

# Uterine metastasis from breast cancer – retrospective analysis of 15 cases

## Carcinoma da mama com metastização uterina – análise retrospectiva de 15 casos

Fedra Rodrigues\*, Emídio Vale-Fernandes\*, Filipa Carneiro\*\*, Carlos Lopes\*\*\*  
Instituto Português Oncologia Francisco Gentil, Porto, Portugal

### Abstract

**Overview and Aims:** Uterine metastasis from breast cancer are uncommon and the best course of treatment has not been established yet. We aim to analyze the prognosis of these patients and to describe the different treatment options.

**Study design:** Retrospective observational study.

**Population:** All women with uterine metastasis from breast cancer at our Institution from 1995–2011.

**Methods:** We assessed the clinical files and the following data was collected: histological type of breast cancer, staging, initial treatment, time until uterine metastasis and mode of presentation. Two groups were analyzed regarding the therapeutic approach and outcome: group A - exclusive uterine metastasis; group B - uterine metastasis concomitant with no gynecological metastasis. A Kaplan-Meier survival analysis was performed.

**Results:** Fifteen cases were identified: 5 women were included in group A and 10 in group B. Risk factors were similar in both groups. Fifty-three patients presented abnormal uterine bleeding and most patients were being treated with hormone therapy. The median survival time was 7 months (95% CI 0, 34.5). In group A, the median survival time was 20 months (95% CI 17.9, 22.1) and only one patient was not submitted to hysterectomy. In group B, the median survival time was 4 months (95% CI 1.1, 6.9). In this group, the initial treatment in 5 patients was hysterectomy [median survival time 7 months 95% CI (0.6, 13.4)] and in 4 only chemotherapy [median survival time 2 months 95% CI (0, 4.0)]. Although the patients who underwent surgery had a greater median survival, the difference was not statistically significant ( $p = 0.159$ ).

**Conclusions:** More studies are needed to determine the best course of treatment in metastatic disease restricted to the uterus. In this study it is not clear if hysterectomy will promote prolonged disease-free survival.

**Keywords:** Breast cancer; Uterine metastasis; Hysterectomy.

### INTRODUÇÃO

É rara a metastização do tracto genital feminino por um tumor primário não ginecológico, e quando ocorre exclusivamente no útero corresponde a menos de 10% dos casos, pois o ovário é o local mais frequentemente afetado, seguido da vagina<sup>1,2</sup>. Os tumores que metastizarão para o útero são, principalmente, oriundos dos órgãos pélvicos adjacentes.

O cancro da mama pode metastizar para vários locais, maioritariamente para o osso, pulmão e fígado, enquanto o útero é envolvido em apenas 2-15% dos casos<sup>3</sup>.

O carcinoma ductal invasor (CDI) é o tipo histológico mais comum de cancro da mama mas é o carcinoma lobular invasivo (CLI) que mais metastiza para o útero, apesar de apresentar uma incidência menor, quando comparado com o CDI<sup>3,4</sup>.

Uma hemorragia uterina anómala (HUA) numa mulher com cancro da mama pode ser o primeiro sinal de metastização uterina, e deve alertar o ginecologista para essa possibilidade, apesar de na maioria dos casos ser devida a um efeito secundário da hormonoterapia instituída<sup>5</sup>.

Na presença de uma metástase uterina, a abordagem

\*Interno de Formação Específica de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital de Braga

\*\*Assistente Hospitalar de Oncologia Médica, Instituto Português Oncologia Francisco Gentil, Porto

\*\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia, Instituto Português Oncologia Francisco Gentil, Porto

terapêutica ideal não está preconizada. O objectivo deste estudo consiste em descrever todos os casos de cancro da mama com metastização uterina na Instituição, analisando tipo de tratamento instituído e o prognóstico.

## MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo observacional de todos os casos de metastização uterina por carcinoma da mama, entre janeiro de 1995 e dezembro de 2011, na nossa instituição. Foram constituídos dois grupos: grupo A – metastização uterina exclusiva e grupo B – metastização uterina concomitante com metástase não ginecológica. Todas as metástases uterinas tiveram confirmação histológica. Através da análise do processo clínico foram caracterizados os factores de risco para cancro da mama, o tipo histológico de cancro da mama, o estadiamento e a abordagem terapêutica aquando do diagnóstico do carcinoma da mama. O sistema de estadiamento adotado para o cancro da mama é o proposto pelo *American Joint Committee on Cancer* (AJCC). Neste sistema define-se o T (tumor), o N (situação ganglionar) e o M (metástases), criando-se os estádios agrupando o TNM. Foi determinado o tempo (meses) até à metastização uterina, modo de apresentação clínica, diagnóstico, tratamento instituído e evolução da doença. Foi realizada a análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier, com intervalo de confiança (IC) de 95%. Para a comparação entre grupos foi usado o teste de *log-rank* (Mantel-Cox), com um nível de significância de 0,05. Foi utilizado o *software* IBM SPSS, versão 19.0.

## RESULTADOS

Foram identificados 15 casos de metastização uterina por carcinoma da mama: grupo A – metastização uterina exclusiva (n=5) e grupo B – metastização uterina concomitante com metástase não ginecológica (n=10).

O carcinoma da mama foi diagnosticado em média aos 49 anos no grupo A e aos 51 anos no grupo B. Os factores de risco para carcinoma da mama são semelhantes entre os grupos, estando a maioria das mulheres na menopausa (Quadro I).

No grupo A, todos os casos apresentavam estádios avançados (III-IV). A abordagem terapêutica no estágio III consistiu em quimioterapia (QT) neoadjuvan-

**QUADRO I. FACTORES DE RISCO PARA CANCRO DA MAMA**

	Idade média (anos)	História familiar (%)	Genes específicos (%)	Idade média Menarca (anos)	Anticoncepcionais orais nos últimos 5 anos (%)	Nulíparas (%)	Idade média 1ª Gravidez termo (anos)	Aleitamento (%)	Menopausa (%)	Terapia hormonal substituição (%)
<b>Grupo A</b> Metástase uterina exclusiva (n=5)	49	40%	0%	13	60%	40%	29	40%	60%	60%
<b>Grupo B</b> Metástase uterina concomitante com metástase não ginecológica (n=10)	51	0%	10%*	14	60%	20%	28	60%	50%	30%

\* BRCA2

te, mastectomia radical modificada, radioterapia (RT), QT adjuvante e hormonoterapia. O único caso (caso 3) em Estádio IV não realizou o tratamento proposto (QT) por não apresentar condições clínicas (Quadro II).

No Quadro III são apresentados alguns factores de prognóstico. No grupo A, o pT foi  $\geq 3$ cm, em todos os casos submetidos a cirurgia e foi o grupo que apresentou maior número de gânglios envolvidos. Em 80% dos casos do grupo B o tipo histológico foi CDI, o que não se verificou no grupo A.

A HUA ocorreu em 53% dos casos. Nos restantes um achado de espessamento endometrial assintomático numa ecografia pélvica de rotina levou à investigação clínica e ao diagnóstico de metastização uterina. A maioria das doentes estava medicada com tamoxifeno.

Em 14 casos, o diagnóstico de metástase uterina de carcinoma da mama foi realizado por biópsia endometrial (BE). A análise histológica evidenciou características de neoplasia maligna compatível com o primário da mama. O estudo imuno-histoquímico (GCDFP-15, CA 15-3 e vimentina) foi efetuado, em caso de dúvida, para confirmação.

No Quadro IV, a abordagem terapêutica aquando do diagnóstico da metástase uterina, sobrevida em meses e estado clínico à data da publicação são descritos.

Foi realizada a análise de sobrevivência pelo método de Kaplan-Meier, com IC de 95%. Para a comparação entre

Caso	TNM	Estádio	QT neoadjuvante	Cirurgia	RT	QT adjuvante	Hormonoterapia	
<b>Grupo A</b> Metástase uterina exclusiva (n=5)	1	T3N3M0	Sim	Mastectomia radical modificada	Sim	Sim	IA "upfront"	
	2	T2N3M0	Sim	Mastectomia radical modificada	Sim	Sim	Tamoxifeno	
	3	T3N2M1	IV	-	-	-	-	
	4	T2N2M0	III	Sim	Mastectomia radical modificada	Sim	Sim	Tamoxifeno
	5	T3N3M0	III	Sim	Mastectomia radical modificada	Sim	Sim	Tamoxifeno + IA "switch"
<b>Grupo B</b> Metastização uterina concomitante com metástase não ginecológica (n=10)	6	T2N0M0	-	Mastectomia total, após pesquisa negativa de gânglio sentinela	Não	Não	Tamoxifeno	
	7	T2N1M0	II	Mastectomia radical modificada	Não	Sim	Tamoxifeno	
	8	T2N0M0	II	Mastectomia total, após pesquisa negativa de gânglio sentinela	Não	Não	Tamoxifeno	
	9	T1N0M0	I	Tumorectomia, após pesquisa negativa de gânglio sentinela	Sim	Não	Tamoxifeno	
	10	T2N0M0	II	Tumorectomia, após pesquisa negativa de gânglio sentinela	Sim	Não	Tamoxifeno	
	11	T2N2M0	III	Sim	Mastectomia radical modificada	Sim	Sim	Tamoxifeno
	12	T2N1M0	II	-	Mastectomia radical modificada	Sim	Sim	-
	13	T2N0M0	II	-	Tumorectomia, após pesquisa negativa de gânglio sentinela	Sim	Sim	Tamoxifeno
	14	T3N3M0	III	Sim	Mastectomia radical modificada	Sim	Sim	Tamoxifeno + IA "switch"
	15	T1N1M0	II	-	Mastectomia radical modificada	Não	Sim	Tamoxifeno

\* T, Tumor primário; N, Gânglios regionais; M, Metástases à distância; QT, Quimioterapia; RT, Radioterapia; IA, Inibidor da aromatase

QUADRO III. FACTORES DE PROGNÓSTICO

	Caso	Tamanho do tumor (cm)	Status ganglionar (nº gânglios)	Grau histológico	Tipo histológico	Receptores de estrogénio e progesterona	Status HER-2
<b>Grupo A</b>							
Metástase uterina exclusiva (n=5)	1	10,5	12	II	CDI+CLI	Positivo	Negativo
	2	4	18	II	CDI+CLI	Positivo	Negativo
	3	–	–	–	–	NR	NR
	4	3	24	II	CLI	Positivo	Negativo
	5	5,5	18	II	CLI	Positivo	Negativo
<b>Grupo B</b>							
Metastização uterina concomitante com metástase não ginecológica (n=10)	6	4,8	–	II	CDI	Positivo	NR
	7	2,5	3	II	CDI	Positivo	NR
	8	4	–	II	CDI	Positivo	NR
	9	2,2	–	I	CLI	Positivo	Negativo
	10	3,5	–	III	CDI	Positivo	NR
	11	2,3	3	III	CDI	Positivo	Positivo
	12	2,8	2	III	CDI	Negativo	Positivo
	13	2,6	–	III	CDI	Negativo	Negativo
	14	7	4	II	CDI+CLI	Positivo	NR
	15	1,9	2	II	CDI	Positivo	NR

\* CDI, Carcinoma ductal invasivo; CLI, Carcinoma Lobular invasivo; NR, não realizado

grupos foi usado o teste de *log-rank* (Mantel-Cox), com um nível de significância de 0,05. O tempo mediano de sobrevivência foi de 7 meses com uma estimativa de IC95% [0; 34,5]. No grupo A, foi realizada histerectomia com anexectomia bilateral em todos os casos, excepto caso 3 em estágio IV, e o tempo mediano de sobrevivência foi de 20 meses (IC95% [17,9; 22,1]). No grupo B, a abordagem terapêutica inicial variou entre a cirúrgica e a QT e o tempo mediano de sobrevivência foi de 4 meses (IC95% [1,1; 6,9]) (Fig. 1). Apesar das diferenças observadas no tempo mediano entre os grupos, o teste de *log-rank* não permite assumir diferenças estatisticamente significativas ( $p=0,614$ ).

Considerando apenas o grupo B, no qual 5 doentes foram submetidas a histerectomia com anexectomia bilateral seguida ou não de tratamento adjuvante e 4 doentes a QT sem cirurgia, estimou-se que o tempo mediano de sobrevivência para as doentes submetidas a cirurgia foi de 7 meses com um IC95% [0,6; 13,4] e para as que foram submetidas apenas a QT de 2 meses com um IC95% [0; 4,0] (Fig. 2). Apesar das pacientes submetidas a cirurgia apresentarem uma sobrevida média maior, a diferença observada não é estatisticamente significativa ( $p=0,159$ ).

## DISCUSSÃO

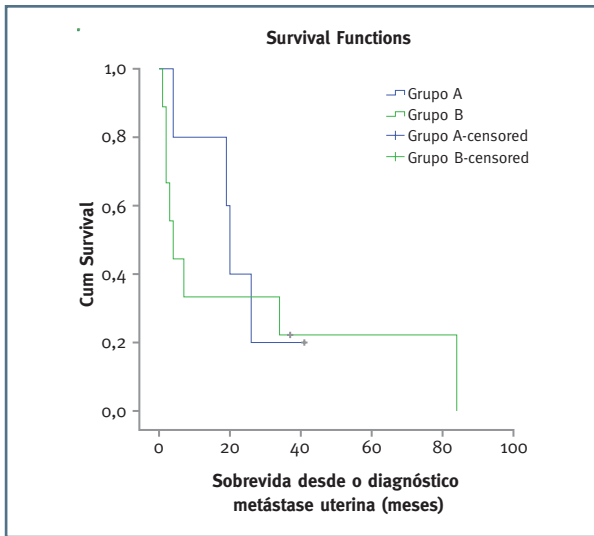
O tipo histológico de cancro da mama mais identificado em metástases uterinas é o CLI (80%)<sup>6</sup>, embora nesta série o CDI tenha sido o mais frequente. De referir que o CDI sem outra especificação/NOS (*not otherwise specified*) consiste no maior grupo de carcinomas invasivos da mama e, portanto, faz sentido que numa série com 15 casos também seja o mais encontrado.

A HUA é a principal manifestação clínica da metastização uterina. A maioria das doentes em *follow-up* por cancro da mama estão medicadas com tamoxifeno, que tem um efeito agonista parcial nos receptores de estrogénios do endométrio, e por si só, pode ser responsável pelo aparecimento da patologia endometrial. Nestas doentes, se ocorrer uma HUA devem ser considerados os seguintes diagnósticos diferenciais: efeito secundário da hormonoterapia, hiperplasia endometrial, carcinoma do endométrio, atrofia endometrial pós-menopausa e metástase endometrial de tumor primário da mama. É importante alertar o patologista para o antecedente neoplásico, porque muitas vezes é difícil fazer o diagnóstico diferencial entre carcinoma do endométrio e metástase endometrial, sendo necessário re-

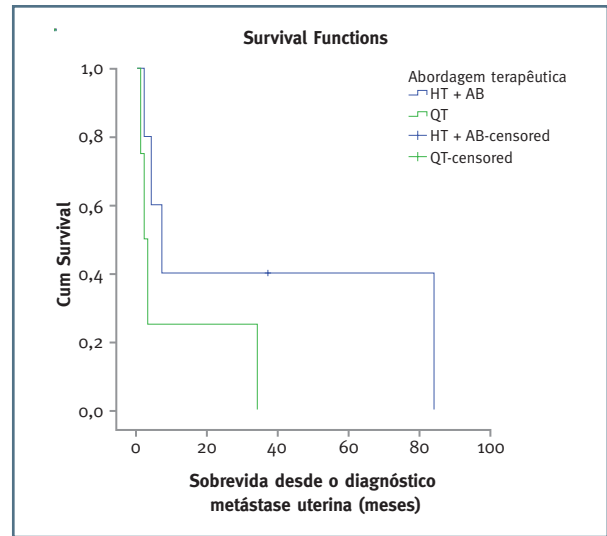
QUADRO IV. CARACTERIZAÇÃO DA CLÍNICA, DIAGNÓSTICO E ORIENTAÇÃO AQUANDO DA METASTIZAÇÃO UTERINA E ESTADO CLÍNICO À DATA DA PUBLICAÇÃO								
Caso	Suspeita de patologia endometrial	Hormonoterapia	Diagnóstico	Intervalo (meses) desde o primário	Outras metástases	Terapêutica	Sobrevida desde o diagnóstico de metástase uterina (meses)	Estado Clínico à data da publicação
<b>Grupo A</b> Metástase uterina exclusiva (n=5)								
1	Ausente	Sim	HT com AB profilática por BRCA2	15	-	HT com AB + Hormonoterapia paliativa	20	M
2	Achado exame imagiológico	Sim	BE	16	-	HT com AB + Hormonoterapia paliativa	19	M
3	HUA	-	BE	0	-	QT*	4	M
4	HUA	Sim	BE	34	-	HT com AB + Hormonoterapia paliativa	26	M
5	HUA	Sim	BE	26	-	HT com AB + Hormonoterapia paliativa	41	VD
<b>Grupo B</b> Metastização uterina concomitante com metástase não ginecológica (n=10)								
6	HUA	Não	BE	69	Osso, Pulmão	HT com AB + QT*	4	M
7	HUA	Sim	BE	34	Cérebro	Transferida para o Hospital de origem desconhecido o Status à data da publicação		
8	Achado exame imagiológico	Sim	BE	38	Osso	HT com AB + QT*	84	M
9	Achado exame imagiológico	Não	BE	66	Pulmão	QT	34	M
10	Achado exame imagiológico	Sim	BE	40	Osso, Pulmão	QT	3	M
11	HUA	Não	BE	118	Osso, Pulmão, Fígado	QT	1	M
12	HUA	Não	BE	56	Osso, Fígado	QT	2	M
13	HUA	Sim	BE	27	Fígado	HT com AB + Hormonoterapia paliativa	2	M
14	Achado exame imagiológico	Não	BE	91	Osso	HT com AB + QT paliativa	37	VD
15	Achado exame imagiológico	Não	BE	154	Osso	HT com AB + Hormonoterapia paliativa	7	M

\*Não Efectuou por não apresentar condições clínicas

HUA, Hemorragia uterina anómala; HT, Histerectomia; AB, Anexectomia bilateral; BE, Biopsia endometrial; QT, Quimioterapia; M, Morte; VD, Viva com progressão da doença.



**FIGURA 1.** Análise de sobrevivência no grupo A (Carcinoma da mama com metastização uterina exclusiva) e no grupo B (Carcinoma da mama com metastização uterina concomitante com outras metástases não ginecológicas)



**FIGURA 2.** Análise de sobrevivência no grupo B (Carcinoma da mama com metastização uterina concomitante com outras metástases não ginecológicas) tendo em consideração a abordagem terapêutica

correr ao estudo imuno-histoquímico (GCDFP-15 e CA 15-3 para o carcinoma da mama e vimentina para o carcinoma do endométrio).

Perante a presença de metastização uterina, concomitante à deteção de outros locais de metástase não ginecológica, o papel da cirurgia é discutível, devendo o tratamento de primeira linha provavelmente ser a quimioterapia, embora nesta série de casos a histerectomia com anexectomia bilateral tenha sido realizada em metade das doentes do grupo B.

As diferenças observadas, em termos de sobrevivência, entre o grupo A e o grupo B, e dentro do grupo B tendo em consideração a abordagem terapêutica, parecem favorecer a cirurgia, embora os resultados não sejam estatisticamente significativos. O número reduzido de casos é um viés que tem de ser considerado.

Na literatura não existe consenso quanto ao benefício da cirurgia quando não há evidência de recorrência local ou outras metástases à distância; alguns autores não a recomendam pois assumem que a metástase uterina é uma manifestação de doença disseminada<sup>7,8</sup>, enquanto outros defendem a cirurgia numa tentativa de aumentar a sobrevivência quando a metástase uterina é o único local de recidiva<sup>5</sup>.

Dada a raridade da metastização exclusivamente uterina do carcinoma da mama, com a consequente dificuldade em realizar estudos prospectivos para aferir a melhor abordagem terapêutica (Histerectomia com

anexectomia bilateral seguida de Hormonoterapia/Quimioterapia vs. Quimioterapia), só com a publicação da experiência dos vários centros se poderá afirmar com maior rigor qual o papel da cirurgia ginecológica.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mazur MT, Hsueh S, Gersell DJ. Metastases to the female genital tract. Analysis of 325 cases. *Cancer* 1984;53:1978–1984.
- Kumar NB, Hart WR. Metastases to the uterine corpus from extragenital cancers. A clinicopathologic study of 63 cases. *Cancer* 1982; 50:2163–2169.
- DiBonito L, Patriarca S, Alberico S. Breast carcinoma metastasizing to the uterus. *Eur J Gynaecol Oncol* 1985; 6:211–117.
- Le Bouedec G, Kauffmann P, De Latour M, Fondrinier E, Curé H, Dauplat J. Uterine metastases of breast cancer. Report of 8 cases. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1991;20:349–354.
- Piura B, Yanai-Inbar I, Rabinovich A, Zalmanov S, Goldstein J. Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastases to the uterine corpus, cervix and vagina in a breast cancer patient on tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;83:57–61.
- Lamovec J, Bracko M. Metastatic pattern of lobular carcinoma of the breast: an autopsy study. *J Surg Oncol* 1991; 48:28–33.
- Eleni K, Katerina P, Catherine D, Evi K, Dimitris H, Constantinos G. Abnormal uterine bleeding as a presentation of metastatic breast disease in a patient with advanced breast cancer. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 279:199–201.
- Ben-Baruch G, Segal O, Serlin J, Menczer J. Metastases to the endometrium from breast carcinoma. *Eur J Gynecol Oncol* 1990;11:61–66.
- Fumikara H, Sachiko K, Daisuke T, Takashima S, Aogi K, Ohsumi S, Teramoto N, Nishimura R, Takashima S. Endometrial

Metastasis from Breast Cancer during adjuvant Endocrine Therapy. *Case Rep Oncol* 2010; 3:137-141.

10. Serkan E, Fazilet K, Esra K, Filiz B, Hakan S, Ali H. Lobular carcinoma of the breast metastatic to the uterus in a patient under adjuvant anastrozole therapy. *The Breast* 2006; 15: 558–561.

11. Chrisoula D, Christina A, Beatriz L, Bernard C. Metastases of breast carcinoma to the uterus. Report of two cases, one harboring a primary endometrioid carcinoma, with review of the literature. *Gynecol Oncol* 2005; 96:543–547.

12. Prasanna S, Sara M, David S, Jorge A, Arif H. Uterine Metastasis from a Heterologous Metaplastic Breast Carcinoma Simulating a Primary Uterine Malignancy. *Gynecol Oncol* 2000;77: 216–218.

13. Akin F, Sangeeta S, Phillip B. Abnormal uterine bleeding as a presentation of metastatic breast disease in a patient with advanced breast cancer on tamoxifen therapy. *Arch Gynecol Obstet* 2004; 270:192–193.

14. Benjamin P, Ilana Y, Alex R, Svetlana Z, Jed G. Abnormal uterine bleeding as a presenting sign of metastases to the uterine corpus, cervix and vagina in a breast cancer patient on tamoxifen therapy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83:57–61.

15. Houghton JP, Ioffe OB, Silverberg S, McGrady B, McCluggage WG. Metastatic Breast Lobular Carcinoma Involving Tamoxifen-Associated Endometrial Polyps: Report of Two Cases and Review of Tamoxifen Associated Polypoid Uterine Lesions. *Mod Pathol* 2003;16:395–398.

16. Giordan G, Gnetti L, Ricci R. Metastatic extragenital neoplasms to the uterus: a clinicopathologic study of four cases. *IJGC* 2006;16:433–438.

17. Álvarez C, Ortiz-Rey J, Estévez F. Metastatic Lobular Breast Carcinoma to an Endometrial Polyp Diagnosed by Hysteroscopic Biopsy. *Obstet Gynecol* 2003; 102:1149-1151.