

## METÁSTASES GÁSTRICAS DE CÂNCER DE MAMA: QUANDO A GASTRECTOMIA ESTÁ INDICADA?

*Breast cancer metastasis in the stomach: when the gastrectomy is indicated ?*

Marcus Vinicius Rozo **RODRIGUES**, Valdir **TERCIOTI-JUNIOR**, Luiz Roberto **LOPES**,  
João de Souza **COELHO-NETO**, Nelson Adami **ANDREOLLO**

Trabalho realizado na Disciplina de Moléstias do Aparelho Digestivo e Gastrocentro, Departamento de Cirurgia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, Campinas, SP, Brasil

**DESCRIPTORIOS:** Neoplasias da mama. Metástase neoplásica. Estômago. Quimioterapia. Gastrectomia..

### Correspondência:

Nelson Adami Andreollo  
e-mail: nandreollo@hotmail.com

Fonte de financiamento: não há  
Conflito de interesses: não há

Recebido para publicação: 27/10/2015  
Aceito para publicação: 26/01/2016

**HEADINGS** - Breast Neoplasms. Neoplasm Metastasis. Stomach. Drug therapy. Gastrectomy.

**RESUMO - Racional:** A neoplasia de mama é o tumor maligno mais comum na população feminina tendo o trato gastrointestinal, e mais especificamente o estômago, como local incomum para metástases. **Objetivo:** Analisar uma série de casos com esse tumor e propor medidas que possam diagnosticá-lo com maior precocidade. **Métodos:** Foram analisados retrospectivamente 12 pacientes com diagnóstico de neoplasia gástrica secundária a câncer de mama, confirmado por biópsia e imunoistoquímica. Foram analisados idade do diagnóstico, tipo histológico do tumor primário, intervalo de tempo entre o diagnóstico do tumor e a metástase, tratamento e sobrevida. **Resultados:** A idade média foi de 71,3 anos (40-86 anos). Em média, o diagnóstico da metástase gástrica foi de sete anos após o diagnóstico da lesão primária (0-13 anos). Nove casos tiveram metástases em outros órgãos, sendo os ossos os locais mais acometidos. Evidenciou-se positividade de anticorpo CK7 em 90,9% casos, receptor de estrógeno em 91,67%, receptor de progesterona em 66,67% e BRST2 em 41,67%. A ausência de CK20 foi de 88,89%. Oito casos foram tratados com quimioterapia associada ou não ao bloqueio hormonal e em quatro foi indicada ressecção cirúrgica sendo em três gastrectomia total e em um caso gastrectomia subtotal. A sobrevida média foi de 14,58 meses. **Conclusões:** Em doentes com história prévia de câncer de mama apresentando diagnóstico endoscópico de neoplasia gástrica, é necessário considerar a possibilidade de metástase. A confirmação é feita por estudo imunoistoquímico e a gastrectomia deve ser orientada diante da ausência de outros locais de acometimento secundário e controle da lesão primária.

**ABSTRACT – Background:** Breast cancer is the most common malignant neoplasm in the female population. However, stomach is a rare site for metastasis, and can show up many years after initial diagnosis and treatment of the primary tumor. **Aim:** Analyze a case series of this tumor and propose measures that can diagnose it with more precocity. **Methods:** Were analyzed 12 patients with secondary gastric tumors. Immunohistochemistry has demonstrated that primary tumor was breast cancer. We retrieved information of age, histological type, interval between diagnosis of the primary breast cancer and its metastases, immunohistochemistry results, treatment and survival. **Results:** The mean age was 71.3 years (ranging 40-86). Ten cases had already been underwent mastectomy in the moment of the diagnosis of gastric metastasis. Two patients had diagnosis of both primary and secondary tumors concomitantly. At average, diagnosis of gastric metastasis was seven years after diagnosis of primary breast cancer (ranging 0-13). Besides, nine cases had also metastases in other organs, being bones the most affected ones. Immunohistochemistry of the metastases has shown positivity for CK7 antibody in 83.34%, estrogen receptor in 91.67%, progesterone receptor in 66.67% and AE1AE3 antibody in 75%, considering all 12 cases. Moreover, CK20 was absent significantly (66.67%). The positivity of BRST2 marker did not present statistical significance (41.67%). Eight cases were treated with chemotherapy associated or not with hormonal blockade. Surgical treatment of gastric metastasis was performed in four cases: three of them with total gastrectomy and one with distal gastrectomy. Follow-up has shown a mean survival of 14.58 months after diagnosis of metastasis, with only two patients still alive. **Conclusion:** Patients with a history of breast cancer presenting endoscopic diagnosis of gastric cancer it is necessary to consider the possibility of gastric metastasis of breast cancer. The confirmation is by immunohistochemistry and gastrectomy should be oriented in the absence of other secondary involvement and control of the primary lesion.

## INTRODUÇÃO

A neoplasia de mama é o tumor mais comum na população feminina sendo responsável por alta morbimortalidade em todo mundo. A disseminação metastática tem como locais mais comuns: ossos, pulmão, fígado e cérebro. Metástases para o estômago são incomuns, tendo poucos estudos na literatura sobre ela<sup>3,9,11,12,15,17,18,22,25</sup>. A confirmação diagnóstica e tratamento baseiam-se no padrão imunoistoquímico<sup>3,4,8,10,12,15,19,21,25</sup>.

Visto o número reduzido de casos descritos na literatura, este trabalho tem por objetivo expor casuística e contribuir para o maior conhecimento sobre essa apresentação incomum de metástase de mama.

## MÉTODOS

Esta é análise retrospectiva não-randomizada de 12 mulheres diagnosticadas com metástases gástricas de câncer de mama, no período entre 2001 a 2011.

Os prontuários foram revisados e as seguintes características clinicopatológicas estudadas: idade, grau e tipo histológico, tempo de diagnóstico entre os dois tumores, presença de receptores hormonais, a expressão dos marcadores histológicos BRST2, CK7, RE, RP, CK20, HER2, a presença de outros locais metastáticos e achados endoscópicos. Esses dados foram analisados, assim como tratamento e a evolução das doentes. O estadiamento incluiu tomografia computadorizada do tórax e abdome, cintilografia e exames endoscópicos.

As análises anatomopatológicas e imunoistoquímicas das biópsias obtidas por endoscopia e do tumor primário foram feitas por patologista com experiência em neoplasia de mama.

As condutas seguiram os critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil em concomitância com a Organização Mundial da Saúde (OMS).

A sobrevida global foi definida como o tempo a partir da data do diagnóstico da metástase gástrica até a data do óbito por qualquer causa. As doentes sobreviventes foram acompanhadas e analisadas até março de 2015.

Nos dados analisados adotou-se nível de significância estatística de 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

A idade no momento do diagnóstico da metástase para estômago variou de 40 a 86 anos (média 71,3). Dez casos já tinham sido submetidos à mastectomia previamente e em dois o diagnóstico da metástase foi em concomitância ao tumor primário de mama.

O intervalo de tempo entre o diagnóstico da lesão primária e o da secundária variou de 0 a 13 anos (média 6,75).

Dez casos apresentavam acometimento de outros órgãos, sendo os ossos o mais frequente, em nove dos 12 casos (75%). O segundo local foi o acometimento pulmonar em três casos (25%). Outros locais foram cólon ( $n=1$ ); fígado ( $n=1$ ), esôfago ( $n=2$ ); mediastino ( $n=1$ ) e pele ( $n=1$ ).

Os sintomas mais frequentemente observados foram náuseas e vômitos em cinco casos (41,6%), emagrecimento em quatro (33,3%), epigastralgia em três (25%), plenitude pós-prandial precoce (16,6%) e dispepsia em um caso (8,3%).

Na análise do tumor primário, o padrão histológico lobular estava presente em cinco casos (41,6%) e ductal em sete (58,3%). Não se evidenciou maior mortalidade relacionada a algum tipo histológico específico ( $p=0,813$ ).

O receptor de estrógeno foi evidenciado em 11 casos de 12 analisados (91,6%) e o de progesterona em seis de nove casos em que foi analisado (66,6%). A ausência do anticorpo monoclonal CK20 foi de oito em nove casos (88,8%) e a presença do anticorpo CK7 foi de 10 em 11 casos (90,9%). A presença do anticorpo BRST2 foi de apenas cinco dos 12 casos (41,6%). Nenhum dos marcadores evidenciou maior incidência de mortalidade ( $p > 0,05$ ). A pesquisa do HER2 foi realizada em três casos com positividade em dois (66,6%).

Oito casos foram tratados com quimioterapia associada ou não ao bloqueio hormonal e quatro pacientes foram operadas, três com gastrectomia total e uma com gastrectomia subtotal, associadas à linfadenectomia D2 (Figuras 1 e 2).

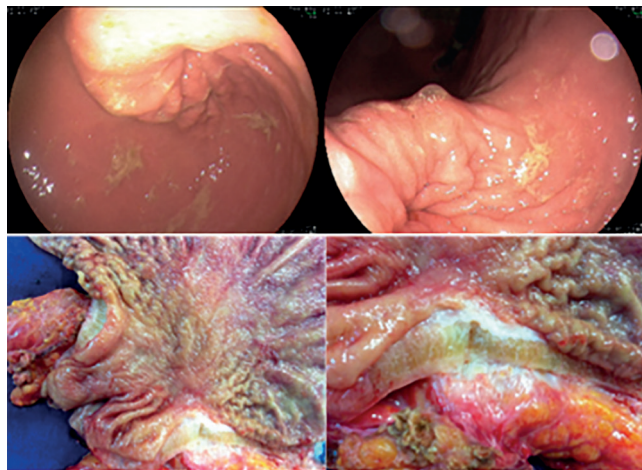


FIGURA 1 - Imagens da endoscopia digestiva alta e peça cirúrgica de gastrectomia evidenciando o aspecto infiltrativo da lesão

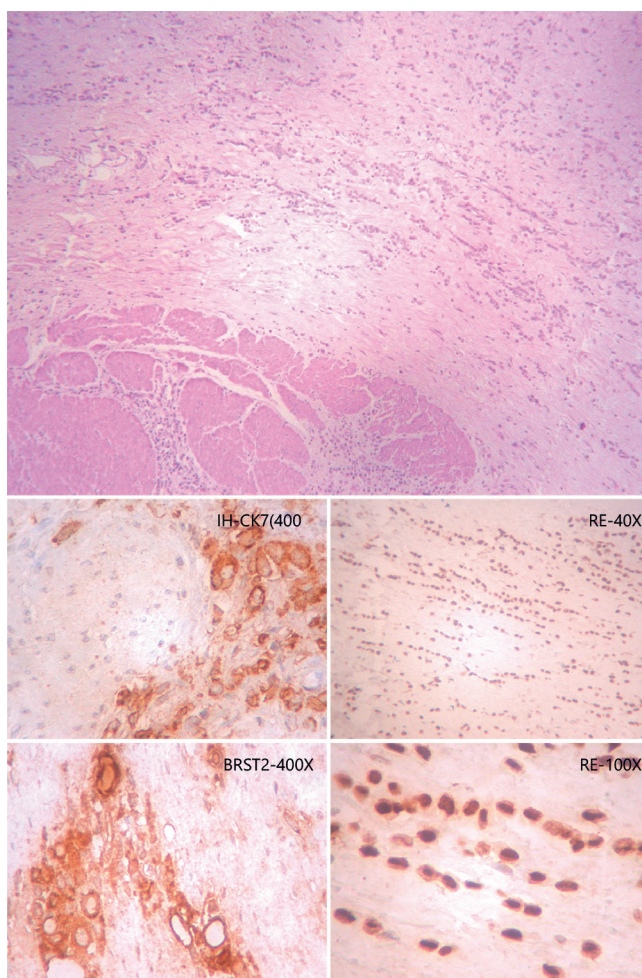


FIGURA 2 - À esquerda, na imagem maior, fotomicrografia com coloração HE (aumento 40x) evidenciando células neoplásicas acima da camada muscular própria. À direita, nas imagens menores, nota-se a positividade dos marcadores imunoistoquímicos específicos para neoplasia de mama

A sobrevida média após o diagnóstico do implante em estômago foi de 14,58 meses. Quando avaliado apenas as pacientes submetidas à cirurgia a sobrevida média elevou-se para 38 meses.

## DISCUSSÃO

A incidência de disseminação da neoplasia de mama para o trato gastrointestinal é rara, não apresentando taxas superiores a 0,3% entre as ressecções gástricas. Todavia, em estudos baseados em necrópsias, observou-se entre 4% e 35% com até 94% de metástase em outro local concomitantemente<sup>1,9,15</sup>.

A média de tempo entre o diagnóstico do tumor primário de mama e a metástase gástrica foi de 4 a 10 anos<sup>5,12</sup>. A idade média do surgimento dos tumores metastáticos de neoplasia mamária é predominantemente no período perimenopausa justificado pela alteração dos níveis séricos nos hormônios sexuais<sup>2,6,7,13,16</sup>.

A forma metastática gástrica mais comum é a linite plástica com infiltração da muscular própria e submucosa, evidenciado em até 73% dos casos<sup>1,4,5,8,10</sup>.

O tipo histológico que mais promove metástase para estômago é o carcinoma lobular invasivo, sendo responsável por até 83% dos casos<sup>11,20,22</sup>. Quando presentes carcinomas mistos ducto-lobulares, nota-se na lesão metastática para o trato gastrointestinal predomínio do componente lobular<sup>3,4</sup>.

Os sintomas mais presentes são: dispepsia, anorexia, epigastralgia, náuseas, vômitos e plenitude pós-prandial precoce<sup>1,9,18,25</sup>. Pela inespecificidade dos sintomas e em pacientes que estão em quimioterapia, radioterapia ou com distúrbios hidroeletrólíticos pode haver retardo no diagnóstico<sup>5</sup>.

Os exames complementares como endoscopia digestiva alta, tomografia computadorizada ou tomografia computadorizada com emissão de pósitrons (PET-CT) devem fazer parte do arsenal para o diagnóstico. Estes possuem especificidade reduzida<sup>9,10,11,12,20,25</sup>.

A análise imunoistoquímica com a pesquisa de receptores para estrógenos (RE) e progesterona (RP) apresenta maior taxa de confirmação<sup>1,19</sup>.

A pesquisa do anticorpo monoclonal GCDPF-15 (gross cystic disease fluid protein-15) ou BRST2 tem evidenciado taxa de sensibilidade entre 55-76% e especificidade de 95-100%<sup>9,12,18</sup>. A positividade do anticorpo monoclonal CK7 é expressa em tumores de padrão glandular e por estar presente em 90% dos casos de carcinoma de mama, é mais sugestiva de metástase, enquanto apenas 50-64% dos adenocarcinomas gástricos expressam essa molécula<sup>11,13,15</sup>. A presença de CK20 favorece o diagnóstico de tumor primário de estômago, cólon e pâncreas<sup>10,13,18,20,24</sup>. Neste estudo verificou-se a confirmação deste mesmo perfil imunoistoquímico com positividade dos RE, RP e CK7, e negatividade do receptor CK20.

A presença do receptor HER2 em neoplasias de mama está em torno de 15-20% dos casos e isolada não tem utilidade diagnóstica por também ser comum em tumores primários do estômago, mas sua positividade infere maior agressividade e pior prognóstico da doença<sup>19,20</sup>.

O tratamento de primeira linha para metástases gástricas de neoplasia de mama é sistêmico com quimioterapia e/ou bloqueio hormonal<sup>8,9,12,17,18,26</sup>. Na ausência de complicações, a sobrevida média após diagnóstico da metástase para estômago foi de sete meses (0- 41 meses)<sup>3,22</sup>.

Apesar de alguns estudos demonstrarem aumento na sobrevida das pacientes submetidas à ressecção de metástase hepática e pulmonar, não há estudos com evidência estatística significativa dos mesmos resultados quando o sítio metastático está no trato digestivo<sup>20</sup>. No entanto, se houver a presença de metástase localizada unicamente no estômago e com doença primária controlada, pode se observar aumento de sobrevida de 9-44 meses quando realizado gastrectomias<sup>10,14,17,18,20</sup>. Nesta série quando analisado apenas a sobrevida das pacientes submetidas à cirurgia foi de 38 meses, superior aos 20 meses quando analisado a sobrevida média total.

Finalmente, o adenocarcinoma gástrico tem incidência elevada na população, sendo mais frequente nos homens<sup>27</sup>.

Entretanto, diante mulher e com antecedente de tratamento e cirurgia prévia para tumor de mama, é importante pesquisar a associação e a ocorrência de metástase gástrica.

## CONCLUSÕES

Pacientes com história prévia de câncer de mama que apresentem diagnóstico endoscópico de neoplasia gástrica deve ser considerada a possibilidade de metástase desse câncer. Após a confirmação diagnóstica da disseminação da neoplasia mamária para o estômago, a opção pelo tratamento cirúrgico da lesão gástrica deve ser orientada diante da ausência de outros locais de acometimento secundário e controle da lesão primária.

## AGRADECIMENTO

Agradecemos a Dra. Rita Barbosa de Carvalho, médica patologista do Departamento de Patologia do Centro de Diagnóstico e Pesquisa em Doenças Gastrointestinais (Gastrocentro) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), que gentilmente nos forneceu as fotomicrografias que ilustram este trabalho.

## REFERÊNCIAS

1. Abid A, Moffa C, Monga DK. Breast cancer metastasis to the GI tract may mimic primary gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(7): 106-7.
2. Abreu Junior GF, Pitta GB, Araújo M, Castro Ade A, de Azevedo Junior WF, Miranda Junior F. Ultrasonographic changes in the axillary vein of patients with lymphedema after mastectomy. *Rev Col Bras Cir*. 2015 Mar-Apr;42(2):81-92. doi: 10.1590/0100-69912015002004.
3. Ambroggi M, Stroppa EM, Mordenti P, Biasini C, Zangrandi A, Michieletti E, Belloni E, Cavanna L. Metastatic breast cancer in the gastrointestinal tract: Report of five cases and review of the literature. *Int J Breast Cancer*. 2012;1: 1-8.
4. Aurello P, D'Angelo F, Consenza G, Petrocca S, Stoppacciaro A, Ramacciato G, Ziparo V. Gastric metastasis 14 years after mastectomy for breast lobular carcinoma: case report and literature review. *Am Surg*. 2006; 72(5):456-60.
5. Ayantunde AA, Agrawal A, Parsons SL, Welch NT. Esophagogastric cancers secondary to a breast primary tumor do not require resection. *World J Surg*. 2007; 31(8): 1597-601.
6. Bravo Neto GP, dos Santos EG, Victor FC, Carvalho CE. Lymph node metastasis in early gastric cancer. *Rev Col Bras Cir*. 2014 Jan-Feb;41(1):11-7.
7. Cambrozzi E, Azeredo AM, Kronhart A, Foltz KM, Zettler CG, Pêgas KL. The presence of metastases in regional lymph nodes is associated with tumor size and depth of invasion in sporadic gastric adenocarcinoma. *Arq Bras Cir Dig*. 2014 Jan-Mar;27(1):18-21.
8. Ciulla A, Castronovo G, Tomasello G, Maiorana AM, Russo L, Daniele E, Genova EDG. Gastric metastases originating from occult breast lobular carcinoma: diagnostic and therapeutic problems. *World J Surg Oncol*. 2008; 6: 78.
9. Eo WK. Breast Cancer Metastasis to the Stomach Resembling Early Gastric Cancer. *Cancer Res Treat*. 2008; 40(4): 207-10.
10. Hara F, Kiyoto S, Takabatake D, Takashima S, Aogi K, Ohsumi S, Teramoto N, Nishimura R, Takashima S. Metastatic breast cancer to the stomach resembling early gastric cancer. *Case Rep Oncol*. 2010; 3(2): 142-7.
11. Iesato A, Oba T, Ono M, Hanamura T, Ito T, Kanai T, Maeno K, Ishizaka K, Kitabatake H, Takeuchi D, Suzuki A, Nakayama J, Ito K. Breast metastases of gastric signet-ring cell carcinoma: a report of two cases and review of the literature. *Onco Targets Ther*. 2014; 8: 91-7.
12. Jones GE, Strauss DC, Forshaw MJ, Deere H, Mahedeva U, Mason RC. Breast cancer metastasis to the stomach may mimic primary gastric cancer: report of two cases and review of literature. *World J Surg Oncol*. 2007; 5: 75.
13. Kayilioglu SI, Akyol C, Esen E, Cansiz-Ersöz C, Kocaay KF, Genç V, Kepenekçi I, Demirel S. Gastric metastasis of ectopic breast cancer mimicking axillary metastasis of primary gastric cancer. *Case Rep Gastrointest Med*. 2014; 1:1-5.
14. Laffitte AM, Polakowski CB, Kato M. Early oral re-feeding on oncology patients submitted to gastrectomy for gastric cancer. *Arq Bras Cir Dig*. 2015 Jul-Sep;28(3):200-3. doi: 10.1590/S0102-67202015000300014.
15. Loubna M, Mohamed el H, Tijani el H, Fouzia G, Hanane HK, Zouhour B, Asmae O. Gastrointestinal metastases of breast cancer: report of 2 cases. *Pan Afr Med J*. 2013; 15:74.

16. Magalhães MA, Barbosa AJ, Figueiredo JA, Alberti LR, Petroianu A. Effects of different periods of gastric ischaemia in the viability of the tissue of body, fundus and antrum region of rabbit stomach. *Arq Bras Cir Dig.* 2015 Jul-Sep;28(3):167-70. doi:10.1590/S0102-67202015nahead00001.
17. McLemore EC, Pockaj BA, Reynolds C, Gray RJ, Hernandez JL, Grant CS, Donohue JH. Breast Cancer: Presentation and intervention in women with gastrointestinal metastasis and carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12 (11): 886-94.
18. Pectasides D, Psyrris A, Pliarchopoulou K, Floros T, Papaxoinis G, Skondra M, Papatsibas G, Macheras A, Athanasas G, Arapantoni-Datioti P, Economopoulos T. Gastric metastases originating from breast cancer: report of 8 cases and review of the literature. *Anticancer Res.* 2009; 29(11): 4759-64.
19. Perez EA, Spano JP. Current and emerging targeted therapies for metastatic breast cancer. *Cancer.* 2012;118(12): 3014-25.
20. Pockaj BA, Wasif N, Dueck AC, Wigle DA, Boughey JC, Degnim AC, Gray RJ, McLaughlin SA, Donald W, Northfelt DW, Sticca RP, Jakub JW, Perez EA. Metastectomy and surgical resection of the primary tumor in patients with stage IV breast cancer: time for a second look? *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(9): 2419-26.
21. Redig AJ, McAllister SS. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis. *J Intern Med.* 2013; 274(2): 113-26.
22. Reiman T, Butts CA. Upper gastrointestinal bleeding as a metastatic manifestation of breast cancer: a case report and review of the literature. *Can J Gastroenterol.* 2001; 15(1): 67-71.
23. Roukos DH. Targeting gastric cancer with trastuzumab: new clinical practice and innovative developments to overcome resistance. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17(1):14-7.
24. Salles MA, Cúrcio VS, Perez AA, Gomes DS, Gobbi H. Contribution of immunohistochemistry to the assessment of prognostic and predictive factors of breast cancer and to the diagnosis of mammary lesions. *J Bras Patol Med Lab.* 2009; 45(3): 213-22.
25. Whitty LA, Crawford DL, Woodland JH, Patel JC, Nattier B, Thomas CR Jr. Metastatic breast cancer presenting as linitis plastica of the stomach. *Gastric Cancer.* 2005; 8(3): 193-7.
26. Zilberstein B, Jacob CE, Barchi LC, Yagi OK, Ribeiro-Jr U, Coimbra BG, Ceconello I. Simplified technique for reconstruction of the digestive tract after total and subtotal gastrectomy for gastric cancer. *Arq Bras Cir Dig.* 2014 Apr-Jun;27(2):133-7.
27. Zilberstein B, Mucerino DR, Yagi OK, Ribeiro-Junior U, Lopasso FP, Bresciani C, Jacob CE, Coimbra BGM, Ceconello I. Results of D2 gastrectomy for gastric cancer: lymph node chain dissection or multiple node resection?. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 2012;25(3), 161-4.