *et al.*, 1976; SAMAN *et al.*, 1981;

STEWART *et al.*, 1981; LEE, 1985; COLEMAN; RUBENS, 1987; O'REILLY *et al.*, 1990).

3.4 CARACTERÍSTICAS DAS METÁSTASES HEPÁTICAS NA RM

3.4.1 Contraste

Os dois principais objetivos da utilização de um contraste, nos exames de RM, são: I. acentuar a diferença da intensidade de sinal inerente ao fígado e à lesão (LOW, 1997); II. caracterizar a vascularização lesional a partir do padrão de realce e de sua variação com o tempo, fundamentada na perfusão lesional (PALEY; ROS, 1998; LOW, 2001; MARTIN; SEMELKA, 2001).

Os quelatos de gadolínio foram os primeiros agentes de contraste intravenoso aprovados para a utilização nos exames de RM. Entre esses agentes de contraste, encontra-se o gadopentetate dimeglumine, que é um agente extracelular não específico. O gadopentetate dimeglumine é uma substância paramagnética, ou seja, exerce seu efeito predominantemente no relaxamento das imagens ponderadas em T1, produzindo um aumento na intensidade do sinal no tecido alvo (LOW, 2001).

Após a injeção intravenosa, o gadopentetate dimeglumine atravessa a circulação pulmonar e é distribuído através das artérias sistêmicas, chegando ao sistema capilar. Em poucos segundos, uma quantidade substancial de material de contraste atravessa os capilares para o espaço intersticial dos tecidos, com exceção do sistema nervoso central, e cruza o glomérulo renal, no interior do sistema coletor urinário (LOW, 1997; MITCHELL, 1997; PALEY; ROS, 1998). O contraste chega

inicialmente ao fígado via artéria hepática e, em seguida, pela veia porta, distribui-se de modo rápido para o parênquima hepático e para as lesões (LOW, 2001). Esse duplo suprimento sanguíneo hepático é fundamental para a caracterização da vascularização das metástases após a injeção do contraste (PALEY; ROS, 1998).

WEINMANN *et al.* (1984) observam que 50% da dose injetada do gadopentetate dimeglumine saem do espaço vascular para o espaço intersticial ao redor de 1 minuto após a administração do contraste e 80%, ao redor de 5 minutos, encontrando o equilíbrio entre os dois espaços no intervalo de 2 a 5 minutos. Depois desse período, o contraste retorna do espaço intersticial para o espaço vascular e é excretado pela urina. Tal comportamento é similar ao apresentado por material de contraste iodado, utilizado para exames de TC (KORMANO; DEAN, 1976).

3.4.2 Fases de aquisição das imagens, após a injeção do contraste

Após a administração do contraste, a aquisição das seqüências ocorre em três fases distintas: I. fase arterial dominante, ou imediatamente após a administração do contraste; II. fase venosa portal, ou 45” após a administração do contraste; III. fase intersticial, ou 90” após a administração do contraste.

- I. A fase arterial dominante é adquirida ao redor de 12-20 segundos após a injeção do contraste. Durante essa fase, o fígado normal não apresenta sinais de realce, devido, sobretudo, ao efeito de diluição do contraste que ocorre pelo grande volume de entrada de sangue não opacificado pela veia porta. Como as metástases são nutridas principalmente pela artéria hepática, os tumores que

apresentam um maior grau de vascularização demonstram um intenso realce nessa fase, entre eles as metástases hipervasculares.

- II. A fase venosa portal é adquirida ao redor de 30-60 segundos após a administração do contraste, no momento em que predomina a chegada de sangue pelo sistema venoso porta. Desde que a veia porta é responsável por 75-80% do suprimento sangüíneo hepático, é durante essa fase que o fígado irá apresentar o máximo do seu realce. Os tumores que apresentam um menor grau de vascularização, dentre eles as metástases hipovasculares, serão melhor definidos nessa fase.
- III. A fase de equilíbrio é adquirida ao redor de 100-120 segundos. Nessa fase, o contraste se torna distribuído tanto pelo compartimento extravascular como pelo intravascular do espaço extracelular, seja do parênquima hepático, seja do tumor (PALEY; ROS, 1998; LOW, 2001; SEMELKA; HELMBERGER, 2001).

3.4.3 “Perfect timing” do realce

É crucial que, ao se analisarem a intensidade e o padrão do realce das lesões hepáticas metastáticas na fase arterial dominante, se examine também se as imagens foram adquiridas em *perfect timing* (SEMELKA; HELMBERGER, 2001).

O tempo considerado apropriado para a aquisição das imagens na fase arterial dominante, ou seja, o *perfect timing*, é de cerca de 18 segundos após a injeção do contraste, e é avaliado sobretudo pela presença do contraste nos vasos hepáticos. A visualização do contraste nas artérias hepáticas e na veia porta, assim como nos seus ramos principais direito e esquerdo mas não nas veias hepáticas, é o maior indicador

de que as imagens foram adquiridas no momento considerado apropriado (SEMELKA; HELMBERGER, 2001).

O realce de órgãos (pâncreas, rim e baço), após a injeção do contraste, também fornece informações a respeito do momento da aquisição das imagens. Contudo, não tão fidedignas quanto a presença do contraste nos vasos hepáticos (SEMELKA; HELMBERGER, 2001). A presença do realce desses órgãos, após a administração do contraste, baseia-se sobretudo no grau de perfusão dos mesmos. Logo, tanto o rim quanto o pâncreas e o baço não devem estar acometidos por nenhuma doença, pois caso isso ocorra, o padrão de realce dos referidos órgãos estará alterado sobretudo na fase arterial dominante (SEMELKA; HELMBERGER, 2001).

3.4.4 Intensidade de realce - metástases hepáticas hipovasculares, hipervasculares e isovasculares

Geralmente as metástases hepáticas são classificadas como hipovasculares e hipervasculares, de acordo com a intensidade de realce das lesões nas fases arterial, portal ou intersticial. A esses dois tipos, SEMELKA; HELMBERGER (2001) acrescentaram uma terceira categoria de lesões metastáticas, as isovasculares.

As metástases hipervasculares são caracterizadas por apresentarem, após a injeção do contraste, na fase arterial dominante, um realce com maior intensidade do que o parênquima hepático ao seu redor e com intensidade similar à do pâncreas ou à do córtex renal. Nas fases seguintes, portal e intersticial, as lesões tendem a ficar menos conspícuas ou até obscurecidas. O padrão de realce lesional das metástases hepáticas hipervasculares pode tomar diferentes formas: como um intenso realce em

anel, como um realce homogêneo ou como um realce heterogêneo (LARSON *et al.*, 1994). Metástases hipervasculares menores do que 1,5 cm apresentam-se, comumente, com um realce intenso e homogêneo na fase arterial dominante; enquanto que as maiores do que 1,5 cm apresentar-se-ão com um realce em anel, na fase arterial dominante, e com um *washout* periférico nas imagens tardias (MAHFOUZ *et al.*, 1994; LOW, 1997; SEMELKA; HELMBERGER, 2001; SEMELKA, *et al.*, 2001b). Os tumores primários que produzem, com maior frequência, metástases com características hipervasculares são os tumores neuroendócrinos (DROMAIN *et al.*, 2003), os das ilhotas pancreáticas, os da mama e os do carcinoma de células renais (SEMELKA; HELMBERGER, 2001).

As metástases hipovasculares são caracterizadas por apresentarem, após a injeção de contraste, na fase arterial dominante, ausência de realce ou um realce com menor intensidade do que o parênquima hepático ao seu redor, assim como o realce do pâncreas e/ou do córtex renal. Independentemente do padrão de realce, as metástases hipovasculares geralmente serão mais conspícuas na fase portal ou intersticial, quando comparadas com a fase arterial dominante. Os tumores primários que produzem, com maior frequência, metástases hepáticas com características hipovasculares são os do cólon, os do pulmão e os do carcinoma de células transicionais da bexiga (SEMELKA; HELMBERGER, 2001).

As metástases hepáticas são descritas como de características isovasculares quando as lesões apresentam um realce semelhante ao realce do parênquima hepático nas três fases adquiridas após a injeção do contraste. Contudo, essas lesões são bem definidas nas imagens pré-contraste, tanto nas ponderadas em T1 quanto nas em T2. Exemplos de tumores de sítios primários que produzem metástases hepáticas com

características isovasculares são os do cólon, da glândula tireóide e do endométrio, sendo que, na maioria das vezes, há história pregressa de tratamento sistêmico (LARSON; SEMELKA, 1995; SEMELKA; HELMBERGER, 2001).

3.4.5. Padrão de realce lesional e perilesional

O padrão de realce das metástases hepáticas, após a injeção de contraste, também pode ser classificado como lesional ou perilesional. Em exames de RM, o tamanho e número de vasos sanguíneos nutridores, assim como o tamanho do interstício, são fatores importantes na determinação do padrão e do grau de realce das metástases após a injeção de contraste (LOW, 2001; PADHANI; HUSBAND, 2001).

O realce é reportado como lesional quando o tamanho da lesão é idêntico, tanto nas imagens pré-contraste como nas obtidas imediatamente após a administração de contraste. Alguns exemplos de padrões de realce lesional são: I. realce em anel com progressão centrípeta, geralmente encontrado nas metástases; II. realce difuso homogêneo, comum no adenoma hepático, na hiperplasia nodular focal, em metástases do tipo hipervascular (desde que menores do que 1,5 cm) e, mais raramente, em hemangiomas e carcinoma hepatocelular; III. realce nodular periférico descontínuo, freqüente nos hemangiomas; IV. realce difuso e heterogêneo, comum nos carcinomas hepatocelulares. Geralmente, o realce lesional demonstra limites externos bem definidos (SEMELKA *et al.*, 2001a). PASSE *et al.* (1997) mostraram que o padrão de realce lesional em anel, encontrado sobretudo nas metástases, é atribuído ao maior número e ao aumento da permeabilidade da neovascularização na

periferia tumoral. MARTIN e SEMELKA (2001) apresentaram a hipótese de que o realce em anel ocorreria devido a uma drenagem mais lenta da periferia tumoral.

O realce é definido como perilesional quando ocorre além dos limites do tumor, ou seja, quando inclui tanto lesão como parte do parênquima hepático. Nesse caso, nas imagens obtidas imediatamente após a administração do contraste, as lesões demonstram dimensões maiores do que as imagens adquiridas no período pré-contraste. O realce perilesional é mais comum em metástases hipovasculares (SEMELKA, 2001b; TERAYAMA *et al.*, 2002) e pode ter duas configurações: *wedge-shape*, de limites bem definidos em geral; e circunferencial, normalmente de limites mal definidos. Os tumores que, com maior frequência, demonstram realce perilesional do tipo circunferencial são as metástases de câncer de cólon, de adenocarcinoma pancreático ductal, de câncer de mama, além das lesões próprias ao linfoma hepático (SEMELKA *et al.*, 2001a).

Constata-se que o realce perilesional do tipo *wedge-shape* persiste em todas as fases do exame de RM, após a administração do contraste, enquanto que o do tipo circunferencial faz-se presente, mais comumente, na fase arterial dominante, tendendo a um desaparecimento nas fases subseqüentes (SEMELKA *et al.*, 2001a). SEMELKA *et al.* (2000) mostraram que, histologicamente, o realce perilesional observado nos exames de RM corresponde à reação desmoplásica peritumoral pela presença de células inflamatórias e proliferação vascular peritumoral. ITAÍ e MATSUI (1997) e UEDA *et al.* (1998), adicionalmente, observam que o realce lesional e perilesional é causado, sobretudo, por um aumento do suprimento do fluxo arterial e da drenagem da vascularização tumoral ou, ainda, por um aumento do espaço intersticial no parênquima hepático devido às alterações fibróticas e

desmoplásicas. Já a causa do realce perilesional do tipo *wedge-shape* não é tão bem entendida. Acredita-se que pode ser decorrente da compressão dos ramos da veia porta de localização peritumoral, ou mesmo dos próprios mecanismos geradores do aparecimento do realce circunferencial.

SEMELKA *et al.* (2000), em um estudo com sete pacientes com história de carcinoma primário de cólon que apresentavam metástases hepáticas, relataram uma redução do realce perilesional nas imagens adquiridas imediatamente após a injeção de contraste, dois meses depois do início da quimioterapia. Os autores apresentaram a hipótese de que uma das características mais importantes na observação da espessura e da intensidade do realce, tanto lesional como perilesional, é que eles podem refletir a resposta à intervenção terapêutica, como a quimioterapia sistêmica.

3.4.6 Sinal do “washout” periférico

O sinal do *washout* periférico é descrito por MAHFOUZ *et al.* (1994) quando a lesão apresenta um contorno periférico hipointenso em relação a um centro hiperintenso (ou seja, ainda com a presença de realce) nas imagens tardias (5-10 min), após a injeção de contraste. Os autores identificaram esse sinal somente em lesões de natureza maligna e acreditam que esse achado pode ser explicado pela diferença na vascularização entre a periferia e o centro tumoral, sendo que o último se torna mais isquêmico, degenerado ou até necrótico com o crescimento da lesão. Essa hipótese foi confirmada em estudos histológicos que demonstraram a presença de uma área periférica em crescimento no tumor, enquanto que, no centro da lesão, havia somente necrose (OUTWATER *et al.*, 1991). MURAMATSU *et al.* (1986),

também em exames histopatológicos, já haviam descrito essa área de tumor em crescimento na periferia da lesão, mas com a presença de tecido conectivo fibroso na região central. GABATA *et al.* (1998) sugeriram que, para se fazer a diferenciação entre a presença de tecido conectivo fibroso ou da necrose na região central da lesão, seria necessária a aquisição de seqüências ultratardias, entre 1 e 4 horas após a administração do contraste. Ou seja, se a região central do tumor demonstrasse realce na fase ultratardia, teríamos tecido conectivo fibroso; caso não demonstrasse esse realce tardio, teríamos a presença de necrose.

Quanto ao realce, após a administração do contraste, existe a possibilidade de que a parte periférica do tumor conserve uma relação normal ou quase normal entre os compartimentos dos espaços intravascular e intersticial, enquanto que essa relação se encontraria alterada na região central, que mostraria a ampliação do espaço intersticial e uma redução do compartimento intravascular (MAHFOUZ *et al.*, 1994; PETERSON *et al.*, 1998), com a conseqüente redução do afluxo sangüíneo (LARSON *et al.*, 1994). Some-se a isso o bem conhecido fato de que a velocidade do *clearance* do gadopentetate dimeglumine no espaço intersticial é mais lenta do que a do espaço intravascular (MAHFOUZ *et al.*, 1994).

Note-se que, apesar desse achado ter sido descrito com uma especificidade de 100% para as lesões malignas, sua sensibilidade é de somente 24.5%. Ou seja, esse não deve ser o único sinal em que se pode confiar para a diferenciação de lesões benignas e malignas. No entanto, mantém-se que a sua presença é altamente sugestiva de lesão maligna (MAHFOUZ *et al.*, 1994).

3.5 TRATAMENTO

3.5.1 Metástases e prognóstico

A sobrevida de pacientes com tumor primário de mama vem apresentando um aumento significativo, quando comparada com décadas anteriores, devido aos resultados dos novos métodos de tratamento (NIH, 2000). Se o tratamento loco-regional pode ser suficiente para a cura de alguns pacientes em estágio precoce de câncer de mama, pacientes com doença metastática apresentam um prognóstico reservado (FUMOLEAU, 1996; PAZDUR, 2000). Estima-se que cerca de 60% das mulheres com câncer primário de mama irão ser consideradas curadas da doença, e aproximadamente 40% irão desenvolver metástases à distancia e falecer dessa doença (FIDLER; HART, 1982; LANGMUIR *et al.*, 2001).

A presença de metástases é considerada como o maior obstáculo para se obter sucesso completo após o tratamento da doença primária. É, também, a principal causa de morte em pacientes com câncer (AZNAVOORIAN *et al.*, 1993). O principal objetivo do manejo da doença metastática fica sendo o alívio dos sintomas, visando a uma melhoria na qualidade de vida e, secundariamente, o prolongamento da sobrevida do paciente (SCARANTINO *et al.*, 2001).

Alguns fatores que dificultam um tratamento bem sucedido em pacientes com metástases são: I. dificuldade na obtenção de uma dose efetiva do agente quimioterápico, em metástases de determinadas localizações, sem causar um efeito tóxico (FIDLER; HART, 1982; ZETTER, 1990); II. heterogeneidade biológica das

células tumorais; III. tamanho já atingido pela metástase no momento do diagnóstico pelo método de imagem.

3.5.2 Quimioterapia, terapia hormonal e agentes antiangiogênicos

HARAN *et al.* (1994) demonstraram, através da RM em modelos animais, uma estabilização ou redução do diâmetro das metástases hepáticas e um aumento na área necrótica duas semanas após o início do tratamento com Tamoxifen®. JEONG *et al.* (2001) relataram que a quimioterapia destrói as células tumorais, o que vai aparecer como áreas necróticas nas imagens de RM. Com o passar do tempo, a fibrose substitui o tecido de granulação que se localiza ao redor da necrose.

A terapia hormonal vem sendo o tratamento de escolha para pacientes com doença metastática, nos quais os tumores primários são hormônio receptor positivo (NIH, 2000; LANGMUIR *et al.*, 2001). Contudo, nos pacientes com metástases hepáticas, o tratamento hormonal raramente é efetivo, porque a grande maioria apresenta tumores primários com hormônio receptor negativo (FUMOLEAU, 1996).

Pacientes que apresentam o diagnóstico de metástases, e que são refratários à terapia hormonal, têm como indicação básica o tratamento quimioterápico sistêmico (ZINSER *et al.*, 1987; FUMOLEAU, 1996; LANGMUIR *et al.*, 2001). O impacto desse tratamento na sobrevida dos pacientes com metástases hepáticas de carcinoma primário de mama ainda é controverso.

Recentemente, os agentes quimioterápicos têm sido associados a agentes antiangiogênicos, tanto para o tratamento de tumores de sítio primário como para os metastáticos. Os resultados apresentados por essa associação são significativamente

melhores, quando comparados com o uso isolado da quimioterapia (ZETTER, 1998). A terapia antiangiogênica tem como objetivo a inibição da formação da neovascularização tumoral, prevenindo a disseminação metastática e causando a regressão das lesões primárias e metastáticas pré-existentes (BICKNELL, 1994; PASSE *et al.*, 1997; ZETTER, 1998). Em relação à quimioterapia, apresenta-se a hipótese de que, quando a angiogênese tumoral aumenta, a permeabilidade tumoral também aumenta, conseqüentemente, favorecendo, assim, o acesso da medicação quimioterápica às células tumorais. Dessa forma, a resposta do tumor ao tratamento seria, teoricamente, mais satisfatória (JACQUEMIER *et al.*, 1998; MAYR *et al.*, 1999). Após um tratamento bem sucedido, ocorre a redução do número de vasos e, portanto, a regressão das dimensões da massa tumoral. Se suas dimensões se reduzirem a um volume entre 1 e 2 mm de diâmetro, o tumor terá tendência a se tornar novamente avascular (ZETTER, 1998).

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 SELEÇÃO DE PACIENTES

4.1.1 Universo abrangido e critérios de seleção

Realizou-se uma revisão dos arquivos do Hospital da Universidade da Carolina do Norte, em Chapel Hill, a fim de se identificarem todos os pacientes com diagnóstico de câncer de mama e submetidos ao exame de RM de abdome, atendidos entre janeiro de 1995 e dezembro de 2001. De um universo de mais de 7000 exames, foram identificados 103 pacientes com essa doença. Deles, 24 não apresentaram lesões hepáticas no exame de RM, 34 apresentaram somente lesões caracterizadas como benignas, cinco apresentaram lesões que não puderam ser caracterizadas e quarenta demonstraram lesões características de metástases hepáticas. Em relação aos esses últimos, estabelecemos a necessidade de atendimento a quatro pontos como critério para inclusão no presente estudo: I. paciente ter sido submetida à terapia sistêmica (quimioterapia, terapia hormonal ou ambas), especificamente para metástases hepáticas; II. exame de RM pré-tratamento realizado até um mês antes do início da terapia sistêmica; III. pacientes submetidos a pelo menos um exame de RM de controle após o primeiro ciclo de quimioterapia ou de terapia hormonal; IV. pacientes não submetidos a nenhum outro tratamento - cirúrgico ou ablativo- que não a terapia sistêmica. Do total inicial de quarenta pacientes com diagnóstico de câncer

primário de mama e doença metastática hepática, somente 16 preencheram todos os critérios de elegibilidade acima definidos (Figura 1).

FIGURA 1: SELEÇÃO DAS PACIENTES

4.1.2 Característica da amostragem

Passamos a estudar os exames de RM das 16 pacientes, analisando a vascularização das metástases hepáticas. Todos os pacientes assim identificados (n=16) eram do sexo feminino, com uma média de idade de 51,5 anos (variação= 36-78). Em todas elas, o câncer primário de mama foi confirmado histologicamente e todas apresentavam o subtipo ductal invasivo.

Onze pacientes (68,75%) possuíam linfonodos com infiltração neoplásica no momento do diagnóstico do sítio primário. Os receptores de estrogênio e de progesterona, nos tumores, mostraram-se positivos em nove pacientes (56,2%) e negativos em cinco pacientes (31,2%). Em uma paciente (6,2%), encontrou-se, simultaneamente, receptor de estrogênio positivo e receptor progesterona negativo. Em uma paciente (6,2%), o *status* do receptor tumoral ficou desconhecido (Tabelas 1 e 2).

As metástases hepáticas foram detectadas em média dois anos (variação = 0-13 anos) depois do diagnóstico inicial de câncer de mama. Foram confirmadas por biópsia hepática em sete pacientes (43,8%), sendo que, em outras nove (56,2%), o diagnóstico de metástases hepáticas de câncer primário de mama baseou-se nas características das lesões hepáticas nos exames de RM pré e pós-tratamento, na clínica e nos valores das provas de função hepática.

Em relação ao tratamento instituído, cada paciente seguiu um protocolo diferente, podendo-se classificá-las em três grupos: I. pacientes submetidas apenas à quimioterapia - 11 pacientes (68,8%); II. pacientes submetidas apenas à terapia

hormonal - uma paciente (6,2%); III. pacientes submetidas a uma combinação de ambas - quatro pacientes (25%) (Tabela 1).

TABELA 1: CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES

Idade	51,5 (36-78)
Sexo	16/16 (100%) Feminino
Tipo histológico do câncer	16/16 (100%) Carcinoma ductal invasivo
Status do receptor	9/16 (56,2%) - RE e RP positivo 5/16 (31,2%) - RE e RP negativo 1/16 (6,2%) - RE positivo e RP negativo 1/16 (6,2%) - Desconhecido
Intervalo médio (variação) entre o diagnóstico inicial de câncer de mama e o diagnóstico de metástases hepáticas	2 anos (0-13 anos)
Tratamento sistêmico	11/16 (68,75%) - Quimioterapia 4/16 (25%) - Terapia hormonal 1/16 (6,25%) - Quimioterapia e terapia hormonal
Lesões hepáticas	3/16 (18,8%)- Solitárias 13/16 (81,2%)- Múltiplas
Biópsia hepática	7/ 16 (42.8%)
Vascularização pré-tratamento	10/16 (62,5%)- Hipervascular 6/16 (37,5%)- Hipovascular
Número médio (variação) de exames de RM realizados	3,5 (2- 22)
Intervalo médio (variação) entre os exames de RM	70 (30- 720)

TABELA 2: CARACTERÍSTICAS DAS PACIENTES DEMONSTRADAS DE FORMA INDIVIDUALIZADA

<i>Paciente</i>	<i>Idade</i>	<i>Sexo</i>	<i>Tipo tumoral</i>	<i>Status do receptor</i>	<i>Biópsia hepática</i>	<i>T N M</i>
1	36	Fem	ductal infiltrante	negativo	Não realizada	T3 N2 M1
2	51	Fem	ductal infiltrante	positivo	FNA (US)- Ressecção	Não disponível
3	40	Fem	ductal infiltrante	positivo	Não realizada	Não disponível
4	73	Fem	ductal infiltrante	positivo	FNA (US)	T1 N0 M0
5	72	Fem	ductal infiltrante	ER pos PR neg	FNA (US)	T2 N1 M0
6	44	Fem	ductal infiltrante	positivo	FNA (US)- Ressecção	T1 N0 M0
7	51	Fem	ductal infiltrante	negativo	Não realizada	T2 N0 M0
8	57	Fem	ductal infiltrante	positivo	Não realizada	T4 N1 M0
9	59	Fem	ductal infiltrante	negativo	Não realizada	T2 N1 M0
10	52	Fem	ductal infiltrante	negativo	FNA (US)- insuficiente	Não disponível
11	78	Fem	ductal infiltrante	positivo	Não realizada	T1 N0 M0
12	38	Fem	ductal infiltrante	positivo	Não realizada	T4 N1 M1
13	75	Fem	ductal infiltrante	positivo	FNA (US)	T3 N0 M0
14	62	Fem	ductal infiltrante	positivo	Não realizada	T2 N1 M0
15	39	Fem	ductal infiltrante	não disponível	FNA (TC)	Não disponível
16	39	Fem	ductal infiltrante	negativo	Não realizada	Não disponível

Fem.= Feminino

ER= Receptor de Estrogênio

RP= Receptor de Progesterona

US= Ultrassonografia

TC= Tomografia Computadorizada

Classificação do TNM= T=Tumor Primário N=Linfonodos Regionais M=Metástases

4.1.3 Os exames de RM

Todas as pacientes foram submetidas a exames de RM antes e após a realização do tratamento. Os exames de RM pré-tratamento, aqui considerados como os exames de base, foram realizados no tempo máximo de um mês antes do início do tratamento sistêmico [média de dez dias (variação= 1-30 dias)].

No total, analisaram-se 99 exames de RM, sendo que seis deles foram excluídos pelo fato da seqüência na fase arterial dominante não ter sido adquirida no momento adequado, ou seja, no *perfect timing* do realce. Desses 93 exames, 16 foram realizados antes do tratamento (exames de base) e 77 foram realizados depois do início da terapia sistêmica (exames de controle).

O *status* da resposta tumoral, observado em cada exame de controle, foi correlacionado com a vascularização das metástases hepáticas no exame prévio de RM, visando a uma associação entre a vascularização das lesões metastáticas e a progressão da doença. Dessa forma, o primeiro exame de RM de cada paciente forneceu somente informações a respeito da vascularização das metástases e, por sua vez, os exames seguintes foram usados para a análise da progressão da doença. Então, do total de 93 exames de RM analisados, a correlação entre a vascularização de lesões metastáticas e a resposta tumoral foi estabelecida em 77 casos (93 menos 16).

Os exames de RM eram realizados por solicitação do oncologista responsável, baseando-se em protocolos individuais e de acordo com a resposta de cada paciente ao tratamento instituído. Por se tratarem de atendimentos individualizados - e não de um protocolo pré-definido - o intervalo entre os exames

de controle de RM, após o início da terapia sistêmica, não foi padronizado. A média do intervalo entre dois exames de RM, na mesma paciente, foi de setenta dias (variação= 30-720 dias) e o número médio de exames de RM realizados por paciente foi de 3,5 (variação= 2-22).

4.2 TÉCNICA DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

Os exames de RM foram realizados por meio de aparelhos de 1.5- Tesla (Vision ou Sonata, Siemens Medical Systems, Iselin, New Jersey, EUA).

Para a realização dos exames, as pacientes eram orientadas a fazer jejum completo de pelo menos quatro horas. As pacientes eram também questionadas sobre sua história médica pregressa, visando a afastar fatores que poderiam contra-indicar o exame, como *clips* aneurismáticos, marcapasso cardíaco e claustrofobia.

No momento da realização dos exames, as pacientes eram posicionadas em decúbito dorsal na mesa de exame e a bobina de corpo colocada sob a área a ser estudada. Antes do início do exame, para a injeção de contraste, instalava-se um acesso na veia cubital direita. O contraste utilizado foi o gadopentetate dimeglumine (Magnevist[®], Berlex Laboratories, Wayne, NJ, EUA ou Omniscan[®], Nycomed, Princeton, NJ, EUA), injetado na dose de 0,1 mmol por kilograma de peso corpóreo, em uma velocidade de 2 ml/segundo, utilizando um injetor automático (Medrad, Pittsburgh, PA, EUA).

Apresenta-se, a seguir, o protocolo utilizado para a realização de todos os exames.

-
- a) Imagens no plano coronal, ponderadas em T2, HASTE (TR= 4.4, TE= 90, FOV= 350-400, espessura do corte de 8-10 mm; *gap* = 20%, ângulo de inclinação de 150° e matrix de 192 x 256).
 - b) Imagens no plano coronal, ponderadas em T1, SGE (TR= 140, TE= 4.1, FOV= 350-400, espessura do corte de 8-10 mm, *gap* 20%, ângulo de inclinação de 80° e matrix de 128 x 256).
 - c) Imagens no plano transversal, ponderadas em T2, HASTE com supressão de gordura (TR= 4.4; TE= 90, FOV 350-400, espessura do corte de 8-10 mm, *gap* 20%, ângulo de inclinação de 150° e matrix de 192 x 256).
 - d) Imagens no plano transversal, ponderadas em T1 longo, STIR (TR= 5110, TE= 76, FOV= 350-400, espessura do corte de 8-10 mm, *gap* 20%, ângulo de inclinação de 160° e matrix de 99 x 256).
 - e) Imagens no plano transversal, ponderadas em T1, SGE, fora de fase (TR= 140, TE= 2.2, FOV 350-400, espessura do corte de 8-10 mm, *gap* 20%, ângulo de inclinação de 80° e matrix de 128 x 256).
 - f) Imagens no plano transversal, ponderadas em T1, SGE, em fase, antes da administração do contraste (TE= 140, TR= 4.1, FOV 350-400, espessura do corte de 8-10 mm, *gap* 20%, ângulo de inclinação de 80° e matrix de 128 x 256).
 - g) Imagens no plano transversal, ponderadas em T1, SGE, 18 segundos após a administração do contraste (fase arterial dominante) (TE= 140, TR= 4.1, FOV 350-400, espessura do corte de 8-10 mm, *gap* 20%, ângulo de inclinação de 80° e matrix de 128 x 256).

- h) Imagens no plano transversal, ponderadas em T1, SGE, 45 segundos após a administração do contraste (fase portal ou venosa) (TE= 140, TR= 4.1, FOV 350-400, espessura do corte de 8-10 mm, *gap* 20%, ângulo de inclinação de 80° e matrix de 128 x 256).
- i) Imagens no plano transversal ponderadas em T1, SGE, com supressão de gordura, 90 segundos após a administração de contraste (fase intersticial) (TE= 147.2, TR= 4.1, FOV 350-400, espessura do corte de 8-10 mm, *gap* 20%, ângulo de inclinação 80° e matrix de 144 x 256).

4.3 ANÁLISE DAS IMAGENS

Os exames de RM foram analisados retrospectivamente por dois radiologistas (LARISSA BRAGA e RICHARD SEMELKA), de forma independente, sem outras informações sobre a paciente, tanto sobre a história clínica como sobre os resultados laboratoriais, com exceção do diagnóstico de câncer primário de mama. Os estudos de RM foram analisados aos pares, colocados lado a lado, em ordem cronológica e iniciando-se sempre com os exames pré-tratamento de cada paciente.

Cada exame de RM foi comparado com o exame prévio e classificado de acordo com o critério clínico de resposta tumoral definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) (MILLER *et al.*, 1981; OKEN *et al.*, 1982). Assim, eles foram classificados como Resposta Completa quando houve o desaparecimento de todas as lesões hepáticas detectadas no exame anterior; Resposta Parcial, quando uma única lesão demonstrou decréscimo maior do que 50% na área tumoral em relação ao

exame anterior, ou quando múltiplas lesões exibiram um decréscimo maior do que 50% na soma de suas áreas; Doença Estável, quando se detectou decréscimo menor do que 50% ou um aumento menor do que 25%, no total do tamanho tumoral de uma ou de mais lesões mensuráveis; e Doença em Progressão, quando foi detectado um aumento maior do que 25% no tamanho de uma ou de mais lesões mensuráveis, ou ainda quando houve o aparecimento de novas lesões em relação ao exame anterior.

Como a morfologia de todas as lesões era arredondada ou ovalada, o tamanho de cada lesão, com base na descrição do critério definido pela OMS, foi calculado multiplicando-se o valor do maior diâmetro pelo maior diâmetro perpendicular ao primeiro (MILLER *et al.*, 1981; OKEN *et al.*, 1982, SOHAIB *et al.*, 2000), no plano axial, utilizando-se as imagens ponderadas em T1, sem contraste.

4.3.1 Hipervascularidade e hipovascularidade das metástases

A intensidade do realce das metástases hepáticas foi analisada nas fases arterial dominante, portal e intersticial, após a administração do contraste. Baseando-se na intensidade do realce na fase arterial dominante, as metástases foram consideradas como: I. hipovasculares, quando as lesões não demonstraram qualquer realce ou demonstraram um realce de menor intensidade do que o do pâncreas e/ou do córtex renal (Figura 2); ou II. hipervasculares, quando as lesões exibiram intenso realce, similar ao realce do pâncreas e/ou do córtex renal (Figura 3) (SEMELKA; HELMBERGER, 2001).

Figura 2: Doença Estável e lesão hipovascular: **(a,e)** Imagens no plano transversal, ponderadas em T1 pré-contraste SGE (TR=150/TE=4.1); **(b,f)** Imagens no plano transversal, ponderadas em T1 adquiridas imediatamente após a injeção de contraste SGE (TR=150/ TE=4.1); **(c,g)** Imagens no plano transversal, ponderadas em T1, adquiridas 45 segundos após a injeção do contraste SGE (TR=150/TE=4.1); **(d,h)** Imagens no plano transversal, ponderadas em T1 adquiridas 90 segundos, após a injeção do contraste, com supressão de gordura SGE (TR=150/TE= 4.1). Presença de lesão metastática no segmento 6 do fígado (flecha, a,e). **(a,b,c,d)** Na imagem pré-contraste **(a)**, a lesão metastática demonstra um sinal moderadamente hipointenso; logo após a administração do contraste **(b)** a lesão demonstra um discreto realce em anel com intensidade menor do que a do pâncreas e a do córtex renal. Nas imagens adquiridas 45 **(c)** e 90 segundos **(d)** após a administração do contraste a lesão se torna mais evidente. **(e,f,g,h)** Após cinco meses do início do tratamento, o exame de controle não apresenta nenhuma alteração, nem nas dimensões, nem na intensidade do realce da lesão.

Figura 3: Doença em Progressão e lesão hipervascular: (a,e,i) Imagens no plano transversal, ponderadas em T1 pré-contraste SGE (TR=150/TE=4.1); (b,f,j) Imagens no plano transversal ponderadas em T1 imediatamente após a administração do contraste SGE (TR=150/ TE=4.1); (c,g,k) Imagens no plano transversal, ponderadas em T1, adquiridas 45 segundos após a administração do contraste (TR=150/TE=4.1); e (d,h,l) imagens no plano transversal, ponderadas em T1, adquiridas 90 segundos após a administração do contraste com supressão de gordura (TR=150/ TE=4.1). Observa-se a presença de duas lesões metastáticas nos segmentos 5 e 6 do fígado (flechas, a,e,i). (a,b,c,d) As lesões apresentam-se levemente hipointensas nas imagens ponderadas em T1 pré-contraste (a). Imediatamente após a administração do contraste (b), as lesões demonstram um intenso realce, de sinal similar ao pâncreas e ao córtex renal, característica das metástases hipervasculares. Nas imagens adquiridas aos 45 (c) e 90 segundos (d) após a administração do contraste, as lesões se tornam menos conspicuas. (e,f,g,h) Após quatro meses do exame de RM de base, o exame de controle revela que as lesões aumentaram de tamanho, mas mantiveram o grau de realce. (i,j,k,l) Após seis meses e meio do exame de base, o exame de controle demonstra o aparecimento de uma nova lesão (não mostrada) e aumento das dimensões das lesões preexistentes. Em relação à vascularização, uma das lesões manteve-se com característica hipervascular, enquanto a outra lesão adquiriu característica hipovascular (flecha, i) quando comparadas com o exame anterior.

Caso no mesmo exame de RM houvesse metástases hipervasculares e hipovasculares, na definição da classificação prevaleceu aquela com maior número de lesões. Caso o número de lesões hipervasculares e hipovasculares fosse igual, seriam consideradas as duas classificações.

4.3.2 Realces lesional e perilesional

Optou-se, para os fins do presente estudo, por considerar apenas a intensidade das imagens das metástases (hipervasculares e hipovasculares), embora, no momento da análise das imagens, também tenha sido discriminada a distribuição da área realçada como lesional e perilesional.

A categorização como realce lesional ou perilesional ainda é pouco conhecida e bastante discutida na literatura especializada. SEMELKA *et al.* (2001b) separaram de uma forma clara e concisa essas duas entidades; contudo, devido ao fato de ser uma nova classificação, a maioria dos artigos sobre o assunto ainda não faz a discriminação entre essas duas formas de realce.

Em nossos exames, considerou-se a área realçada como lesional quando as dimensões das metástases eram semelhantes na sequência ponderada em T1 pré-contraste e imediatamente pós-contraste. Por sua vez, considerou-se como realce perilesional quando as dimensões das metástases, nas sequências ponderadas em T1 pré-contraste, eram menores do que as dimensões na sequência imediatamente pós-contraste (SEMELKA *et al.*, 2001a).

4.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise descritiva foi realizada usando os desvios médios e padrão para as variáveis contínuas, assim como a frequência e a percentagem para as variáveis categóricas. O teste de Mann-Whitney e o teste exato de Fisher foram utilizados para realizar as comparações não ajustadas das características das pacientes, usando-se os grupos de lesões hepáticas hipervasculares (n=10) e não hipervasculares (n=6) como linhas de base. A associação não ajustada entre a presença de metástases hepáticas hipervasculares e a progressão da doença foi avaliada com o teste exato de Fisher. O risco da associação ajustada entre o grau de vascularização das metástases hepáticas caracterizadas por RM e o *status* de Doença em Progressão foi analisado usando-se o modelo de regressão logística ordinal (HEDEKER; GIBBONS, 1994) e as equações de estimativa generalizada (GEE), com observação no agrupamento das lesões metastáticas hepáticas por paciente (ZEGGER *et al.*, 1988). As co-variantes dos modelos multivariados incluíram a presença de múltiplas metástases hepáticas, o *status* do receptor hormonal e o tipo de tratamento sistêmico recebido (1. quimioterapia; 2. terapia hormonal; 3. combinação de ambos). Buscando a classificação do *status* da doença, cada exame de RM de controle foi considerado como base para o exame seguinte. A relação das probabilidades e o intervalo de confiança de 95% foram computados usando-se ambos os modelos não ajustados e risco-ajustado GEE.

A análise estatística foi fundamentada no total dos exames de RM (exames de base e de controles, n=93) e não no número de pacientes (n=16). Essa determinação

foi tomada pelo fato da maioria das pacientes ter sido submetida a diversos ciclos de quimioterapia, necessitando uma avaliação da resposta tumoral ao tratamento após cada ciclo. Para a avaliação do impacto do agrupamento de exames de RM por paciente realizaram-se análises sensíveis removendo-se, sistematicamente, os pacientes com maior número de exames.

5. RESULTADOS

Nos 16 exames de RM realizados antes da instituição do tratamento sistêmico (exames de base), dez pacientes (62,5%) apresentaram lesões hepáticas classificadas como hipervasculares e seis pacientes (37,5%), lesões hepáticas classificadas como hipovasculares (Tabela 3). Em três exames encontrou-se, simultaneamente, a presença de metástases hepáticas classificadas como hipovasculares e hipervasculares. Como havia predominância do número de lesões hipervasculares, assim foi ele classificado.

TABELA 3: VASCULARIZAÇÃO DE METÁSTASES HEPÁTICAS EM 93 EXAMES DE RM DE 16 PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA

	<i>Antes da terapia sistêmica</i>	<i>Durante a terapia sistêmica</i>	<i>Total</i>
Hipovascularização	6/16 (37,5%)	40/77 (52,0%)	46/93 (49,4%)
Hipervascularização	10/16 (62,5%)	35/77 (45,4%)	45/93 (48,4%)
Desaparecimento completo das lesões	0/16 (0%)	2/77 (2,6%)	2/93 (2,2%)

Todos os exames de RM analisados exibiram metástases hepáticas de morfologia arredondada ou oval. Não se observou nenhum caso de metástase infiltrativa.

Em uma análise geral do comportamento da vascularização das metástases, tomando-se apenas o primeiro (exame de base) e o último exame (exame de controle) de cada indivíduo, observou-se que, entre os dez pacientes com lesões hepáticas hipervasculares antes do tratamento sistêmico, um (10%) demonstrou desaparecimento das lesões; sete (70%) mantiveram-se com lesões hipervasculares; dois (20%) apresentaram mudança nas características das lesões, que passaram a ser hipovasculares.

Entre os seis pacientes com lesões hepáticas hipovasculares antes do início do tratamento, um (17%) apresentou desaparecimento das lesões, um (17%) mudou o padrão de vascularização para hipervascular e quatro (66%) mantiveram as características de hipovascularidade (Tabela 4).

Ainda considerando-se apenas o primeiro (exame de base) e o último exame (exame de controle) de RM disponível de cada indivíduo, as pacientes foram classificadas como apresentando: Resposta Completa, em 12,5% (2/16); Resposta Parcial, em 12,5% (2/16); Doença Estável, em 31,2% (5/16); Doença em Progressão, em 43,8% (7/16).

Dos 77 exames de RM realizados após o início da terapia sistêmica (exames de controle), 35 (45,4%) foram classificados como apresentando lesões hepáticas hipervasculares, quarenta (52%) como hipovasculares e dois (2,6%) demonstraram desaparecimento completo das lesões (Tabelas 3 e 4).

TABELA 4: CORRELAÇÃO DO *STATUS* DA RESPOSTA TUMORAL COM A VASCULARIZAÇÃO DA LESÃO CARACTERIZADA POR EXAME DE RM

<i>Paciente</i>	<i>Nº de RM</i>	<i>Status</i>	<i>Vascularização pré-tratamento</i>	<i>Vascularização RM prévia</i>	<i>Intervalo entre exames RM/ dias</i>
1	1		hipervascular		
1	2	PR		hipervascular	60
1	3	Estável		hipovascular	56
1	4	CR		desapareceu	58
2	1		hipovascular		
2	2	Estável		hipovascular	240
3	1		hipovascular		
3	2	Progressão		hipovascular	68
3	3	Progressão		hipovascular	33
4	1		hipovascular		
4	2	PR		hipovascular	75
4	3	Estável		hipovascular	51
5	1		hipervascular		
5	2	Progressão		hipervascular	180
6	1		hipovascular		
6	2	PR		hipovascular	60
6	3	PR		hipovascular	245
6	4	PR		hipovascular	351
7	1		hipervascular		
7	2	Progresão		hipervascular	101
8	1		hipovascular		
8	2	CR		desapareceu	304
9	1		hipervascular		
9	2	PR		hipovascular	55
9	3	PR		hipovascular	80
9	4	Estável		hipovascular	68
9	5	Estável		hipovascular	103

continua

TABELA 4 (CONTINUAÇÃO): CORRELAÇÃO DO *STATUS* DA RESPOSTA TUMORAL COM A VASCULARIZAÇÃO DA LESÃO CARACTERIZADA POR EXAME DE RM

<i>Paciente</i>	<i>Nº de RM</i>	<i>Status</i>	<i>Vascularização pré-tratamento</i>	<i>Vascularização RM prévia</i>	<i>Intervalo entre exames RM/ dias</i>
<i>10</i>	1		hipervascular		
<i>10</i>	2	Progressão		hipervascular	94
<i>10</i>	3	Progressão		hipervascular	109
<i>10</i>	4	Estável		hipervascular	56
<i>11</i>	1		hipovascular		
<i>11</i>	2	PR		hipovascular	122
<i>11</i>	3	PR		hipervascular	134
<i>12</i>	1		hipervascular		
<i>12</i>	2	PR		hipovascular	120
<i>12</i>	3	PR		hipovascular	82
<i>12</i>	4	Estável		hipovascular	41
<i>12</i>	5	Estável		hipovascular	140
<i>12</i>	6	Progressão		hipervascular	125
<i>12</i>	7	Estável		hipovascular	46
<i>12</i>	8	Progressão		hipovascular	102
<i>12</i>	9	Progressão		hipervascular	108
<i>13</i>	1		hipervascular		
<i>13</i>	2	Estável		hipovascular	66
<i>13</i>	3	PR		hipovascular	112
<i>13</i>	4	Stable		hipervascular	720
<i>13</i>	5	Progressão		hipervascular	103
<i>13</i>	6	Estável		hipovascular	110
<i>13</i>	7	Estável		hipovascular	72
<i>13</i>	8	Estável		hipovascular	60
<i>13</i>	9	Estável		hipovascular	71
<i>13</i>	10	Progressão		hipervascular	120
<i>13</i>	11	Estável		hipervascular	120
<i>13</i>	12	Progressão		hipervascular	180

continua

TABELA 4 (CONTINUAÇÃO): CORRELAÇÃO DO *STATUS* DA RESPOSTA TUMORAL COM A VASCULARIZAÇÃO DA LESÃO CARACTERIZADA POR EXAME DE RM.

<i>Paciente</i>	<i>Nº de RM</i>	<i>Status</i>	<i>Vascularização pré-tratamento</i>	<i>Vascularização RM prévia</i>	<i>Intervalo entre exames RM/ dias</i>
14	1		hipervascular		
14	2	PR		hipovascular	47
14	3	Estável		hipovascular	27
14	4	Estável		hipervascular	35
14	5	Progressão		hipervascular	32
14	6	Progressão		hipervascular	57
14	7	Estável		hipervascular	63
14	8	Progressão		hipervascular	35
14	9	Estável		hipovascular	58
14	10	Estável		hipervascular	30
14	11	Progressão		hipervascular	46
14	12	PR		hipovascular	80
14	13	Progressão		hipervascular	41
14	14	Estável		muito cedo	76
14	15	Progressão		hipervascular	123
15	1		hipervascular		
15	2	PR		hipovascular	47
15	3	PR		hipovascular	35
15	4	PR		hipovascular	53
15	5	Estável		hipovascular	56
15	6	Estável		hipervascular	62
15	7			muito cedo	72
15	8	Estável		hipovascular	81
15	9	Estável		hipervascular	76
15	10	Progressão		hipovascular	70
15	11	Progressão		hipervascular	30
15	12			muito cedo	40
15	13	Progressão		hipervascular	47
15	14	PR		hipovascular	57
15	15	Estável		hipovascular	88
15	16	Estável		hipovascular	17
15	17			muito cedo	32
15	18	Estável		hipervascular	42

continua

TABELA 4 (CONTINUAÇÃO): CORRELAÇÃO DO *STATUS* DA RESPOSTA TUMORAL COM A VASCULARIZAÇÃO DA LESÃO CARACTERIZADA POR EXAME DE RM

<i>Paciente</i>	<i>Nº de RM</i>	<i>Status</i>	<i>Vascularização pré-tratamento</i>	<i>Vascularização RM prévia</i>	<i>Intervalo entre exames RM/ dias</i>
15	19	Progressão		hipervascular	30
15	20			muito cedo	60
15	21			muito cedo	30
15	22	Estável		hipervascular	60
15	23	Progressão		hipervascular	75
15	24	Progressão		hipervascular	90
15	25	Estável		hipervascular	48
15	26	Progressão		hipervascular	84
15	27	Estável		hipervascular	62
16	1		hipervascular		
16	2	Estável		hipovascular	50

O *status* de Doença Estável foi observado em 32/77 dos exames (41,5%); o de Doença em Progressão, em 25/77 dos exames (32,5%); o de Resposta Parcial, em 18/77 exames (23,4%); o de Resposta Completa em 2/77 exames (2,6%).

Em estudos estatísticos, estabeleceu-se uma relação fortemente significativa entre a presença de lesões metastáticas hipervasculares e o *status* de Doença em Progressão. Em análises estatísticas não-ajustadas, essa associação foi significativa ($p < 0,0001$).

Para fins estatísticos, o grupo de pacientes que apresentou Doença em Progressão ($n=7$) foi similar quando comparado com pacientes que apresentaram Doença Estável ou Doença em Regressão ($n=9$), em relação à idade ($p=0,8$) e à raça ($p=0,7$). Em análises estatísticas não-ajustadas, a associação entre a presença de

metástases hepáticas hipervasculares e a progressão da doença foi significativa ($p < 0,0001$).

Em análise estatística de regressão logística ordinal múltipla, a hipervascularidade foi avaliada como um fator preditivo independente de progressão da doença, tanto depois do ajuste para o tipo de terapia sistêmica como para a presença de múltiplas metástases hepáticas e para o *status* do receptor hormonal. Baseando-nos nesses modelos, pode-se prever que pacientes com lesões hepáticas hipervasculares terão probabilidade de ter sua doença em progressão em uma frequência de 62%, irão permanecer estáveis em uma frequência de 27% e irão regredir em uma frequência de 11%.

Tomando-se por base os ajustes dos modelos GEE (equações de estimativa generalizada) para prever a progressão tumoral, pacientes com lesões hepáticas hipervasculares foram 20,5 vezes mais sujeitos a apresentar progressão da doença, quando comparados com pacientes que não apresentaram lesões hipervasculares [relação das probabilidades= 20,5; 95% de intervalo de confiança (5,1; 83,5), $p < 0,0001$]. Da mesma forma, pacientes com lesões hepáticas hipervasculares apresentaram 17,4 vezes mais frequentemente a progressão da doença ou sua estabilização, quando comparados com pacientes sem hipervascularidade nas lesões (relação das probabilidades= 17,4; 95% de intervalo de confiança [3,7; 82,0], $p < 0,0001$) (Tabela 5).

TABELA 5: RISCO ESTIMADO DE DOENÇA EM PROGRESSÃO ASSOCIADO ÀS METÁSTASES HEPÁTICAS HIPERVASCULARES

*Ajustado para o tipo de terapia sistêmica (1. quimioterapia, 2. terapia hormonal, 3 combinação de ambos os tratamentos), para a presença de múltiplas metástases hepáticas e *status* do receptor hormonal.

<i>Evolução</i>	<i>Modelos sem ajustamento (Relação das probabilidades e 95% de intervalo de confiança)</i>	<i>Modelos ajustados* (Relação das probabilidades e 95% de intervalo de confiança)*</i>
Doença em progressão	20,0 (5,9; 67,5)	20,5 (5,1; 83,5)
Doença em progressão ou doença estável	15,3 (4,2; 56,2)	17,4 (3,7; 82,0)

Visando à análise do impacto de um possível agrupamento de exames de RM nos pacientes, realizaram-se análises sensitivas em que os pacientes com maior número de exames de RM foram retirados sistematicamente, um a um. A hipervascularidade permaneceu um fator preditivo significativo para a progressão da doença depois de terem sido removidas as sete pacientes com maior número de exames de RM. Esse resultado indica, claramente, que a presença de pacientes com maior número de exames de RM não modifica a validade dos nossos achados.

6. DISCUSSÃO

Do que temos conhecimento, este estudo relata a primeira tentativa de correlacionar a hipervascularização tumoral das metástases hepáticas, caracterizadas pela RM, com os resultados do tratamento sistêmico de metástases hepáticas em pacientes com câncer de mama. Também relata a primeira sugestão de utilizar a vascularização tumoral das metástases hepáticas na predição da progressão da doença nesses pacientes.

Nossos resultados demonstram que a presença de lesões hipervasculares, caracterizadas em exames de controle por RM, tem, significativamente, maior probabilidade (20,5 vezes) de estar relacionada com achados indicativos de progressão da doença, se comparada com os dados obtidos quando há a presença de lesões hipovasculares.

Essa postulação está em harmonia com outros conhecimentos que acumulamos sobre o comportamento evolutivo dos tumores cancerosos. Assim, estudos prévios de diversos autores já demonstraram uma associação entre a não resposta tumoral à quimioterapia, com um rápido aumento da vascularização da lesão tumoral, aumento do tamanho do tumor e com o aparecimento de metástases (BARENTZ *et al.*, 1998). Nesses casos, em exames de RM, iremos encontrar uma hipervascularidade nas lesões tumorais. Histopatologicamente, tal fenômeno está associado com a angiogênese (BARENTSZ *et al.*, 1998; MAYR *et al.*, 1999; FRIDMAN *et al.*, 2000). A hipervascularidade nas lesões tumorais reflete o aumento

da densidade vascular, o aumento do diâmetro médio dos vasos e o aumento da permeabilidade das paredes vasculares (PASSE *et al.*, 1997; BARENTZ *et al.*, 1998; MILES *et al.*, 1998), devido à liberação de fator de crescimento endotelial vascular (VEFG) (HULKA *et al.*, 1997; KNOPP *et al.*, 1999; MATSUBAYASHI *et al.*, 2000).

A predominância de achados de metástases hepáticas hipervasculares de câncer de mama antes de instituído o tratamento (62,5%), encontrada em nossa pesquisa, está de acordo com outros estudos encontradas na literatura (LARSON *et al.*, 1994; PALEY; ROS, 1998; DANET *et al.*, 2003). Também a morfologia das metástases - que em nossos exames apareceram, de forma absoluta, como lesões arredondadas ou ovaladas - é um achado conforme à literatura. WILLIS (1973) já havia descrito, com base na sua experiência prática de autópsias, que a maioria das metástases hepáticas exibem uma forma esférica bem definida.

Em nossa amostra, as metástases hepáticas de câncer de mama mostraram-se hipervasculares em dez pacientes (62,5%) e hipovasculares em seis pacientes (37,5%), antes do início da terapia sistêmica. Nas avaliações pós-tratamento, dos 77 exames de RM analisados, 35 (45,4%) mostraram metástases hipervasculares; quarenta (52,0%), metástases hipovasculares; dois (2,6%), regressão tumoral completa. Esses resultados, mostrando redução da incidência de lesões hipervasculares, também estão de acordo com o conhecimento que se tem do tratamento da doença, pois a terapia sistêmica tem, reconhecidamente, grande importância no manejo das metástases hepáticas (NIH, 2000). A resposta do tumor metastático à terapia sistêmica aparece, habitualmente, como uma redução das dimensões do tumor (JEONG *et al.*, 2001; BARENTSZ *et al.*, 1998). Apesar do

principal mecanismo de ação desses tratamentos ser a inibição da proliferação das células tumorais, estudos recentes demonstraram que alguns desses agentes também têm o mesmo tipo de impacto sobre a angiogênese (SHIRNER, 2000), resultando em um decréscimo na vascularização e em uma redução na perfusão tumoral (PASSE *et al.*, 1997; SHIRNER, 2000), com conseqüente encolhimento do tumor (JEONG *et al.*, 2001).

Em nossa amostra, a avaliação indicou que Doença Estável (32/77; 41,5%) e Doença em Progressão (25/77; 32,5%) foram mais freqüentes do que a Resposta Parcial (18/77; 23,4%) e a Resposta Completa (2/77; 2,6%). Esses resultados, também de acordo com a literatura sobre o tema, sinalizam a limitação dos recursos terapêuticos atuais, pois a terapia sistêmica raramente resulta numa resposta muito favorável em pacientes com metástases hepáticas de carcinoma de mama (ZINSER *et al.*, 1987).

Algumas limitações do presente estudo devem ser reportadas:

- I. o pequeno tamanho da amostra devido ao fato de que os pacientes foram recrutados em uma única instituição. Esse ponto encontra-se refletido no resultado de 95% de intervalo de confiança da relação das probabilidades da progressão tumoral em lesões hipervasculares, comparativamente com lesões hipovasculares [relação das probabilidades = 20,5; 95% de intervalo de confiança (5,1; 83,5)]. Contudo, mesmo o ponto mais baixo da linha de tratamento conservadora do intervalo de confiança ainda aponta que o risco de progressão da doença seria 5,1 vezes em pacientes com metástases hepáticas hipervasculares;

- II. a falta de correlação histopatológica com os achados descritos nos exames de RM. Tal dado se deve à orientação terapêutica proposta para essa condição na instituição onde foi realizado o estudo, que não inclui nem a biópsia e nem a ressecção hepática;
- III. para a definição do *status* da resposta tumoral à terapia sistêmica, considerou-se apenas o acometimento hepático por metástases, não se levando em conta outros sítios. Optou-se por essa conduta em função de ser ponto pacífico na literatura que a presença de metástases hepáticas é o principal indicativo para a avaliação da sobrevida em pacientes com câncer primário de mama e que o prognóstico dessas pacientes não se altera caso outros sítios extra-hepáticos estejam acometidos (O'REILLY *et al.*, 1990; COLEMAN; RUBENS, 1987);
- IV. o intervalo entre os exames de controle de RM não foi padronizado, pois a decisão ficava a critério do oncologista responsável pelo tratamento da paciente. Frente a isso, é possível a hipótese de que pacientes com metástases hepáticas hipervasculares tenham sido submetidas a um número maior de exames, distorcendo os resultados finais. Contudo, a associação entre hipervascularização tumoral e Doença em Progressão permaneceu estatisticamente significativa em análises sensíveis, mesmo após excluídas as pacientes que se submeteram a um maior número de exames de controle.

Os resultados da presente investigação podem ser vistos como de interessante utilidade na prática clínica, com influência na orientação terapêutica dos pacientes. A resposta das lesões hepáticas metastáticas ao tratamento sistêmico representa um importante indicador para manter ou substituir a quimioterapia. Geralmente, quando

os estudos de imagem demonstram Resposta Completa, Resposta Parcial, ou Doença Estável, o tratamento sistêmico é mantido. De forma contrária, se os estudos de imagem demonstrarem uma Doença em Progressão, a tendência clínica é a de substituir os agentes terapêuticos (LANGMUIR *et al.*, 2001). Até o momento, o tamanho tumoral e o número de metástases são os dois únicos parâmetros aceitos para a definição da resposta ao tratamento sistêmico. Nosso achado de uma forte correlação entre a hipervascularização tumoral e a progressão da doença, nos exames de controle, fornece evidências sugestivas de que a vascularização tumoral, caracterizada pelos estudos de RM, pode ser um novo fator a se considerar na análise da resposta tumoral, em pacientes com metástases hepáticas de carcinoma de mama.

Os resultados deste estudo piloto indicam a importância de uma investigação prospectiva, com protocolo de tratamento e exames de controle padronizados, assim como a obtenção de uma maior amostragem. Dessa forma, se poderá estabelecer, com maior confiabilidade, a importância a ser dada à hipervascularidade das metástases hepáticas, conforme achados em exames de controle por RM, como um ponto a ser considerado na avaliação de resultados terapêuticos, em pacientes com carcinoma primário de mama.

7. CONCLUSÃO

Os resultados de nossa análise retrospectiva fornecem evidências de que as metástases hepáticas hipervasculares, caracterizadas por exames de RM, podem prever a progressão da doença em pacientes com câncer primário de mama, sob tratamento sistêmico.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBRUZZESE, J.L.; ABBRUZZESE, M.C.; HESS, K.R.; RABER, M.N.; LENZI, R.; FROST, P. Unknown primary carcinoma: natural history and prognostic factors in 657 consecutive patients. **J. Clin. Oncol.**, v.12, p. 1272-80, 1994.
- ABRAMS, H.L.; SPIRO, R.; GOLDSTEIN, N. Metastases in carcinoma. **Cancer**, v.3, p.74-85, 1950.
- ACKERMAN, N.B.; LIEN, W.M.; KONDI, E.S.; SILVERMAN, N.A. The blood supply of experimental liver metastases. I. The distribution of hepatic artery and portal vein blood to “small” and “large” tumors. **Surgery**, v.66, p.1067-72, 1969.
- ACKERMAN, N.B. The blood supply of experimental liver metastases. IV. Changes in vascularity with increasing tumor growth. **Surgery**, v.75, p.589-96, 1974.
- AZNAVOORIAN, S.; MURPHY, A.N.; STETLER-STEVENSON, W.G.; LIOTTA, L.A. Molecular aspects of tumor cell invasion and metastasis. **Cancer**, v.15, p.1368-83, 1993.
- BAKER, M.E.; PELLEY, R. Hepatic metastases: basic principles and implications for radiologists. **Radiology**, v.197, p.329-37, 1995.
- BARENTSZ, J.O.; BERGER-HARTOG, O.; WITJES, J.A.; HULSBERGEN-VAN DER KAA, C.; OOSTERHOF, G.O.; VANDERLASSK, J.A.; KONDACKI, H.; RUIJS, S.H. Evaluation of chemotherapy in advanced urinary bladder cancer with fast dynamic contrast-enhanced MR imaging. **Radiology**, v.207, p.791-7, 1998.

- BATTEGAY, E. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. **J. Mol. Med.**, v.73, p.333-46, 1995.
- BICKNELL, R. Vascular targeting and the inhibition of angiogenesis. **Ann. Oncol.**, v.5, p.S45-50, 1994.
- BRADLEY, S.E. Variations in hepatic blood flow in man during health and disease. **N. Engl. J. Med.**, v.240, p.456-61, 1949.
- BREEDIS, C.; YOUNG, G. The blood supply of neoplasms in the liver. **Am. J. Pathol.**, v.30, p.969-77, 1954.
- BRUNETON, J.N.; BALU-MAESTRO, C.; RAFFAELLI, C.; MOUROU, M-Y.; CAMBON, P. Indications for hepatic ultrasonography in breast cancer staging and follow-up. **Breast Cancer Res. Treat.**, v.37, p.115-21, 1996.
- BUNTING, J.S.; HEMSTED, E.H.; KREMER, J.K. The pattern of spread and survival in 596 cases of breast cancer related to clinical staging and histological grade. **Clin. Radiol.**, v.27, p.9-15, 1976.
- BUYSE, M.; THIRION, P.; CARLSON, R.W.; BURZYKOWSKI, T.; MOLENBERGHS, G.; PIEDBOIS, P. Relation between tumor response to first-line chemotherapy and survival in advanced colorectal cancer: a meta-analysis. Meta-Analysis Group in Cancer. **Lancet**, v.356, p.373-8, 2000.
- CASEY, C.I.; SCATARIGE, J.C.; FISHMAN, E.K. Distribution of metastases in breast carcinoma: CT evaluation of the abdomen. **Clin. Imaging**, v.15, p.166-71, 1991.
- COLEMAN, R.E.; RUBENS, R.D. The clinical course of bone metastases from breast cancer. **Br. J. Cancer**, v.55, p.61-6, 1987.

- DANET, I.M.; SEMELKA, R.C.; LEONARDOU, R.; BRAGA, L.; VAIDEAN, G.; WOOSLEY, J.T.; KANEMATSU, M. MR imaging spectrum of appearances of untreated liver metastases. **AJR Am. J. Roentgenol.**, (*in press*, 2003).
- DI PIETRO, S.; BERTARIO, L.; CANTU, G.; RE, A. An analysis of 800 breast cancer patients relapsed after radical mastectomy. **Tumori**, v.62, p.99-112, 1976.
- DROMAIN, C.; DE BAERE, T.; BAUDIN, E.; GALLIN, J.; DUCREUX, M.; BOIGE, V.; DUVILLARD, P.; LAPLANCHE, A.; CAILLET, H.; LASSER, P.; SCHLUMBERGER, M.; SIGAL, R. MR imaging of hepatic metastases caused by neuroendocrine tumors: comparing four techniques. **AJR Am. J. Roentgenol.**, v.180, p.121-8, 2003.
- EWING, J. **Neoplastic diseases: a treatise on tumors**. 3. ed. Philadelphia, WB, Saunders., 1928. p.89.
- FIDLER, I.J. Tumor heterogeneity and the biology of cancer invasion and metastasis. **Cancer Res.**, v.38, p.2651-60, 1978.
- FIDLER, I.J.; HART, I.R. Biological diversity in metastatic neoplasms: origins and implications. **Science**, v.217, p.998-1003, 1982.
- FISHER, B.; FISHER, E.R.; LEE, S.H. The effect of alteration of liver blood flow upon experimental hepatic metastases. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.112, p.11-8, 1961.
- FOLKMAN, J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. **N. Engl. J. Med.**, v.285, p.1182-6, 1971.
- FOLKMAN, J. The role of angiogenesis in tumor growth. **Semin. Cancer Biol.**, v.3, p.65-71, 1992.

FOLKMAN, J.; SHING, Y. Angiogenesis. **J. Biol. Chem.**, v.267, p.10931-4, 1992.

FOLKMAN, J. Clinical applications of research on angiogenesis. **N. Engl. J. Med.**, v.333, p.1757-63, 1995.

FORREST, A.P.; CANT, E.L.; ROBERTS, M.M.; STEWART, H.J.; SUMERLING, M.D.; DONALDSON, A.A.; SMITH, A.F.; SHIVAS, A.A. Is the investigation of patients with breast cancer for occult metatatic disease worth while? **Br. J. Surg.**, v.66, p.749-51, 1979.

FRIDMAN, V.; HUMBLET, C.; BONJEAN, K.; BONIVER, J. Assessment of tumor angiogenesis in invasive breast carcinomas: absence of correlation with prognosis and pathological factors. **Virchows Arch.**, v.437, p.611-7, 2000.

FUMOLEAU, P. Treatment of patients with liver metastases. **Anti-Cancer Drugs**, v.7, p.21-3, 1996.

GABATA, T.; MATSUI, O.; KADOYA, M.; YOSHIKAWA, J.; UEDA, K.; TAKASHIMA, T.; NONOMURA, A. Delayed MR imaging of the liver: correlation of delayed enhancement of hepatic tumors and pathologic appearance. **Abdom. Imaging**, v.23, p.309-13, 1998.

GREENWAY, C.V.; STARK, R.D. Hepatic Vascular bed. **Physiol. Rev.**, v.51, p.23-45, 1971.

GOSLIN, R.; STEELE, G.JR.; ZAMCHECK, N.; MAYER, R.; MAC INTYRE, J. Factors influencing survival in patients with hepatic metastases from adenocarcinoma of the colon or rectum. **Dis. Colon Rectum**, v.25, p.749-54, 1982.

HANNA, N.; FIDLER, I.J. Expression of metastatic potential of allogenic and xenogenic neoplasms in young nude mice. **Cancer Res.**, v.41, p.438-44, 1981

apud FIDLER, I.J.; HART, I.R. Biological diversity in metastatic neoplasms: origins and implications. **Science**, v.217, p.998-1003, 1982.

HARAN, E.F.; MARETZKE, A.F.; GOLDBERG, I.; HOROWITZ, A.; DEGANI, H. Tamoxifen enhances cell death in implanted MCF7 breast cancer by inhibiting endothelium growth. **Cancer Res.**, v.54, p. 5511-4, 1994.

HART, I.R. "Seed and Soil" revisited: mechanisms of site-specific metastasis. **Cancer Metastasis Rev.**, v.1, p.5-16, 1982. *apud* FIDLER, I.J.; HART, I.R. Biological diversity in metastatic neoplasms: origins and implications. **Science**, v.217, p.998-1003, 1982.

HEDEKER, D.; GIBBONS, R.D. A random-effects ordinal regression model for multilevel analysis. **Biometrics**, v.50, p.933-44, 1994.

HULKA, C.A.; EDMISTER, W.B.; SMITH, B.L.; TAN, L.; SGROI, D.C.; CAMPBELL, T.; KOPANS, D.B.; WEISSKOFF, R.M. Dynamic echo-planar imaging of the breast: experience in diagnosing breast carcinoma and correlation with tumor angiogenesis. **Radiology**, v.205, p.837-42, 1997.

ITAÍ, Y.; MATSUI, O. Blood flow and liver imaging. **Radiology**, v.202, p.306-14, 1997.

JACQUEMIER, J.D.; PENAULT-LLORCA, F.M.; BERTUCCI, F.; SUN, Z.Z.; HOUVENAEGHEL, G.F.; GENEIX, J.A.; PUIG, B.D.; BARDOU, V.J.; HASSOUN, J.A.; BIMBAUM, D.; VIENS, P.J. Angiogenesis as a prognostic marker in breast carcinoma with conventional adjuvant chemotherapy: a multiparametric and immunohistochemical analysis. **J. Pathol.**, v.184, p.130-5, 1998.

- JAFFE, B.M.; DONEGAN, W.L.; WATSON, F.; SPRATT, J.S.JR. Factors influencing survival in patients with untreated hepatic metastases. **Surg. Gynecol. Obstet.**, v.127, p.1-11, 1968.
- JEONG, Y.Y.; MITCHELL, D.G.; HANN, H-W.; MALIN, A.K.; HOLLAND, G.A.; CAPIZZI, R.L. Hepatocellular carcinoma after systemic chemotherapy: gadolinium-enhanced MR measurement of necrosis by volume histogram. **J. Comput. Assit. Tomogr.**, v.25, p.624-8, 2001.
- KAMBY, C.; DIRKSEN, H.; VEJBORG, I.; DAUGAARD, S.; GULDHAMMER, B.; ROSSING, N.; MOURIDSEN, H.T. Incidence and methodologic aspects of the occurrence of liver metastases in recurrent breast cancer. **Cancer**, v.59, p.1524-9, 1987.
- KANEMATSU, M.; HOSHI, H.; SONE, Y.; MOCHIZUTKI, R.; KATO, M.; YOKOYAMA, R. Detection of hepatic tumors: arterial-phase MR imaging versus spiral CT arteriography. **Abdom. Imaging**, v.23, p.416-21, 1998.
- KLIGERMAN, J. Estimativa sobre incidência e mortalidade por câncer no Brasil. **Rev. Bras. Cancerol**, v.47, 2001.
- KNIGHT, W.; LIVINGSTON, R.B.; GREGORY, E.J.; McGUIRE, W.L. Absent estrogen receptor and increased recurrence rate in breast cancer. **Proc. Am. Assoc. Cancer Res.**, ASCO. Abstracts v.18, p.271-3, 1977 *apud* LEE, Y.T. Patterns of metastasis and natural courses of breast carcinoma. **Cancer Metastasis Rev.**, v.4, p.153-72, 1985.
- KNIGHTON, D.; HUNT, T.; SCHEUENSTUHL, H.; HALLIDAY, B.; WERB, Z.; KOZAI, Y. Oxygen tension regulates the expression of angiogenesis factor by macrophages. **Science**, v.221, p.1283-5, 1983.

- KNOPP, M.V.; WEISS, E.; SINN, H.P.; MATTERN, J.; RADELEFF, J.;
MAGENER, A.; BRIX, G.; DELORME, S.; ZUNA, I.; VAN KAICK, G.
Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors. **J. Magn. Reson. Imaging**, v.10, p.260-6, 1999.
- KOUKOURAKIS, M.I.; GIATROMANOLAKI, A.; SIVRIDIS, E.; FEZOULIKIS, I.
Cancer vascularization: implications in radiotherapy. **Int. J. Radiation Biol. Phys.**, v.48, p.545-53, 2000.
- KORMANO, M.; DEAN, P.B. Extravascular contrast material: the major component of contrast enhancement. **Radiology**, v.121, p.379-82, 1976.
- LANGMUIR, V.K.; POULTER, C.A.; QAZI, R.; SAVLOV, E.D. Breast cancer. In: RUBIN, P., ed. **Clinical oncology: a multidisciplinary approach for physicians and students**. 8.ed. Philadelphia, WB, Saunders, 2001. p.187-216.
- LARSON, R.E.; SEMELKA, R.C.; BAGLEY, A.S.; MOLINA, P.L.; BROWN, E.D.; LEE, J.K.T. Hypervascular malignant liver lesions: comparison of various MR imaging pulse sequences and dynamic CT. **Radiology**, v.192, p.393-9, 1994.
- LARSON, R.E.; SEMELKA, R.C. Magnetic resonance imaging of the liver. **Top. Magn. Reson. Imaging**, v.7, p.71-81, 1995.
- LEE, Y.T.; MARKLAND, F.S. Steroid receptors study in breast carcinoma. **Med. Pediatr. Oncol.**, v.5, p.153-66, 1978.
- LEE, Y.T. Correlation of estrogen receptor with clinic-pathologic factor and breast cancer prognosis. **Breast**, v.9, p.6-11, 1983.
- LEE, Y.T. Breast carcinoma: pattern of recurrence and metastasis after mastectomy. **Am. J. Clin. Oncol.**, v.7, p.443-9, 1984.

- LEE, Y.T. Patterns of metastasis and natural courses of breast carcinoma. **Cancer Metastasis Rev.**, v.4, p.153-72, 1985.
- LOW, R.N. Contrast agents for MR imaging of the liver. **J. Magn. Reson. Imaging**, v.7, p. 56-67, 1997.
- LOW, R.N. MR imaging of the liver using gadolinium chelates. **Magn. Reson. Imaging Clin. North Am.**, v.9, p.717-43, 2001.
- MAHFOUZ, A-E.; HAMM, B.; WOLF, K-J. Peripheral washout: a sign of malignancy on dynamic gadolinium-enhanced MR images of focal liver lesions. **Radiology**, v.190, p.49-52, 1994.
- MARTIN, D.R; SEMELKA, R.C. Imaging of benign and malignant focal liver lesions. **Magn. Reson. Imaging Clin. North Am.**, v.9, p.785-802, 2001.
- MATSUBAYASHI, R.; MATSUO, Y.; EDAKUNI, G.; SATOH, T.; TOKUNAGA, O.; KUDO, S. Breast masses with peripheral rim enhancement on dynamic contrast-enhanced MR image: correlation of MR findings with histologic features and expression of growth factors. **Radiology**, v.217, p.841-8, 2000.
- MAYR, N.A.; HAWIGHORST, H.; YUH, W.T.C.; ESSIG, M.; MAGNOTTA, V.A.; KNOPP, M.V. MR microcirculation assessment in cervical cancer: correlations with histomorphological tumor markers and clinical outcome. **J. Magn. Reson. Imaging**, v.10, p.267-76, 1999.
- McGUIRE, W.L. Prognostic factors for recurrence and survival in human breast cancer. **Breast Cancer Treat.**, v.10, p.5-9, 1987.
- MILES, K.A.; LEGGETT, D.A.; KELLEY, B.B.; HAYBALL, M.P.; SINNATAMB, Y.R.; BUNCE, I. In vivo assessment of neovascularization of liver metastases using perfusional CT. **Br. J. Radiol.**, v.71, p.276-81, 1998.

- MILLER, A.B.; HOOGSTRATEN, B.; STAQUET, M.; WINKLER, A. Reporting results of cancer treatment. **Cancer**, v.47, p.207-14, 1981.
- MITCHELL, D.G. MR imaging contrast agents- What's in a name? **J. Magn. Reson. Imaging**, v.7, p.1-4, 1997.
- MURAMATSU, Y.; TAKAYASU, K.; MORIYAMA, N.; SHIMA, Y.; GOTO, H.; USHIO, K.; YAMADA, T.; HASEGAWA, H.; KOYAMA, Y.; HIROHASHI, S. Peripheral low-density area of hepatic tumors: CT-pathologic correlation. **Radiology**, v.160, p.49-52, 1986.
- NATIONAL CANCER INSTITUTE. Breast: U.S. Racial/ethnic cancer patterns. Disponível em URL: www.nci.nih.gov/statistics/cancertype/breast-racial-ethnic. Acessado em: 03 maio de 2003.
- NIH Consensus Statement. **Adjuvant therapy for breast cancer**. Bethesda, NIH, 2000. v.17, p.1-35.
- OKEN, M.M.; CREECH, R.H.; TORMEY, D.C.; HORTON, J.; DAVIS, T.E.; McFADDEN, E.T.; CARBONE, P.P. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. **Am. J. Clin. Oncol.**, v.5, p.649-55, 1982.
- OI, H.; MURAKAMI, T.; KIM, T.; MATSUSHITA, M.; KISHIMOTO, H.; NAKAMURA, H. Dynamic MR imaging and early-phase helical CT for detecting small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinoma. **AJR Am. J. Roentegenol.**, v.166, p.369-74, 1996.
- O'REILLY, S.M.; RICHARDS, M.A.; RUBENS, R.D. Liver metastases from breast cancer: the relationship between clinical, biochemical and pathological features and survival. **Eur. J. Cancer**, v.26, p.574-7, 1990.

- OUTWATER, E.; TOMASZEWSKI, J.E.; DALY, J.M.; KRESSEL, H.Y. Hepatic colorectal metastases: correlation of MR imaging and pathologic appearance. **Radiology**, v.180, p.327-32, 1991.
- PADHANI, A.R.; HUSBAND, J.E. Dynamic contrast-enhanced MR imaging studies in oncology with an emphasis on quantification, validation and human studies. **Clin. Radiol.**, v.56, p.607-20, 2001.
- PALEY, MR.; ROS, P.R. Hepatic metastases. **Radiol. Clin. North Am.**, v.36, p.349-63, 1998.
- PAGET, S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast. **Lancet**, p.571-3, 1889.
- PASSE, T.J.; BLUEMKE, D.A.; SIEGELMAN, S.S. Tumor angiogenesis: tutorial on implications for imaging. **Radiology**, v.203, p.593-600, 1997.
- PAZDUR, R. Response rates, survival and chemotherapy. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.19, p.1552-3, 2000.
- PEARLMAN, N.W.; JOCHIMSEN, P.R. Recurrent breast cancer: factors influencing survival, including treatment. **J. Surg. Oncol.**, v.11, p.21-9, 1979.
- PETERSON, M.S.; MURAKAMI, T.; BARON, R.L. MR imaging patterns of gadolinium retention within liver neoplasms. **Abdom. Imaging**, v.23, p.592-9, 1998.
- PRICE, J.E. The biology of metastatic breast cancer. **Cancer**, v.66, p.1313-20, 1990.
- PRITCHARD, K.I. Liver metastases: can our understanding of their biology and prognosis value contribute to strategy for optimum therapeutic management? **Eur. J. Cancer**, v.33, p.S11-14, 1997.

- ROMSDAHL, M.M.; SEARS, M.E.; ECKELS, N.E. Post-treatment evaluation of breast cancer. In: Breast cancer- early and late. 13th Annual Clinical Conf on Cancer, 1968 at the University of Texas MD Anderson Hospital and Tumor Institute. Chicago, Year Book, 1970, pp. 291-99 *apud* Lee, Y.T. 1985, p.153-72.
- RUBIN, P.; COOPER, R.A. Statement of the clinical oncologic problem. In: RUBIN, P., ed. **Clinical oncology: a multidisciplinary approach for physicians and students**. 8.ed. Philadelphia, WB, Saunders, 2001. p.1-23.
- SALSBURY, A.J. **Cancer Treat. Rev.** v.2, p.55, 1975 *apud* FIDLER, I.J.; HART, I.R. Biological diversity in metastatic neoplasms: origins and implications. **Science**, v.217, p.998-1003, 1982.
- SAMAAN, N.A.; BUZDAR, A.U.; ALDINGER, K.A.; SCHULTZ, P.N.; YANG, K.P.; ROMSDAHL, M.M.; MARTIN, R. Estrogen receptor: a prognosis factor in breast cancer. **Cancer**, v.47, p.554-60, 1981.
- SCARANTINO, C.W.; ORNITZ, R..D.; WOODARD, S.A. Metastases and disseminated disease. In: RUBIN, P., ed. **Clinical oncology: a multidisciplinary approach for physicians and students**. 8.ed. Philadelphia, WB, Saunders, 2001. p. 845-63.
- SEMELKA, R.C.; WORAWATTANAKUL, S.; NOONE, T.C.; BURDENY, D.A.; KELEKIS, N.L.; WOOSLEY, J.T. Chemotherapy-treated liver metastases mimicking hemangiomas on MR imaging. **Abdom. Imaging**, v.24, p.378-82, 1999.
- SEMELKA, R.C.; HUSSAIN, S.M.; MARCOS, H.B.; WOOSLEY, J.T. Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings- initial observations. **Radiology**, v.215, p.89-94, 2000.

SEMELKA, R.C.; HELMBERGER, T.K. Contrast agents for MR imaging of the liver. **Radiology**, v.218, p.27-38, 2001.

SEMELKA, R.C.; ITAI, Y.; IRIE, T. Metastatic liver tumor: circumferential versus wedge-shaped perilesional enhancement and quantitative image and pathologic correlation. **Radiology**, v.219, p.298-300, 2001a.

SEMELKA, R.C.; BRAGA, L.; ARMAO, D. Liver. In: SEMELKA, R.C., ed. **Abdominal-pelvic MRI**. New York, Wiley-Liss, 2001b. p. 33-317.

SHEAFOR, D.H.; KILLIUS, J.S.; PAULSON, E.K.; DeLONG, D.M.; FOTI, A.M.; NELSON, R.C. Hepatic parenchymal enhancement during triple-phase helical CT: can it be used to predict which patients with breast cancer will develop hepatic metastases? **Radiology**, v.214, p.875-80, 2000.

SHIRNER, M. Antiangiogenic chemotherapeutic agents. **Cancer Metastasis Rev.**, v.19, p.67-73, 2000.

SINGHAKOWINTA, A.; POTTER, H.G.; BUROKER, T.R.; SAMAL, B.; BROOKS, S.C.; VAITKEVICIUS, V.K. Estrogen receptor and natural course of breast cancer. **Ann. Surg.**, v.183, p.84-8, 1976.

SOHAIB, S.A.; TURNER, B.; HANSON, J.A.; FARQUHARSON, M.; OLIVER, R.T.D.; REZNEK, R.H. CT assessment of tumor response to treatment: comparison of linear, cross-sectional and volumetric measures of tumour size. **Br. J. Radiol.**, v.73, p. 1178-84, 2000.

STEWART, J.F.; KING, R.J.B.; SEXTON, S.A.; MILLS, R.R.; RUBENS, R.D.; HAYWARD, J.L. Oestrogen receptor sites of metastatic disease and survival in recurrent breast cancer. **Eur. J. Cancer**, v.17, p.449-53, 1981.

TERAYAMA, N.; MATSUI, O.; UEDA, K.; KOBAYASHI, S.; SANADA, J.; GABGATA, T.; KAWAMORI, Y.; KADOYA, M. Peritumoral rim enhancement

of liver metastasis: hemodynamic observed on single-level dynamic CT during hepatic arteriography and histopathologic correlation. **J. Comput. Assist. Tomogr.**, v.26, p.975-80, 2002.

TUBIANA, M.; KOSCIELNY, S.; The rationale for early diagnosis of cancer. The example of breast cancer. **Acta Oncologica**, v.38, p.295-303, 1999.

UEDA, K.; MATSUI, O.; KAWAMORI, Y.; NAKANUMA, Y.; KADOYA, M.; YOSHIKAWA, J.; GABATA, T.; NONOMURA, A.; TAKASHIMA, T. Hypervascular hepatocellular carcinoma: evaluation of hemodynamics with dynamic CT during hepatic arteriography. **Radiology**, v.206, p.161-6, 1998.

WEINMANN, H.J.; BRASCH, R.C.; PRESS, W.R.; WESBEY, G.E. Characteristics of Gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. **AJR Am. J. Roentegenol.**, v.142, p.625-30, 1984.

WILLIS, R.A. **The spread of tumours in the human body**. 3. ed. Great Britain, Butterworth & Co., 1973. p.175.

WINGO, P.A.; RIES, L.A.; ROSENBERG, H.M.; MILLER, D.S.; EDWARDS, B.K. Cancer incidence and mortality 1973-1995. A report card for the US. **Cancer**, v.82, p.1197-207, 1998.

WHITLOCK, J.P.; EVANS, A.J.; JACKSON, L.; CHAN, S.Y.; ROBERTSON, J.F. Imaging of metastatic breast cancer; distribution and radiological assessment at presentation. **Clin. Oncol.**, v.13, p.181-6, 2001.

WORAWATTANAKUL, S.; SEMELKA, R.C.; KELEKIS, N.L.; WOOSLEY, J.T.; Angiosarcoma of the liver: MR imaging pre- and post-chemotherapy. **Magn. Reson. Imaging**, v.15, p.613-7, 1997.

ZEGER, S.L.; LIANG, K.I.; ALBERT, P.S. Models for longitudinal data: a generalized estimating equation approach. **Biometrics**, v.44, p.1049-60, 1988.

ZETTER, B.R. The cellular basis of site-specific tumor metastasis. **N. Engl. J. Med.**, v.322, p.605-11, 1990.

ZETTER, B.R. Angiogenesis and tumor metastasis. **Annu. Rev. Med.**, v.49, p.407-24, 1998.

ZINSER, J.W.; HORTOBAGYI, G.N.; BUZDAR, A.U.; SMITH, T.L.; FRANSCHINI, G. Clinical course of breast cancer patients with liver metastases. **J. Clin. Oncol.**, v.5, p.773-82, 1987.