

Linitis plástica como manifestación metastásica del cáncer de mama

J.R. Molés, J. Primo, J. Hinojosa, J. Fernández y A. Lluch^a

^aServicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Valencia. España.
Unidad de Digestivo. Servicio de Medicina Interna. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

RESUMEN

Presentamos el caso de una paciente de 48 años de edad, con una metástasis gástrica de un cáncer lobular de mama intervenido hacía 8 años, tras permanecer libre de enfermedad hasta el momento actual. Los síntomas que presentaba eran totalmente inespecíficos y, las técnicas diagnósticas de imagen realizadas fueron compatibles con el diagnóstico de linitis plástica. Los hallazgos histológicos de la biopsia y el estudio de los receptores hormonales, confirmaron el diagnóstico de metástasis gástrica del cáncer de mama primario tras un estudio comparativo con la pieza quirúrgica inicial. Tras iniciar tratamiento hormonal y citostático la paciente presentó una mejoría parcial de su sintomatología, con una supervivencia que supera los 10 meses. Las metástasis gástricas del carcinoma lobular no son tan infrecuentes como se creía, y su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha dada la inespecificidad de la sintomatología con que suelen presentarse.

PLASTIC LINITIS AS A MANIFESTATION OF METASTASES FROM BREAST CANCER

We present the case of a woman of 48 years old, with a gastric metastases from breast lobular carcinoma that was operated eight years ago, being free of illness until today. The symptoms who presented her were totally inespecific and the diagnostic techniques of image realized were compatible with the diagnostic of plastic linitis. The histological findings of biopsy and hormonal receptors study confirmed the diagnostic of gastric metastases of primary breast carcinoma after a comparative study with the initial surgical piece. After starting hormonal and cistostatic treatment, the patient presented a partial improvement of her symptomatology with a survival that exceeds ten months. The gastric metastases of lobular carcinoma are not so infrequent as it

was believed, and its diagnostic require a high index of suspicion, given the inespecificity of symptomatology that it used to present.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la neoplasia maligna más frecuente y la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en las mujeres de Europa occidental y Norteamérica. Metastatiza con mayor frecuencia en el esqueleto, los pulmones, el hígado y el sistema nervioso central (SNC). Las metástasis en el tracto gastrointestinal son infrecuentes, pero en una exhaustiva revisión se han encontrado más de 1.000 casos¹. Su diagnóstico se ve dificultado por lo inespecífico de su sintomatología, pero deberá tenerse presente en todas las pacientes con antecedente de neoplasia de mama, pues condicionará el tratamiento posterior.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Mujer de 48 años de edad, diagnosticada hace 8 años de una tumoración en el cuadrante supere externo de la mama derecha. El examen físico reveló una lesión palpable y dura en la región retroareolar de la mama derecha de 3,5 cm de diámetro, y la exploración de los territorios ganglionares no reveló adenopatías palpables. La paciente no había experimentado ningún otro síntoma. Tampoco refería historia familiar de cáncer de mama en parientes de primer grado. El patrón mamográfico demostró un área de aspecto estrellado con pequeñas microcalcificaciones en su interior. La ecografía descartó cualquier componente quístico de la lesión, al constituir ésta una masa sólida y heterogénea. En abril de 1993 se le realizó una mastectomía radical modificada tipo Patey. El informe anatomopatológico fue de «carcinoma lobular infiltrante de 2,9 cm de diámetro medianamente diferenciado con metástasis en 2 ganglios linfáticos axilares». La determinación de receptores hormonales por método inmunoenzimático fue débilmente positiva tanto para los receptores de estrógenos como para los de progesterona. Se realizó un estudio inmunohistoquímico de Her2-Neu mediante Herceptest que fue negativo. Este test, que se realiza mediante inmunohistoquímica sobre la pieza quirúrgica (las muestras de tejido se fijan en formalina), utiliza anticuerpos policlonales (DAKO A0485) que miden la expresión o la amplificación del gen *Her2-Neu* mediante un patrón de tinción de membranas de las células tumorales. Su presencia se asocia con una enfermedad progresiva de mal pronóstico y mala respuesta a la quimioterapia. Remitida al servicio de oncología médica se le realizó un estudio de extensión mediante radiografía de tórax, ecografía abdominal y gammagrafía ósea, así como hemograma y estudio de función hepática y renal que no demostró hallazgos patológicos. Se realizaron marcadores tumorales con CEA y CA 15.3, que fueron normales. Se estadificó como pT2, N1 (2+/12), M0.

Correspondencia: Dr. J.R. Molés Marco.
Unidad de Digestivo. Hospital de Sagunto.
Avda. Ramón y Cajal s/n. 46520 Puerto Sagunto. Valencia.

Recibido el 31-1-2002; aceptado para su publicación el 11-6-2002.

Tras la intervención, la paciente recibió tratamiento adyuvante con quimioterapia con un total de 8 ciclos de FAC-M (5-fluoracilo, adriamicina, ciclofosfamida, metotrexato), seguido de tratamiento hormonal con tamoxifeno, 20 mg/día, durante 5 años. Durante todo ese tiempo la paciente siguió controles en el servicio de oncología encontrándose asintomática y libre de enfermedad durante 93 meses.

En enero de 2001 la paciente acudió a nuestra consulta por presentar molestias epigástricas mal definidas, saciedad precoz y plenitud posprandial, de 3-4 meses de evolución, que no habían mejorado con fármacos procinéticos. Había perdido 8 kg de peso. A la exploración física no presentaba ningún hallazgo patológico relevante. Toda la analítica, incluidos los marcadores tumorales, fueron rigurosamente normales. Se le practicó una endoscopia digestiva alta en la que se apreciaba un estómago con luz de calibre disminuido, aperistáltico y que distendía mal con la insuflación. En el cardias y el cuerpo gástrico la mucosa parecía irregular, con aspecto infiltrativo (al biopsiar la consistencia era dura desplazándose en bloque); el antro presentaba peristaltismo con una mucosa de aspecto normal; el píloro, el bulbo y la segunda porción duodenal eran normales. La impresión diagnóstica global fue de una linitis plástica. El estudio radiológico gastroduodenal confirmó los hallazgos endoscópicos, objetivándose un estómago pequeño, rígido y poco distensible. El informe anatomopatológico de las biopsias gástricas fue de mucosa gástrica con estructura glandular conservada, destacando un infiltrado intersticial profundo y con tendencia a confluir formado por elementos epiteliales atípicos de pequeño o mediano tamaño, con citoplasma mal definido. Se realizaron técnicas inmunohistoquímicas de LCA (antígeno leucocitario común) (-), CEA (antígeno carcinoembrionario) (+/-), receptores de estrógenos (++) y receptores de progesterona (+). El estudio inmunohistoquímico de Her2-Neu mediante Herceptest fue negativo. Se estableció el siguiente diagnóstico: infiltración metastásica de carcinoma de mama, posiblemente lobulillar.

Se realizó un estudio de extensión completo con TC toracoabdominal, donde se apreciaba un engrosamiento difuso de las paredes gástricas, superior a 1 cm, con adenopatías en el tronco celiaco y retroperitoneales de 1 y 2 1,5 cm, respectivamente. El hígado estaba libre. Tras realizar un rastreo óseo con ^{99m}Tc-HMDP, coincidiendo con la aparición de un dolor articular en la cadera derecha, se apreció un aumento de captación de características metastásicas en calota (sobre todo de localización occipital y frontotemporal), así como en las sacroilíacas, el fémur derecho y el isquión izquierdo. La serie metastásica ósea no evidenció lesiones líticas ni blásticas en los lugares de acumulación evidenciados en la gammagrafía ósea.

Ante la evidencia de enfermedad metastásica se inicia tratamiento de primera línea con quimioterapia, con docetaxel y vinorelbina, así como telecobaltoterapia sobre la pelvis con una dosis total de 20 Gy. Tras recibir un total de 6 ciclos de tratamiento, la paciente presenta una mejoría de la sintomatología digestiva y ósea. La endoscopia digestiva alta, practicada 6 meses después, no demuestra cambios significativos respecto a la primera exploración, al igual que las biopsias, mientras que la TC describe un menor engrosamiento de la pared gástrica, y una disminución de las adenopatías retroperitoneales en comparación con la TC inicial.

DISCUSIÓN

El carcinoma de mama es la tercera neoplasia más frecuente, tras el carcinoma broncogénico pulmonar y el melanoma, en la producción de metástasis gástricas^{2,3}. La frecuencia de las metástasis gastrointestinales es mayor en las series necrópsicas (entre un 7,4 y un 30%²⁻⁶) que en las series clínicas, pues frecuentemente son asintomáticas, siendo gástricas entre un 3,2 y un 6%^{2,3,5}. Su prevalencia es mucho mayor en pacientes que han recibido quimioterapia comparado con los que no la han recibido, tal vez debido a una mayor supervivencia.

El intervalo medio entre el diagnóstico de la neoplasia de mama y las metástasis gástricas es de 6 años, oscilando entre 2 y 12 años^{2,4,6,7}, habiéndose descrito un caso de metástasis a los 30 años⁸. Por lo general, se encuentran otras metástasis (especialmente óseas) coincidiendo con el hallazgo de las gástricas, aunque estas últimas son las primeras en diagnosticarse en más del 25% de los casos².

Los síntomas, cuando están presentes, son totalmente inespecíficos: anorexia, náuseas, vómitos, saciedad precoz, epigastralgia, hemorragia gastrointestinal, disfagia y pérdida de peso, y frecuentemente suelen atribuirse a otras causas, como la hipercalcemia o la quimioterapia^{2,3,6,7,9}.

Su diagnóstico requiere un alto índice de sospecha. La endoscopia puede poner de manifiesto una mucosa de aspecto normal o, a lo sumo, un engrosamiento de pliegues similar a una gastritis hipertrófica benigna, una gastritis erosiva o un carcinoma gástrico primario del tipo linitis plástica^{2,3,7}. En raras ocasiones se presenta como una lesión localizada en forma de masa polipode o una gran úlcera². Debe prestarse especial atención a la rigidez de la pared gástrica con escasa expansión a la insuflación de la cavidad gástrica⁸. Las biopsias endoscópicas pueden ser negativas hasta en un 30-50% de los casos, probablemente porque la infiltración de células tumorales se localiza en las capas profundas (muscular y submucosa) que no son accesibles a las pinzas de biopsia^{3,10}, pero suelen ser positivas para receptores estrogénicos y de progesterona⁹. En estos casos la macrobiopsia puede tener un especial rendimiento diagnóstico. Tras la biopsia endoscópica es obligatoria la comparación histológica de los especímenes de mama y estómago. Ciertos hallazgos histológicos, como la presencia de células neoplásicas dispuestas en formación lineal simple («fila india»), y células en anillo de sello, son comunes en el cáncer de mama primario y la lesión gástrica metastásica⁶. La presencia de receptores de estrógenos o progesterona en la biopsia gástrica apoya el diagnóstico de un cáncer de origen mamario, aunque también se ha comunicado la presencia de receptores estrogénicos en el 20-28% de los tumores gástricos primarios. Existen otros marcadores inmunohistoquímicos del cáncer de mama que nos pueden ayudar en el diagnóstico cuando son positivos. Entre éstos cabe mencionar la alfa lactalbúmina y el GCDFP (*gross cystic disease fluid protein*)⁷. El patrón radiológico más frecuente es la linitis plástica, con pliegues gástricos aumentados y engrosados, estómago rígido y estenotizado, si bien también se han descrito formas nodulares o una masa polipode^{2,3,11}. Los hallazgos en la TC que sugieren linitis plástica son el engrosamiento difuso de la pared gástrica con un grosor superior a 1 cm, con aparente estenosis de la luz en presencia de un estómago adecuadamente distendido, y sin apreciar cambios en las proyecciones tardías^{5,12}. La ultrasonografía endoscópica también puede ser útil en el diagnóstico, al detectar pequeñas lesiones submucosas, mientras que la mucosa puede presentar un aspecto completamente normal en la endoscopia, habiéndose descrito diversos criterios diagnósticos al respecto¹⁰.

Los dos tipos histológicos más frecuentes del carcinoma de mama son el carcinoma ductal infiltrante (CDI) (70-80% de todas las neoplasias de mama) y el carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) (10%). Diversos autores han observado cómo ambos tipos histológicos presentan un patrón de comportamiento metastásico diferente. El CDI metastatiza con mayor frecuencia en el pulmón y el hígado, mientras que el CLI lo hace con mayor frecuencia en los

huesos y el SNC, además del ovario, el útero, el peritoneo/retroperitoneo y el estómago, predominando en este último caso una afección difusa con un patrón tipo linitis plástica. Por su parte, los pocos casos de afección peritoneal y gástrica en el CDI suelen hacerlo en forma nodular. Esto confirma que las metástasis gástricas en forma de linitis plástica se asocian principalmente, sino de forma exclusiva, con el CLI^{4,7,13-15}, como sucedía en nuestra paciente.

Entre las opciones de tratamiento, la cirugía sólo está indicada en caso de obstrucción, perforación o hemorragia masiva. Otra opción es el tratamiento hormonal con tamoxifeno, ovariectomía o progesterona, como primera línea de tratamiento, y aminoglutetimida, andrógenos o prednisona en una fase posterior de enfermedad metastática. Este tratamiento estará condicionado por la presencia o ausencia de receptores hormonales. El 60% de los tumores con receptores estrogénicos responde al tratamiento, y quizás un 80% de los tumores con receptores para progesterona. Sin embargo, menos del 5-10% de los pacientes con metástasis de tumores, con receptores estrogénicos negativos, pueden ser tratados con éxito mediante manipulación hormonal⁴. Los esquemas de quimioterapia más frecuentemente utilizados son: ciclofosfamida, metrotexato y 5-fluoracilo, o cytoxan, doxubicina y 5-fluoracilo. Con todo, no se consigue la remisión completa, sino una respuesta parcial en el 46% de los pacientes, con una supervivencia media desde el descubrimiento de las metástasis gástricas de 10 meses, y tan sólo un 23% alcanzan una supervivencia de 2 años², aunque se han comunicado supervivencias de hasta 4 años^{9,15}. El carcinoma de tipo lobular, un estado de receptor estrogénico positivo, y las metástasis óseas son factores con un impacto favorable en la evolución clínica. Por el contrario, un alto número de regímenes terapéuticos previos es un factor de mal pronóstico².

Las metástasis gastrointestinales del carcinoma de mama no son tan raras, y ante la presencia de sintomatología gastrointestinal en un paciente con antecedentes de carcinoma lobular de mama (especialmente de tipo infiltrante), debe realizarse una gastroscopia con toma de múltiples biopsias, puesto que una biopsia negativa no descarta el diagnóstico. Aunque el pronóstico es todavía incierto,

aquellos pacientes con receptores hormonales positivos pueden responder a una terapia hormonal o quimioterapia⁹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Amicucci G, Sozio ML, Sozio A, Rizzo EM. Gastric metastases of breast carcinoma. *Am J Gastroent* 1999;94:859.
2. Taal BG, Peterse H, Boot H. Clinical presentation, endoscopic features, and treatment of gastric metastases from breast carcinoma. *Cancer* 2000;89:2214-21.
3. Alba MA, Piedrafita E, Chivite de León A, Allende L, Sáinz S. Metástasis gástrica de carcinoma de mama. *Rev Esp Enferm Dig* 1997;89:647-9.
4. Clavien PA, Laffer U, Torhost J, Harder F. Gastro-intestinal metastases as first clinical manifestation of the dissemination of a breast cancer. *Eur J Surg Oncol* 1990;16:121-6.
5. Caskey C, Scatarige J, Fishman E. Distribution of metastases in breast carcinoma: CT evaluation of the abdomen. *Clin Imaging* 1991;15:166-71.
6. Cormier J, Gaffey T, Welch JM, Welch JS, Edmonson J. Linitis plastica caused by metastatic lobular carcinoma of the breast. *Mayo Clin Proc* 1980;55:747-53.
7. Schwarz RE, Klimstra DS, Turnbull AD. Metastatic breast cancer masquerading as gastrointestinal primary. *Am J Gastroenterol* 1998;93:111-4.
8. Benfiguig A, Anciaux ML, Eugene CI, Benkemoun G, Etienne JC. Métastase gastrique d'un cancer du sein survenant après un Intervalle libre de 30 ans. *Ann Gastroenterol Hepatol* 1992;28:175-7.
9. Ferri L, Onerheim R, Emond C. Linitis plastica as the first indication of metastatic lobular carcinoma of the breast: case report and literature review. *Can J Surg* 1999;42:466-9.
10. Lorimier G, Binelli C, Burtin P, Maillart P, Bertrand G, Verrielle V, et al. Metastatic gastric cancer arising from breast carcinoma: endoscopic ultrasonographic aspects. *Endoscopy* 1998;30:800-4.
11. Rodde A, Stines J, Regent D, Becker S, Conroy T, Weber B, et al. Les pseudo-linites gastriques d'origine mammaire. *J Radiol* 1987;68:269-74.
12. Elliot LA, Hall GD, Perren TJ, Spencer JA. Metastatic breast carcinoma involving the gastric antrum and duodenum: computed tomographic appearances. *Br J Radiol* 1995;68:970-2.
13. Walker Q, Bilous M, Tiver K, Langlands A. Breast cancer metastases masquerading as primary gastric carcinoma. *Aust N Z J Surg* 1986;56:395-8.
14. Piquet F, Tibi C, Allouch J, Elhadad A. Les métastases gastriques du cancer du sein. *Ann Chir* 1986;40:333-5.
15. Harris M, Howell A, Chrissohou M, Swindell R, Hudson M, Sellwood R. A comparison of the metastatic pattern of infiltrating lobular carcinoma and infiltrating ductal carcinoma of the breast. *Br J Cancer* 1984;50:23-30.