

METÁSTASE OCULAR DE CARCINOMA DE MAMA: RELATO DE CINCO CASOS*

Ocular Metastasis of Breast Cancer: Five Cases Report

Firmino de Azevedo Gomes Filho¹, Magda Conceição
Barbosa Gomes², Rodrigo Gonçalves Botelho³, Mônica Maria
de Azevedo Ribeiro⁴ e Paulo Gustavo Sampaio Lacativa⁵

RESUMO

Os autores documentam cinco casos de pacientes femininas portadoras de câncer de mama com disseminação ocular. Na série, quatro pacientes já apresentavam doença sistêmica no momento da comprovação de metástase ocular, enquanto uma apresentou lesão orbitária como manifestação inicial de tumor mamário não identificado previamente.

A idade na época do diagnóstico de carcinoma de mama variou de 36 a 48 anos. O intervalo entre o diagnóstico de câncer de mama e o surgimento dos sinais e sintomas oculares variou de zero a 128 meses, com média de 60 meses. O intervalo entre o diagnóstico e a recidiva da doença variou de 13 a 132 meses e entre esta e o óbito variou de 4 a 50 meses.

Neste estudo duas pacientes receberam quimioterapia; e as demais, a associação de quimioterapia e radioterapia. É importante assinalar que duas mulheres desenvolveram metástases oculares em vigência de quimioterapia.

Embora a sensibilidade da metástase à radioterapia esteja bem documentada em vários estudos, há poucas publicações que comprovam a eficácia da quimioterapia.

Palavras-chave: neoplasias mamárias; coróide; órbita; metástase neoplásica; descolamento retiniano.

ABSTRACT

The authors report five cases of women with breast cancer with ocular dissemination. Four patients presented systemic disease at the time of diagnosis of ocular metastasis, while one presented it as the first sign of breast cancer, not previously diagnosed.

The age of the patients ranged between 36 and 48 years when diagnosis was made. The time period between diagnosis of breast cancer and metastatic disease was from 13 to 132 months. After diagnosis of ocular disease, the survival ranged from 4 to 50 months. The time period between diagnosis of breast cancer and the onset of ocular signs and symptoms ranged from 0 to 128 months, with an average time period of 60 months.

Two patients received chemotherapy, while the others received both radiotherapy and chemotherapy. It is important to point out that two patients developed ocular metastasis while being treated with chemotherapy.

Although the sensitivity of metastasis to radiotherapy has been well documented in different studies, the effectiveness of chemotherapy has not been well documented in previous studies.

Key words: breast neoplasms; choroid; orbit; neoplasms metastasis; retinal detachment.

*Trabalho apresentado no XI Congresso Brasileiro de Oncologia Clínica

¹Médico especialista do Instituto Nacional de Câncer; Oncologista clínico. Enviar correspondência para F.A.G.F. Hospital de Oncologia do Instituto Nacional de Câncer; Rua Equador, 831; 20570-120 Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

²Médica residente em clínica médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho.

³Médico residente em oftalmologia no Hospital da Lagoa.

⁴Médica residente do Hospital Servidores do Estado.

⁵Médico residente do Hospital Clementino Fraga Filho.

INTRODUÇÃO

O tumor metastático para o olho e anexos representa de 4% a 12% de todos os tipos de câncer que em geral cursam com doença avançada.¹ A doença metastática para a órbita pode ser a primeira manifestação de tumor primário de mama e, embora rara, tende a ser mais diagnosticada com o aumento da expectativa de vida destas pacientes.

O local mais comum de tumor primário oculto na mulher é a mama e no homem o pulmão.²

O câncer de mama metastático para o olho ocorre em cerca de 30% das pacientes com doença sistêmica, sendo considerada a mais comum malignidade ocular da úvea com incidência de 47%.¹

Metástases na coróide têm sido observadas em aproximadamente 8% das pacientes com câncer avançado de mama, na maioria dos casos a apresentação é unifocal, e há relatos de até 13 focos por olho, em geral como massa sub-retiniana cremosa, amarelada, causando o descolamento secundário da retina. Mewis e Young,² em uma análise de 67 pacientes, relataram a incidência de 9,2% de metástases na coróide em indivíduos assintomáticos com câncer de mama estágio IV. A disseminação da neoplasia para globo ocular é considerada item de mau prognóstico, pois frequentemente está associada à metástase para sistema nervoso central.⁴ O período entre o diagnóstico e a metástase varia de dois a cinco anos podendo ocorrer em intervalos maiores, de dez a vinte anos.⁵

Muitas vezes, em razão da capacidade funcional da paciente estar bastante comprometida pela doença sistêmica, certas queixas visuais não são valorizadas ou consideradas, e por vezes são atribuídas à ação medicamentosa, retardando o diagnóstico. Raramente as pacientes com câncer de mama são avaliadas quanto à doença ocular metastática assintomática; acredita-se que a verdadeira incidência seja bem superior a 8%, haja visto relatos de autópsia que mostram algo em torno de 37%, podendo estar associada a metástases cerebrais.

RELATO DOS CASOS

CASO 1

Paciente de 36 anos com nódulo na mama

esquerda, no quadrante superior esquerdo, submetida a mastectomia de Patey (axila negativa), apresentou metástase pulmonar três anos após a cirurgia, com progressão da doença para o esqueleto e o fígado. Submeteu-se à quimioterapia e hormonoterapia paliativas, com disseminação linfática. Em vigência da quimioterapia, houve perda progressiva da visão à direita.

Diagnosticaram-se, por meio de ultrasonografia e retinografia, múltiplas metástases para a coróide e descolamento exsudativo da retina 84 meses após o diagnóstico.

CASO 2

Paciente de 42 anos com nódulo na mama, no quadrante inferior direito. Indicou-se quadrantectomia seguida de radioterapia. O exame histopatológico revelou carcinoma ductal infiltrante (axila negativa).

Cinco anos depois do diagnóstico, a paciente apresentou recidiva e foi submetida a mastectomia direita e quimioterapia complementar. Decorridos sete anos, procedeu-se a estereotaxia da mama esquerda, segmentectomia e radioterapia. Diagnosticou-se carcinoma ductal infiltrante (axila negativa) receptor para estrogênio negativo.

A paciente recusou quimioterapia e apresentou nova recidiva na mama em dois anos. Detectou-se metástase hepática, com evolução da doença para a pleura e o pericárdio após tratamento, passando a referir também luminosidade no olho esquerdo e tonteira. Exame retinográfico comprovou lesão metastática para a coróide. A radioterapia ocular proposta foi interrompida em razão da precária capacidade funcional da paciente.

CASO 3

Paciente de 38 anos submetida a mastectomia radical esquerda por carcinoma ductal infiltrante multicêntrico (um linfonodo positivo, receptor estrógeno negativo). Dois anos após a cirurgia, apresentou quadro de metástase pulmonar e submeteu-se a quimioterapia. Evoluiu com perda da visão comprovada pelo descolamento da retina e metástases para coróide, cérebro, ossos e fígado.

Após a realização de ultrasonografia e tomografia computadorizada cerebral foi tratada pela radioterapia recebendo 4.500 cGy com campo direto visando às lesões da coróide e 5.000 cGy na cavidade craniana.

CASO 4

Paciente de 48 anos na pré-menopausa, apresentou queixas de cefaléia e diplopia em março de 1995. Na ocasião, após uma visita ao oftalmologista, obteve o diagnóstico de edema de papila e acometimento do músculo reto lateral. A ultra-sonografia oftálmica complementar comprovou a presença de lesão de aspecto difuso no espaço retrobulbar, envolvendo a porção posterior do músculo reto lateral, que se mostrava com aspecto espessado e menos refletivo. O nervo óptico encontrava-se espessado, com cerca de 6,5mm, devido à presença de fluido subaracnóideo, por processo obstructivo. O estudo tomográfico computadorizado da órbita demonstrou lesão intra-orbitária que englobava parcialmente o nervo óptico, o qual se encontrava deslocado lateralmente e infiltrava o músculo reto lateral, sem plano de clivagem (Figuras 1 e 2).

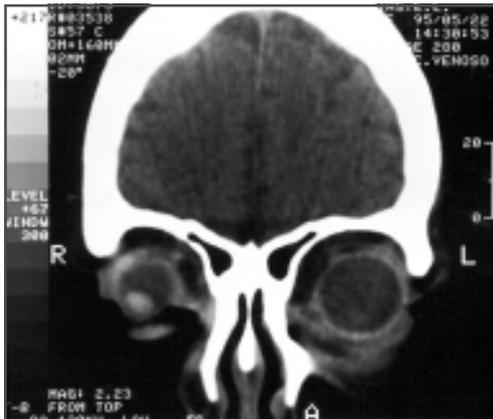


Figura 1 - Envolvimento do nervo óptico por metástase intra-orbitária

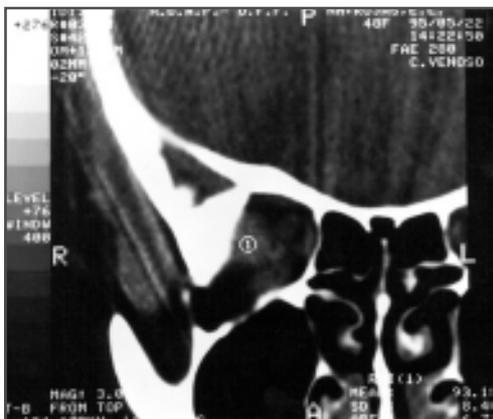


Figura 2 - Deslocamento lateral do nervo óptico e infiltração do músculo reto lateral direito

Após avaliação clínica, diagnosticou-se um nódulo na mama esquerda com cerca de cinco

centímetros de diâmetro, que já era do conhecimento da paciente há quatro meses após auto-exame. A mamografia mostrou parênquima mamário com aspecto fibroglandular desorganizado, na região central da mama esquerda, onde se observava retração mamilar e espessamento da pele (Figuras 3 e 4). A biópsia incisional e exame histopatológico mostrou tratar-se de carcinoma ductal infiltrante grau I, com microcalcificações.

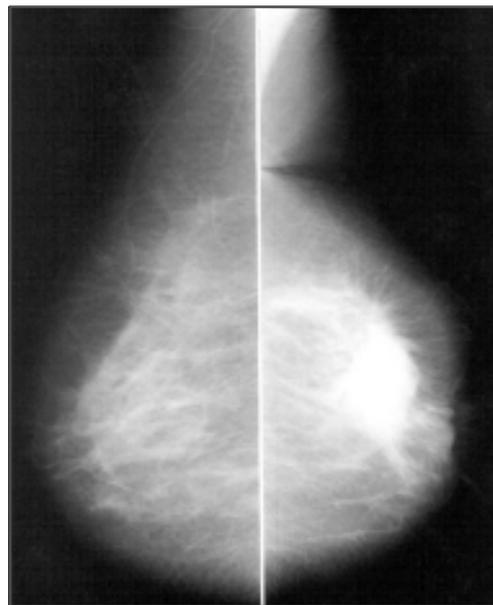
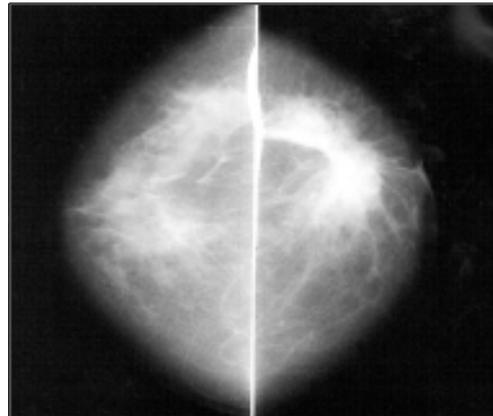


Figura 3 e 4 - Área densa de contornos irregulares com cerca de 5,0 cm no quadrante supero externo da mama esquerda, com retração do mamilo e espessamento cutâneo

Com estágio IV (T4 b N1 M ocular), indicou-se quimioterapia sistêmica em março de 1995, e logo após o primeiro ciclo a paciente referiu melhora parcial da visão. Nova tomografia, em maio de 1995, confirmou o aumento volumétrico do músculo reto lateral direito, notadamente a porção posterior, e espessamento da bainha do nervo óptico homolateral. Ao tratamento inicial associamos

radioterapia para região retro-orbitária direita tendo recebido 5.000 cGy entre junho e julho de 1995.

Após o quinto ciclo, o exame físico evidenciou regressão completa do tumor mamário com normalização do parênquima e do complexo areolomamilar (Figura 5).

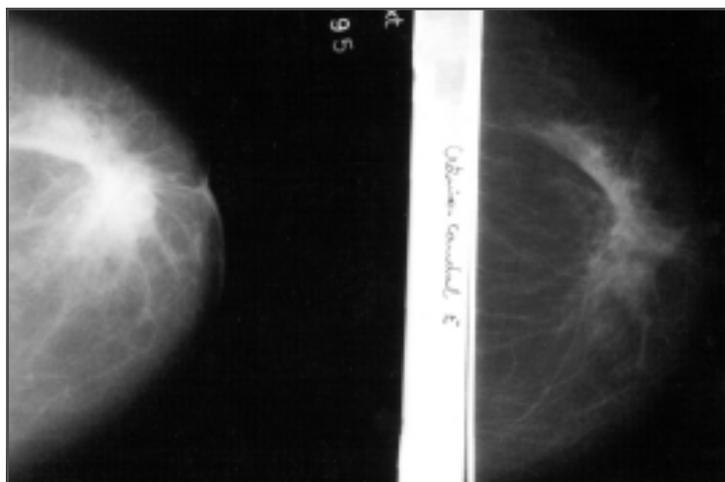


Figura 5 - Aspecto comparativo da mamografia craniocaudal de 14 de março de 1995 e após o quinto ciclo de quimioterapia

Em outubro de 1995, a paciente completou o tratamento com remissão completa e novos exames de imagem (tomografia computadorizada) mostravam globos oculares simétricos, leve espessamento do músculo reto lateral e do nervo óptico direito e crânio sem anormalidades (Figura 6).

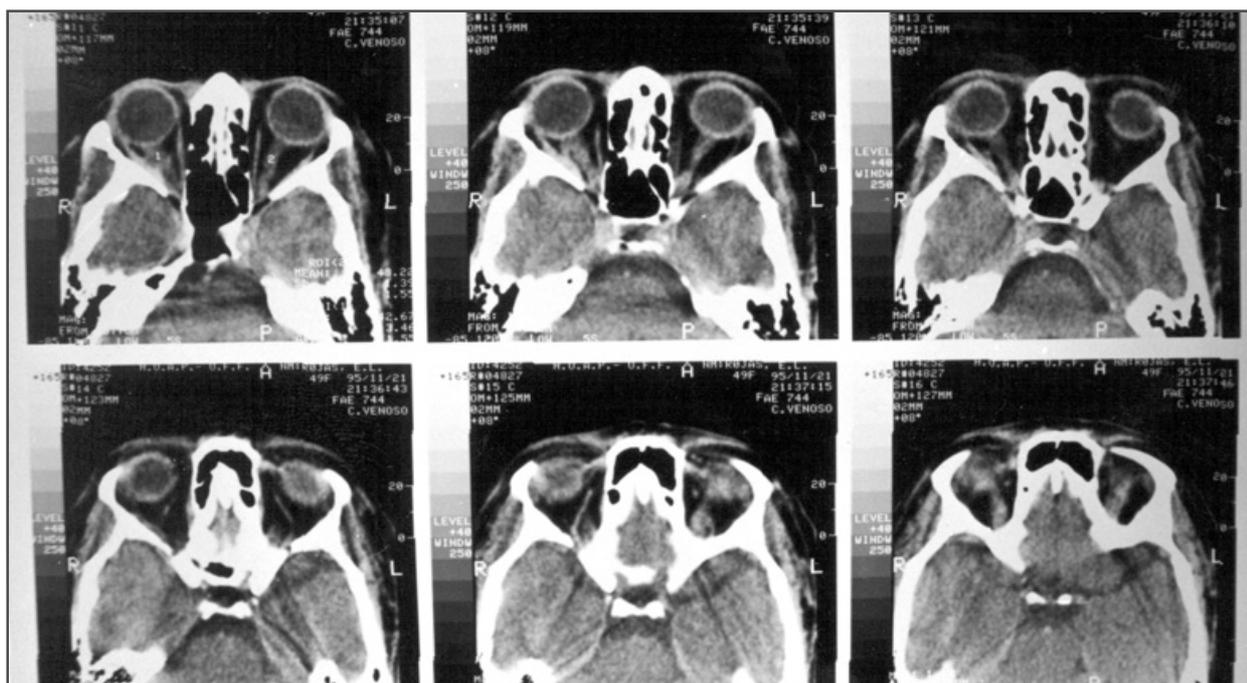


Figura 6 - Tomografia computadorizada de controle seis meses após o diagnóstico e tratamento com quimio e radioterapia. Simetria dos globos oculares, leve espessamento do músculo reto lateral e do nervo óptico direito

Em março de 1998, avaliação clínica, laboratorial e por imagem (mamografia) (Figuras 7 e 8) mostravam paciente com ótimo estado geral sem nenhuma evidência de doença em evolução.

CASO 5

Paciente de 48 anos com neoplasia mamária (carcinoma ductal infiltrante) disseminada para ossos e fígado na apresentação. Iniciou quimioterapia, e em vigência do tratamento houve alteração visual com redução da acuidade. Ultra-sonografia confirmou doença ocular, sendo indicada radioterapia. Foi a óbito em seis meses com doença em progressão.

RESULTADOS

Na época do diagnóstico de câncer de mama, as cinco pacientes estavam na pré-menopausa (Tabela 1). A evolução da doença ocular metastática, durante a quimioterapia, foi observada nas pacientes 2 e 5, 128 meses e 07 meses após o início do tratamento, respectivamente. A paciente 2 apresentou tumor mamário bilateral assíncrono e progressão de doença sistêmica representada por metástase hepática, pleural e pericárdica.

A apresentação da metástase ocular na

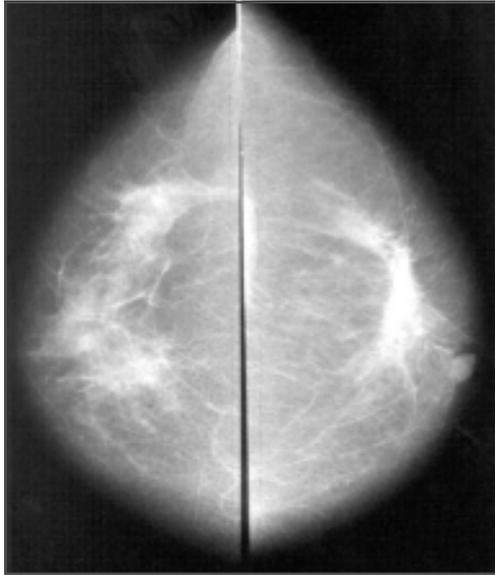


Figura 7 - Mamografia craniocaudal em 23 de março de 1998

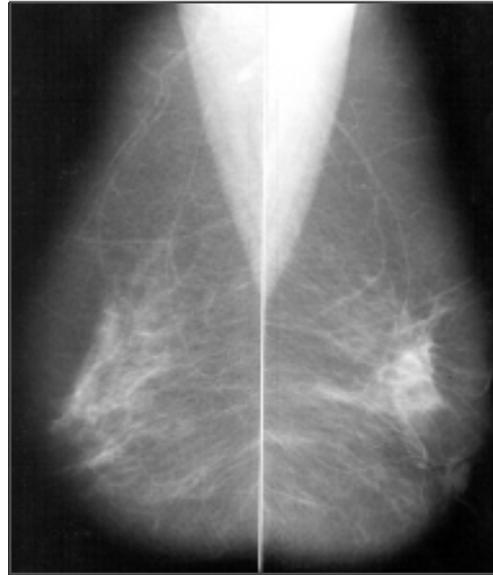


Figura 8 - Mamografia mediolateral em 23 de março de 1998

paciente 4 antecedeu o diagnóstico de câncer, enquanto as demais tinham previamente metástases em dois ou mais locais, a saber: pulmão, fígado, cérebro e ossos. Não se observou relação da localização preferencial das lesões metastáticas antes da comprovação da lesão ocular.

Os sintomas iniciais foram diminuição progressiva da visão, ftopias, escotomas, descolamento da retina com visão borrada e diplopia com paralisia do músculo reto lateral do olho. O diagnóstico foi complementado por fluoresceinografia, ultra-sonografia e

tomografia computadorizada da órbita.

A sobrevida das pacientes 1, 2 e 5 após o diagnóstico do câncer primário foi, respectivamente, de 85, 132 e 13 meses, e apenas uma delas (paciente 2), em razão da progressão sistêmica da doença, recebeu radioterapia paliativa, assim mesmo de modo irregular devido à sua capacidade funcional (PS = 3).

A ausência de resposta ao tratamento da neoplasia mamária, quer cirúrgica, quer quimioterápica, foi evidente em quatro das pacientes, e apenas uma após a quimioterapia, alcançou recuperação total da visão e controle

Tabela 1 - Quadro clínico evolutivo das pacientes com neoplasia mamária metastática

Paciente	Idade (anos) na época do diagnóstico do tumor primário	Intervalo (meses) entre o diagnóstico e a recidiva de doença ocular	Intervalo (meses) entre o diagnóstico e a recidiva de doença sistêmica (sítios das lesões)	Tratamento	Período (meses) de sobrevida desde o diagnóstico de doença ocular	Período (meses) de sobrevida desde o diagnóstico de doença sistêmica	Último registro (data)
1. M.P.O.C.	36	84	66 (pulmão, fígado, osso)	Quimioterapia	25	85	Óbito (6-93)
2. R.H.F.	42	128	106 (pleura, pericárdio, fígado)	Radioterapia e quimioterapia	4	132	Óbito (7-96)
3. S.F.M.S.	38	82	13 (pulmão, fígado, osso, cérebro)	Radioterapia e quimioterapia	6	104	Sobrevida (1-99)
4. C.E.L.R.	48	—	4 (região retrorbitária)	Quimioterapia e radioterapia	50	50	Sobrevida (1-99)
5. R.M.A.F.	48	7	7 (osso, fígado)	Quimioterapia	6	13	Óbito (1-98)

do tumor primário e da doença sistêmica, com sobrevida atual livre de doença superior a cinquenta meses. Portanto, a terapêutica adequada, aliada à participação multidisciplinar, favoreceu o aumento da sobrevida.

DISCUSSÃO

Em 230 autópsias consecutivas de pacientes com câncer de etiologia diversa, Bloch e Gartner⁶ encontraram a incidência de 12% de envolvimento no globo ocular e anexos.

A apresentação clínica de metástase ocular, excluídas doenças linfoproliferativas como linfoma, leucemia e mieloma, está relacionada com carcinoma, sarcoma, melanoma, tumor carcinóide e tumor primário desconhecido. Entre os tumores sólidos que evoluem com metástases para o olho predominam os carcinomas.⁵ Nas pacientes com diagnóstico inicial de câncer de localização primária desconhecida, após a investigação do tumor primitivo, 7% têm diagnóstico correlacionado com o câncer de mama e 35% com o tumor de pulmão, porém mais de 50% das pacientes permanecem com o diagnóstico de tumor primário desconhecido.¹

O carcinoma de mama é o tumor de maior incidência na mulher; destacando-se como principal causa de metástase ocular. Em homens a incidência é rara. Em trabalho de revisão Schlaen e Naves⁷ descrevem 14 casos de câncer de mama masculina com metástase ocular.

A disseminação hematogênica do tumor, comprovada em vários trabalhos antes do diagnóstico das lesões oculares ou da infiltração orbitária, mostra relação entre estágio avançado e a apresentação da metástase ocular. O carcinoma de mama não apresenta um local preferencial de metástase ocular ou retrocular. Metástase para o nervo óptico tem sido comprovada por meio de abordagem transcranial, e a comprovação diagnóstica raramente é relatada.^{8,9} A presença de massa conjuntival em pacientes com câncer está associada a metástase sistêmica.¹⁰

Morujo et al¹¹ avaliaram 200 pacientes mastectomizadas, 100 em estádios I, II e III e as demais em estágio IV. O exame oftalmológico foi realizado em todas as pacientes. Naquelas com suspeita de metástase,

realizaram-se exames complementares como angiografia fluoresceínica e retinografia de controle. Na primeira série de cem pacientes houve comprovação de uma paciente com lesão ocular (1%). Na segunda série, a ocorrência foi 10 vezes maior, e 81% das lesões eram bilaterais, a maioria multifocais e todas na coróide (100%). Oréfica et al¹² Descrevem a evolução clínica de três pacientes com metástases intra-oculares tendo diagnóstico de câncer de mama nove meses, dois e cinco anos após a comprovação primária do tumor. Mewis e Young³, em uma análise de 257 pacientes com câncer de mama metastático, comprovaram que 98 eram assintomáticas e que nenhuma paciente em estágio I, II e III tinha metástase na coróide. A conclusão é que as pacientes com carcinoma de mama disseminado, estágio IV, têm indicação de avaliação oftalmológica e que a precocidade do diagnóstico proporciona melhor qualidade de vida. Neste aspecto destacamos também a importância da situação hormonal anterior ao tratamento, além de outros fatores prognósticos e preditivos já bem estabelecidos.

Em geral, o câncer de mama disseminado tem maior probabilidade de metástase para coróide, mesmo em pacientes assintomáticas. A metástase para coróide com frequência acompanha a disseminação pulmonar e pode ocorrer antes ou durante a disseminação para o sistema nervoso central.

Em paciente com suspeita de metástase uveal, sem história clínica de neoplasia, não se detecta a origem primária do tumor em 50% dos casos, e em algumas pacientes a doença está disseminada e a morte ocorre sem que se encontre sua localização primária. Em análise de 300 pacientes, Shields^{1,13} relata história prévia de câncer de mama em 92% dos casos de metástase uveal, 81% das metástases na coróide, 7% na íris, 4% no nervo óptico e 1% no corpo ciliar. Letson et al² relatam 15 casos de pacientes com metástases na coróide, tendo todos diagnóstico primário de câncer de mama e apenas um não apresentava sintoma na época da comprovação da metástase ocular bilateral.

Em geral, as lesões na coróide se apresentam sobrelevadas, nodulares e amareladas; podem ser únicas ou multifocais, hipofluoresceínicas ou hiperfluoresceínicas, e evoluem com descolamento da retina.

Por ocasião do diagnóstico da metástase ocular, 33% das pacientes não apresentam história prévia de câncer.¹ O carcinoma de mama é responsável pela maioria das metástases intra-oculares e orbitárias, e esta incidência é atribuída à maior sobrevida, nos últimos anos, das pacientes com esta neoplasia. Shields et al,¹ em avaliação retrospectiva de vinte anos, evidenciaram que, em 420 pacientes, 88% das metástases uveais correspondem a lesões na coróide, 9% na íris e 2% no corpo ciliar, confirmando a relação primária predominante de 47% com o tumor de mama, 21% de pulmão e 17% com tumor primário de causa desconhecida.

Na literatura a manifestação primária de tumor ocorre freqüentemente na úvea. Metástase uveal também pode ter origem no câncer do pulmão, e se caracteriza por ser mais unifocal e unilateral do que as metástases do carcinoma de mama.

Raramente a lesão ocular metastática por câncer primário mamário causa dor, sendo que este sintoma está mais relacionado com o câncer pulmonar. Na experiência dos autores a diminuição progressiva da acuidade visual foi um sintoma marcante, e a angiografia fluoresceínica revelou focos secundários por rarefação do epitélio pigmentar da retina acometida por doença. A impregnação tardia sub-retiniana pode ocorrer quando há descolamento seroso da retina, como ocorreu nos casos 1, 3 e 4.¹² O crescimento rápido da metástase leva ao descolamento da retina, resultando em perda da visão se a conduta terapêutica não for imediata.

O tratamento consiste de quimioterapia, radioterapia externa e em placa, hormonioterapia, ressecção cirúrgica, combinação dos métodos anteriores ou observação. Quando a quimioterapia não for eficaz, deve-se optar pela radioterapia sendo esta o tratamento preferencial, no caso do tumor primário desconhecido e para alívio dos sintomas com controle local da doença.¹⁴

A indicação de quimioterapia, nos pacientes assintomáticos, foi abordada em alguns trabalhos, enquanto a radioterapia está indicada nas lesões oculares e orbitárias quando há baixa da acuidade visual ou aumento de tamanho do tumor.¹² A quimioterapia parece ser tão eficaz quanto a radioterapia, embora a maioria das pacientes apresente disse-

minação de doença por ocasião do diagnóstico, o que caracteriza pior prognóstico.

A quimioterapia empregada em pacientes com estágio IV, pode mascarar lesões oculares assintomáticas só detectadas em estudo de necropsia. Assim, devemos suspeitar de lesão metastática ocular nos casos de pessoas com história de câncer de mama e queixas recentes de sintomas visuais, entre os quais os mais comuns são diminuição da acuidade visual, exoftalmia, descolamento da retina e presença de massa, ocorrendo quadro de uveíte, glaucoma, dor e hemorragia vítrea.

A sobrevida média destas pacientes é de 18 meses e, no presente estudo, tivemos uma variação de 4 a 50 meses.

Cha et al¹⁵ relataram 13 casos de pacientes portadores de carcinoma de mama com metástase para a úvea, destacando que o prognóstico visual dependeu da localização, do número de focos e do tamanho da lesão ocular e que quase 50% das pacientes foram a óbito em um período de 11 meses após o diagnóstico desta lesão.

O diagnóstico da lesão inicial não é feito com freqüência. Em nossa análise, somente uma paciente foi referida pelo oftalmologista, enquanto em uma outra o descolamento da retina não foi diretamente correlacionado com a doença primária. O caso em destaque neste trabalho valoriza o reconhecimento prévio e a precocidade do diagnóstico - antes mesmo da confirmação histopatológica de câncer de mama, o tratamento adequado, a recuperação total da visão e o controle da doença primária.

Cerca de 82 dos pacientes com câncer de mama disseminado tem doença metastática para coróide e destas apenas 30% tem metástase ocular única.¹⁴

O oftalmologista, desde que familiarizado com os sinais e sintomas, poderá ser o profissional a fazer o diagnóstico e reconhecer o caráter sistêmico da neoplasia. A manifestação ocular pode preceder o diagnóstico da doença primária, porém a maioria ocorre simultaneamente ou no decorrer do tratamento. Devido ao prognóstico reservado, o tratamento da metástase ocular, pela quimio- ou radioterapia, é paliativo e, a maioria das pacientes morre em decorrência da disseminação da doença para pulmão, fígado, cérebro e osso.

O aumento da sobrevida favorece a maior

oportunidade de desenvolver complicações e requer terapêutica mais prolongada; contudo, cerca de 3% a 25% das pacientes com metástases podem alcançar a remissão completa e permanecer livres de doença por mais de cinco anos e, ocasionalmente, 10 anos.¹⁶ A comprovação de metástase ocular é um fator indicativo de mau prognóstico e indica redução considerável no tempo de sobrevida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Shields CL, Shields JA, Gross NE, Schwartz GP, Lally SE. Survey of 520 eyes with uveal metastases. *Ophthalmology* 1997;104:1265-76.
2. Letson AD, Davidorf FH, Bruce RA. Chemotherapy for treatment of choroidal metastasis from breast carcinoma. *Am J Ophthalmol* 1982;93:102-6.
3. Mewis L, Young S. Breast carcinoma metastatic to the choroid. *Ophthalmology* 1982;89:147-51.
4. Brinkley Jr. Response of a choroidal metastasis to multiple-drug chemotherapy. *Cancer* 1980;45:1538-9.
5. Merrill CF, Kaufman DI, Dimitrov NV. Breast cancer metastatic of the eye is a common entity. *Cancer* 1991;66:623-7.
6. Bloch RS, Gartner S. The incidence of ocular metastatic carcinoma. *Arch Ophthalmol* 1971;85:675-85.
7. Schlaen ND, Naves AE. Orbital and choroidal metastases from carcinoma of the male breast. *Arch Ophthalmol* 1986;104:1344-6.
8. Tsutai K, Nitta N, Hayashi S, Nakai, M, Nagareda T, Nawa Y. A case of breast carcinoma metastasis to the optic nerve. *Folia Ophthalmol Jpn* 1997;48:404-8.
9. Newman NJ, Grossnikaus HE, Wojno TH. Breast carcinoma metastatic to the optic nerve. *Arch Ophthalmol* 1996;114:102-3.
10. Kiratli H, Shields CL, Shields JA, Depomer P. Metastatic tumors to the conjunctiva: 10 cases. *Br J Ophthalmol* 1996;80:5-8.
11. Morujo DM, Alvarez LB, Feito G, Ronquillo A. Rastreo oftalmológico en pacientes con carcinoma de mama. *Arch Soc Esp Oftalmol* 1990;59:333-40.
12. Oréfica F, Silva FT, Cardoso RD, Ferreira JLL. Metástase intra-ocular de carcinoma mamário: relato de três casos. *Rev Bras Oftalmol* 1993;52(4):59-67.
13. Shields JA. Metastatic tumors to the uvea. *Int Ophthalmol Clin* 1993;33(3):155-61.
14. Hahm HA, Davidson NE, Giguere JK, Dibernardo C, O'reilly S. Diagnosis in oncology. *J Clin Oncol* 1998;16(96):2280-2.
15. Cha SB, Salvajoi JV, Erwenne CM. Carcinoma metastático da mama para úvea. *Arq Bras Oftalmol* 1997;60(3):232-7.
16. Greenberg PA, Hortobaggy GN, Smith TL, et al. Long-term follow-up of patients with complete remission following combination chemotherapy for metastatic breast cancer. *Cancer J Clin Oncol* 1996;14:2197-205.