

***Carcinomas primários de mama e ovário na mesma paciente:
relato de cinco casos***

***Breast and ovary primary carcinoma in the same patient:
report of five cases***

Eliza Del Fiol Manna¹
Marcelo Benedito Mansur Bumlai¹
Sophie Françoise Mauricette Derchain²
Luiz Carlos Teixeira²
Henrique Benedito Brenelli²
Gustavo Antonio de Souza³

RESUMO

Descreve a idade, o aparecimento sincrônico ou metacrônico das neoplasias, tipo e grau histológico, estadiamento, tratamento e evolução de mulheres com carcinomas primários de mama e ovário. São relatados cinco casos de pacientes com tumores primários de mama e ovário, selecionadas entre as 287 mulheres com carcinoma do ovário atendidas no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas, entre 1986 e 1997. A idade média ao primeiro diagnóstico foi de 52 anos (mínima de 44 e máxima de 64 anos). Quatro (caso 2, 3, 4 e 5) entre os cinco tumores de mama eram do tipo carcinoma ductal e todos eram de grau histológico III. Em relação aos tumores de ovário, três mulheres apresentavam adenocarcinoma papilífero (caso 1, 3 e 4) e o caso 2 apresentava um carcinoma endometrióide. O caso 5 apresentava um adenocarcinoma indiferenciado, porém limitado a apenas um ovário e com extensão linfonodal para-aórtica. Todas as neoplasias de ovário foram diagnosticadas em estágio avançado. Em dois casos, o diagnóstico foi sincrônico e, em três casos, metacrônico com o tumor mamário. Destes, dois tinham o diagnóstico inicial de neoplasia de mama e em um caso o primeiro tumor foi de ovário. O intervalo médio de diagnóstico dos tumores metacrônicos foi de 38 meses. Apesar de raro, o câncer primário de mama e de ovário podem coexistir na mesma paciente, devendo o médico estar atento para a presença de massa anexial em pacientes com neoplasia de mama, assim como para a presença de nódulo da mama em pacientes com neoplasia de ovário. O tratamento deve ser completo para ambas as neoplasias.

Unitermos: carcinoma, neoplasias mamárias, mama, neoplasias ovarianas, diagnóstico, tratamento.

ABSTRACT

This work describes age, synchronous or metachronous neoplasm, type and differentiation grade, staging, treatment and follow-up of women with breast and ovary primary carcinomas. Five cases

⁽¹⁾ Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Cidade Universitária Jefirino Vaz, Campinas, SP. Correspondência para/ *correspondence to*: E.D.F. MANNA. *E-mail*: derchain@supernet.com.br

⁽²⁾ Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

⁽³⁾ Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas.

of patients with primary tumors of ovary and breast, selected amongst 287 women with ovarian cancer attended at the Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, Universidade Estadual de Campinas from 1986 and 1997, are related. Median age at first diagnosis was 52 years old (minimum of 44 and maximum of 64 years). Four (case 2, 3, 4 and 5) among the five breast tumors were ductal carcinoma and all presented a grade III of differentiation. Regarding ovarian neoplasm, three presented papilliferous adenocarcinoma (case 1, 3 and 4) and the case 2 presented an endometrium adenocarcinoma. The case 5 presented an undifferentiated adenocarcinoma, but limited to one ovary and with lymphonodal extention. All ovarian neoplasm were diagnosed in advanced stage. Two cases were synchronous and three cases were metachronous. In two metachronous cases breast cancer was diagnosed firstly and in the other case the first diagnosed tumor was the ovarian carcinoma. The median interval between the first and the second tumor in these three cases was 38 months. Although rare, primary breast and ovarian cancer can coexist in the same woman and physicians need to be aware of the presence of adnexial mass in women with breast cancer and breast node in women with ovarian neoplasm. Treatment must be complete for both neoplasms.

Keywords: carcinoma, breast neoplasms, ovarian neoplasms, diagnosis, treatment.

INTRODUÇÃO

A expectativa de vida dos pacientes portadores de neoplasias malignas tem aumentado nos últimos vinte anos, devido ao diagnóstico precoce e melhora dos resultados terapêuticos. Conseqüentemente, outros tumores primários passaram a ser diagnosticados com maior freqüência no mesmo indivíduo⁴. Observa-se uma tendência para determinadas associações de múltiplos tumores primários, sendo que, nas mulheres, as neoplasias de mama e ovário são as mais freqüentemente relacionadas¹. Essa associação pode ser decorrente de fatores genéticos ou da exposição dos diversos órgãos aos mesmos fatores de risco, endógenos ou exógenos^{8,12}.

O objetivo deste estudo foi descrever a idade ao diagnóstico, aparecimento sincrônico ou metacrônico das neoplasias, tipo e grau histológico, estadiamento, tratamento e evolução de cinco pacientes com carcinomas primários de mama e ovário selecionadas entre as 287 mulheres atendidas, por câncer de ovário, no Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), no período de 1986 a 1999.

CASUÍSTICA E MÉTODOS

Caso 1

Paciente com 51 anos, branca, submeteu-se à mastectomia em janeiro de 1987 por carcinoma indiferenciado estágio IIb. Apresentava história familiar de câncer de mama (tia materna). Recebeu seis ciclos de quimioterapia com ciclofosfamida, metotrexato, fluorouracila e vincristina. Em agosto de 1988, foi submetida à laparotomia exploradora por aumento do volume ovariano, e o exame anatomopatológico revelou um cistoadenocarcinoma papilífero seroso, grau

histológico II de ovário, tendo sido o caso estadiado como estágio IIb. Então a doente recebeu seis ciclos de quimioterapia com cisplatina, epirubicina e ciclofosfamida, e, em maio de 1989, foi submetida a intervenção cirúrgica de revisão, não encontrando doença residual. Em 1992, apresentou recidiva em cúpula vaginal, que foi parcialmente ressecada, e, a seguir, foi irradiada e tratada com seis ciclos de quimioterapia com carboplatina e ciclofosfamida. Em abril de 1997, detectou-se metástase óssea atribuída ao carcinoma da mama, sendo tratada com tamoxifeno. Houve progressão óssea em dezembro de 1997 e o tamoxifeno foi substituído por acetato de megestrol. Em abril de 1999, a paciente estava viva com a doença e sob hormonioterapia.

Caso 2

Paciente branca, com 44 anos, foi submetida em novembro de 1990, à pan-histerectomia, omentectomia e apendicectomia por adenocarcinoma endometrióide papilífero grau histológico II de ovário, estágio patológico IIb. Posteriormente, a paciente recebeu quatro ciclos de quimioterapia com carboplatina e ciclofosfamida e dois de carboplatina e tiotepa, com intervenção cirúrgica de revisão negativa, em junho de 1991. Em maio de 1995, foi submetida à mastectomia radical por carcinoma ductal invasivo grau histológico III, receptores de estrógeno e progesterona negativos, em estágio IIb, seguida de radioterapia e seis ciclos de quimioterapia com fluorouracila, epirubicina e ciclofosfamida. Apresentou, em maio de 1996, recidiva óssea e pulmonar, consideradas como metástases do câncer da mama, baseado na evolução biológica desta neoplasia, e recebeu, então, dois ciclos de quimioterapia com mitomicina, metotrexato e mitoxantrona. Evoluiu com progressão da doença, ocorrendo a morte em agosto de 1996.

Caso 3

Paciente de 55 anos, branca, com história familiar de câncer de mama (duas irmãs), submeteu-se em outubro de 1995, à mastectomia radical por carcinoma ductal invasivo grau histológico III, com receptores de estrógeno e progesterona negativos, em estágio IIb. O tratamento foi complementado com irradiação loco-regional e seis ciclos de quimioterapia com fluorouracila, epirubicina e ciclofosfamida. Em abril de 1999, a doente foi submetida à laparotomia exploradora por tumor anexial sólido-cístico, havendo rotura tumoral durante a cirurgia. Realizou-se pan-histerectomia, omentectomia e apendicectomia, e o exame anatomopatológico mostrou tratar-se de um adenocarcinoma seroso papilífero, grau histológico II, sendo classificado como estágio IIc. Em julho de 1999, a paciente estava viva com a doença, sob início de quimioterapia com carboplatina e ciclofosfamida, para o tratamento do câncer do ovário.

Caso 4

Paciente branca, de 49 anos, com história familiar de neoplasia de ovário (irmã), apresentou-se com massa abdominal volumosa e nódulo mamário, sendo submetida, em agosto de 1994, à laparotomia exploradora e biopsia de nódulo de mama. A pelve estava congelada, realizando-se biopsia de nódulo pélvico. O anatomopatológico foi compatível com carcinoma ductal invasivo, grau histológico III de mama, em estágio I, e adenocarcinoma papilífero grau histológico III de ovário, estágio patológico IIc. A paciente não chegou a receber tratamento antilblástico complementar.

Caso 5

Paciente de 64 anos, branca, com história familiar de câncer de ovário (filha). Em janeiro de 1997, foi submetida à mastectomia radical modificada e à pan-histerectomia, omentectomia e linfadenectomia, respectivamente, por neoplasias de mama e ovário. O tumor da mama era um carcinoma ductal invasivo, grau histológico III, em estágio IIb, e a avaliação histopatológica do tumor do ovário mostrou um adenocarcinoma grau histológico III, com doença presente em um ovário e nos linfonodos retroperitoneais, sendo classificada como estágio patológico IIc. A paciente recebeu, a partir de março de 1997, seis ciclos de quimioterapia com carboplatina, ciclofosfamida e adriamicina - para tratamento sincrônico dos tumores da mama e do ovário - e mais três ciclos com carboplatina e ciclofosfamida, por se tratar de um carcinoma de

ovário em estágio IIc, havendo remissão clínica completa da neoplasia ovariana. Em abril de 1999 estava viva, assintomática e com exames normais.

DISCUSSÃO

Os avanços alcançados no diagnóstico precoce e nas modalidades terapêuticas têm aumentado a sobrevivência das pacientes, portadoras de neoplasias malignas. Conforme aumenta a expectativa de vida destas pacientes, outros tumores primários ocorrem com maior frequência⁴. Têm sido relatadas as associações de múltiplos tumores primários, como de mama e ovário, mama e endométrio, ovário e cólon, e endométrio e cólon, sendo a associação mama-ovário a mais freqüente¹⁰. Os cânceres de mama e ovário têm fatores de risco comuns, como nuliparidade, infertilidade, sensibilidade hormonal e idade acima de 30 anos à primeira gestação. Além disso, vários fatores genéticos e exógenos estão relacionados com estas neoplasias^{8,12}. Mutações no gene BRCA1 e BRCA2, que são supressores de tumor, aumentam o risco para neoplasia de mama e ovário^{3,7}, embora não existam muitas informações sobre a freqüência de mutações em mulheres que desenvolvem ambas as neoplasias¹³. Alguns estudos sugerem risco aumentado do segundo tumor primário de ovário, quando o tumor de mama é diagnosticado antes dos 45 ou 50 anos, principalmente se há mutação no BRCA1 localizado no cromossoma 17^{3,8,13}. Nos cinco casos aqui descritos, a neoplasia da mama foi diagnosticada em idade variável: duas mulheres tinham menos que 50 anos e uma apresentava 51 anos. Em relação ao diagnóstico, observou-se que, quando os tumores são metacrônicos, o diagnóstico da segunda neoplasia, geralmente, é feito a partir de sintomas e sinais apresentados pela paciente, e muitas vezes ela não é detectada em exames de seguimento da primeira neoplasia^{4,9}. Nos três casos de tumores metacrônicos apresentados, todas as mulheres faziam acompanhamento no Serviço e a segunda neoplasia foi diagnosticada em estádios avançados. Isto reforça a necessidade de exames clínicos e instrumental periódicos para pacientes tratadas de câncer de mama e genital, objetivando-se o diagnóstico da segunda neoplasia em estágio mais inicial^{5,9,12}.

Para as pacientes com neoplasia de mama que apresentam uma neoplasia anexial, deve-se considerar a metástase para os ovários como o principal diagnóstico diferencial^{1,5}. O prognóstico da paciente é diferente, caso a neoplasia de ovário seja um outro tumor primário ou uma metástase do câncer da mama, justificando a avaliação inicial com laparotomia diagnóstica. Somente o diagnóstico histopatológico pode diferenciar metástase de um segundo tumor primário⁶. Sendo tumor primário

de ovário, o prognóstico dependerá do estágio da doença e o tratamento deverá incluir uma laparotomia para estadiamento e citorredução, e a quimioterapia, se indicada, deverá ser independente daquele realizado para o tumor de mama⁸. Nos casos em que a neoplasia ovariana corresponde a uma metástase ovariana de um carcinoma de mama, o tratamento será exclusivamente sistêmico, para a neoplasia avançada da mama⁵. Ainda não está definida a relação entre o tumor de mama e o tipo histológico da neoplasia ovariana, embora alguns autores tenham demonstrado uma maior frequência do tipo endometrióide^{11,12}. É importante ressaltar, que para ser consideradas neoplasias distintas e não metastáticas, o padrão histopatológico de cada tumor deve ser distinto. Nos casos aqui apresentados, tanto nos tumores metacrônicos - casos 1, 2 e 3, quanto nos tumores sincrônicos - casos 4 e 5, o diagnóstico histológico da neoplasia da mama foi sempre diferente da neoplasia do ovário. No caso 5, apesar de o tumor de ovário ser uma neoplasia indiferenciada, o seu comportamento biológico indicava um tumor primário do ovário por ser um tumor grande, unilateral e com invasão linfonodal para-aórtica.

O comportamento dos tumores de mama e do ovário são semelhantes nas pacientes com ou sem a segunda neoplasia primária. A quimioterapia adjuvante, ou neoadjuvante, deve ser utilizada, contemplando ambos os tumores, quando sincrônicos, como no caso 5, em que se utilizou a carboplatina e a ciclofosfamida, para a neoplasia do ovário associando-se uma antraciclina, a adriamicina, para a neoplasia da mama. Nos casos 1, 2 e 3, em que as pacientes apresentaram os tumores em épocas diferentes, elas foram submetidas a esquemas de quimioterapia diferentes e apropriada para cada neoplasia, no momento de seu diagnóstico. A progressão também acompanha o comportamento biológico de cada tumor: as metástases ósseas com ou sem metástase pulmonar, verificadas nos casos 1 e 2, foram atribuídas ao câncer da mama. Entretanto, a metástase pélvica observada no caso 1 foi considerada metástase do câncer do ovário. Em ambas as situações, por conta do comportamento biológico de cada tumor, isoladamente. Antes da introdução de novos esquemas quimioterápicos, as recidivas e mortes eram freqüentemente decorrentes da neoplasia do ovário². Atualmente, com a utilização dos derivados da platina, a sobrevida das mulheres com câncer de ovário avançado é maior. Assim, no seguimento das mulheres que apresentam tumores primários de mama e associado a tumores primários do ovário, deve-se estar atento às manifestações de progressão tumoral próprias de cada um desses tumores.

CONCLUSÃO

A associação de múltiplos tumores primários de mama e ovário é uma das mais freqüentes na mulher, podendo ocorrer de forma simultânea ou posterior ao tratamento da primeira neoplasia. Na presente série, cinco entre 287 mulheres com câncer primário de ovário apresentavam também um câncer da mama, sincrônico ou metacrônico ao primeiro. O diagnóstico diferencial entre metástases ou segundo tumor primário é principalmente histopatológico, e o tratamento recomendado deve ser específico para cada neoplasia. Entre os casos aqui apresentados, o diagnóstico da segunda neoplasia foi realizado com a doença em estágio avançado. Assim, concluímos que o médico deve estar atento e investigar toda a massa anexial suspeita em pacientes com neoplasia de mama e investigar nódulos na mama em pacientes com tumores prévios de ovário, pois as medidas terapêuticas e o prognóstico são distintos, para cada um desses tumores.

AGRADECIMENTO

Nossos agradecimentos à Dra. Maria Cecília Ferro (PUC-SP), pela colaboração.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. CURTIN, J.P., BARAKAT, R.R., HOSKINS, W.J. Ovarian disease in women with breast cancer. *Obstet Gynecol*, New York, v.84, n.3, p. 449-452, 1994.
2. DOBERNECK, R.C., GARCIA, J.E. Primary breast cancer in patients with previous endometrial or ovarian cancer. *J Surg Oncol*, New York, v.37, n.2, p. 100-103, 1988.
3. EASTON, D.F., FORD, D., BISHOP, D.T. Breast cancer linkage consortium. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Am J Hum Genet*, Chicago, v.56, n.1, p.265-271, 1995.
4. FISHMAN, A. *et al.* A second primary malignancy in a cohort of patients with epithelial ovarian cancer: characteristics of diagnosis. *Eur J Gynaecol Oncol*, Padua, v.19, n.3, p.280-283, 1998.
5. LETHAI, N. *et al.* Cancer of the ovary after cancer of the breast: 45cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod*, Paris, v.20, n.8, p.1043-1048, 1991.

6. LIVSHITS, M.A., DYMARSKII, L.L.U. Differential diagnosis of primary and metastatic ovarian tumors in patients treated for breast cancer. *Vopr Onkol*, Leningrad, v.31, n.3, p. 63-68, 1985.
 7. NEWHAUSEN, S. *et al.* Recurrent BRCA 2 mutation in Ashkenazi Jewish women affected by breast cancer. *NatGenet*, New York, v.13, n.1, p.126-128, 1996.
 8. PRIOR, P., WATERHOUSE, J.Á. Multiple primary cancers of the breast and ovary. *Br J Cancer*, London, v.44, n.5, p.628-636, 1981.
 9. ROBINSON, E. *et al.* Clinical characteristics of patients with a second primary tumor in the endometrium or ovary. *Eur J Gynaecol Oncol*, Padua, v.16, n.3, p.195-198, 1995.
 10. SCHILDKRAUT, J.M., THOMPSON, W.D. Relationship of epithelial ovarian cancer to other malignancies within families. *Genet Epidemiol*, New York, v.5, n.5, p.355-367, 1988.
 11. SCHILDKRAUT, J.M., RISCH, N., THOMPSON, W.D. Evaluating genetic association among ovarian, breast, and endometrial cancer: evidence for a breast/ovarian cancer relationship. *Am J Hum Genet*, Chicago, v.45, n.4, p.521-529, 1989.
 12. SHAH, S. *et al.* Assessment of relative risk of second primary tumors after ovarian cancer and of the usefulness of double primary cases as a source of material for genetic studies with a cancer registry. *Cancer*, Philadelphia, v.72, n.3, p. 819-827, 1993.
 13. SURIS-SWARTZ, P.J. *et al.* Age at diagnosis and multiple primary cancers of the breast and ovary. *Breast Cancer Res Treat*, The Hague, v.41, n.1, p.21-29, 1996.
- Recebido para publicação em 17 de agosto de 1999 e aceito em 13 de março de 2000.**