
Metástasis orbitarias del cáncer de mama

Orbital metastases of breast cancer

J.J. Illarramendi, E. Salgado, N. Lainez, V. Arrazubi, L. Teijeira, R.Vera

RESUMEN

Las metástasis orbitarias representan una entidad definida dentro de la afectación ocular secundaria a la diseminación a distancia del cáncer de mama. Se revisa en este trabajo la incidencia sobre la afectación orbitaria en este tipo de tumor, haciendo mención a nuestra experiencia como oncólogos médicos, así como a las características clínicas más habituales y a los condicionantes que existen en el diagnóstico de imagen e histopatológico.

El tratamiento de las metástasis orbitarias del cáncer de mama queda incluido dentro de la terapia sistémica que precisa la diseminación a distancia de la enfermedad, habiéndose obtenido beneficio de la hormonoterapia, quimioterapia y anticuerpos monoclonales. La radioterapia y la cirugía paliativa pueden tener también un papel importante en la atención a estas pacientes. Aunque existen casos de supervivencia a largo plazo, su pronóstico es malo, y se precisan nuevos avances en el conocimiento y tratamiento de esta complicación del cáncer de mama.

Palabras clave. Metástasis orbitarias. Cáncer de mama.

ABSTRACT

Orbital metastases are a defined subgroup within ocular affection secondary to the distant spread of breast cancer. We review the published experience on the incidence of orbit extension from this type of tumour, with reference made to our experience as medical oncologists, together with the most common clinical features and the relevant aspects for imaging and histopathological diagnoses.

The therapy for orbital metastases from breast cancer is included within the systemic therapy required by the distant spread of the disease, with some clinical benefits obtained from hormone therapy, chemotherapy and monoclonal antibodies. Palliative radiation and surgery may also play an important role in providing care to these patients. Although there are some published cases with long-term survival, the prognosis for these patients is poor, and new advances in knowledge and therapy are needed for this complication due to breast cancer.

Key words. Orbital metastases. Breast cancer.

An. Sist. Sanit. Navar. 2008; 31 (Supl. 3): 135-145.

Servicio de Oncología. Hospital de Navarra.
Pamplona.

Correspondencia:
José Juan Illarramendi Mañas
Servicio de Oncología Médica
Hospital de Navarra
Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
E-mail: josejuan.illarr@terra.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es uno de los tumores malignos con mayor trascendencia entre la población. Durante el quinquenio 1998-2002 supuso en Navarra la localización del cáncer con mayor incidencia y la segunda con mayor mortalidad en mujeres, estimándose un riesgo de aparición en una de cada catorce mujeres a lo largo de su vida¹. A pesar del impacto de los programas de detección precoz y de la evolución de los tratamientos que se realizan a las pacientes, un porcentaje de ellas fallecen a consecuencia de la diseminación a distancia de la enfermedad. Las metástasis del cáncer de mama se localizan fundamentalmente en hueso y pulmón, aunque pueden afectar prácticamente a todos los órganos, con un patrón que en ocasiones se relaciona con el subtipo histológico del tumor y con la expresión o no de los receptores hormonales y de los receptores epidérmicos humanos en las células tumorales. La afectación ocular no es infrecuente en el cáncer de mama, especialmente en las pacientes con enfermedad metastásica evolucionada, y dentro de ella se debe de hacer mención a las metástasis que se localizan en la órbita.

INCIDENCIA

Al contrario de lo que sucede con algunos tumores infantiles, las metástasis orbitarias resultan menos comunes que las que afectan al globo ocular entre la población adulta. Las metástasis de tumores malignos de origen extraorbitario resultan poco frecuentes en las series publicadas por centros especializados en patología de la órbita. En un estudio que revisó 1.264 pacientes con patología tumoral orbitaria se observó que 91 pacientes (7%) tenían tumores malignos que habían metastatizado en esa localización, y que 44 de esos 91 pacientes padecían de cáncer de mama (4% del total)². En otra serie amplia recogida en un centro de patología orbitaria alemán se encontró una incidencia de metástasis orbitarias cercana al 2%³. En una serie japonesa con 244 pacientes, las metástasis supusieron un 2% del total de los tumores orbitarios⁴. Otro estudio de 612

tumores orbitarios con estudio histopatológico por biopsia mostró que un 6% eran metástasis⁵.

Se considera como origen más frecuente de las metástasis orbitarias en los pacientes adultos los tumores malignos de mama, pulmón y próstata. En una revisión que abarcaba casos diagnosticados antes de 1990, los resultados que se obtuvieron sobre la procedencia de las metástasis fueron en un 42% de mama, 11% de pulmón y 8,3% de próstata⁶. En otra revisión más reciente se encontró también que el cáncer de mama suponía un 48% de los casos de tumor primario, seguida por el cáncer de próstata y el melanoma con un 12%, y el cáncer de pulmón con un 8%². Estos resultados referentes al cáncer de mama concuerdan con los publicados a partir de otras series, con incidencias cercanas al 50%³. En otros estudios con un número significativos de casos la incidencia del cáncer de mama como tumor primario en los pacientes con metástasis orbitarias ha sido superior incluso al 60%⁷. En una revisión de las metástasis orbitarias diagnosticadas en el hospital Bellvitge entre 1991 y 1994 se encontró que el origen más frecuente era también el cáncer de mama, afectando a cuatro de las quince pacientes recogidas⁸. De forma más excepcional se han publicado algunas series en las que el cáncer de la mama no es la localización primaria más frecuente de las metástasis orbitarias. En una revisión de los casos de metástasis orbitarias presentados en Japón a lo largo de todo el siglo XX se encontró, sin embargo, que la mama no era la localización más frecuente, siendo superada por el pulmón⁹. Existe también alguna serie europea publicada durante los últimos años, en las que la incidencia de metástasis orbitarias es mayor para el carcinoma de pulmón¹⁰.

Es posible que la frecuencia real de las metástasis orbitarias de mama sea mucho mayor de lo que muestran las series publicadas. Cuando se realiza un estudio anatómopatológico en pacientes con carcinoma de mama, de un 10% a un 37% de ellos presentan metástasis oculares u orbitarias, que no se habían detectado clínicamente¹¹. Se ha señalado sin embargo que en un centro en el que se trataron al año unas 300

pacientes con carcinoma de mama metastático, sólo se diagnosticaron en cinco años dos casos con metástasis orbitarias¹². Esto hace suponer que muchas de las metástasis orbitarias de carcinoma de mama permanecen en estado subclínico y no son nunca diagnosticadas. En la situación actual en la que la mayoría de las pacientes con síntomas de la enfermedad metastática a nivel craneofacial son sometidas a estudios neurorradiológicos, nosotros hemos encontrado que en 4 de las 186 pacientes tratadas por metástasis de cáncer de mama en un período de 2 años en nuestro servicio (Oncología, Hospital de Navarra 2005-2006) apareció diseminación de la enfermedad a nivel de la órbita y estructuras adyacentes, generalmente en situación muy avanzada e incluso preterminal de la enfermedad, con hallazgos gammagráficos de afectación ósea periorbitaria en 20 de las 120 pacientes que tenían metástasis óseas¹³.

CUADRO CLÍNICO

Ante un cuadro clínico sugestivo de la existencia de una metástasis orbitaria en una mujer debe de tenerse siempre presente la posibilidad de un origen primario en mama. Tampoco debe descartarse este origen en pacientes varones, en los que también se han descrito las metástasis orbitarias de origen mamario^{5,13}, que se pueden presentar incluso con un patrón de afectación bilateral^{14,15}.

Las metástasis óseas del cáncer de mama pueden aparecer a lo largo del curso de la enfermedad oncológica en los siguientes momentos:

- Durante una fase avanzada de la enfermedad metastática, con existencia de metástasis en otros focos. Ésta es la situación más habitual en la práctica clínica.
- Como una primera manifestación de las metástasis del cáncer de mama^{16,17}.
- De forma concurrente con el diagnóstico del cáncer de mama^{18,19}, que en ocasiones puede ser silente a los métodos de imagen²⁰ y/o no palpable²¹.
- De forma previa a dicho diagnóstico, considerándose a la paciente como afec-

ta de unas metástasis orbitarias de origen no filiado a las que posteriormente se encuentra un origen en mama²².

Las metástasis orbitarias aparecen con una incidencia similar en ambas órbitas y su aparición raramente es bilateral²³. Su localización en la órbita es variable, aunque aparecen más frecuentemente en la parte lateral (39%) y superior (32%) que en la medial (20%) e inferior (12%)⁶. Diferentes estudios muestran cierta predilección por el tipo de tejido. Por ejemplo, las metástasis de próstata tienden a localizarse en el hueso, las de mama en la grasa y el músculo, y las de melanoma en el músculo⁶.

Por orden de frecuencia, los síntomas producidos por las metástasis orbitarias son diplopia, dolor y disminución de la visión y los signos que aparecen son proptosis, alteraciones en la motilidad ocular, aparición de una masa palpable, ptosis palpebral, desplazamiento del globo, quemosis conjuntival, enoftalmos, edema de papila, pliegues retinianos, parestesias y pulsación⁶. Contrariamente a los procesos expansivos orbitarios primarios, las metástasis suelen tener un crecimiento rápido con aparición de sintomatología precoz y en la gran mayoría de los casos son unilaterales. La alteración en la motilidad ocular y la proptosis son los signos más precoces y que con más frecuencia aparecen en las metástasis.

Algunos estudios muestran que la restricción de la motilidad ocular aparece en aproximadamente el 50% de los casos²⁴. En un estudio de 31 casos, el 48% presentaron diplopia y el 26% proptosis⁵. Sin embargo, el enoftalmos no es infrecuente y aparece en el 10% de casos²³, sobre todo en los tumores escirrosos de mama, que tienden a producir retracción y fibrosis de los tejidos orbitarios. El dolor suele aparecer más precozmente que en los procesos expansivos orbitarios primarios. En ocasiones, la afectación trigeminal puede cursar con hipoestesia o parestesias. Es importante tener en cuenta que las metástasis pueden simular otras lesiones de carácter no maligno, como los hemangiomas, miositis, orbitopatía tiroidea u otros procesos inflamatorios. La pulsación del globo, sincrónica con el latido cardiaco, es indicativa de

osteolisis del techo orbitario, que permite la transmisión de la pulsación cerebral. Sólo en algunos casos de metástasis de tumores muy vascularizados, como pueden ser los de tiroides o renales, la pulsación puede ser debida al propio flujo sanguíneo de la metástasis. Este signo no es frecuente, tal como muestra una revisión bibliográfica de casos de metástasis orbitarias en la que la pulsación sólo apareció descrita en el 1,5% de los casos⁶. La disminución de la visión en el ojo afectado aparece en un 20% de los casos de metástasis orbitarias⁶. En casos aislados se ha descrito la existencia de queratitis neurotrópica que acompaña al diagnóstico²⁵.

El cuadro clínico producido por las metástasis orbitarias ha sido clasificado en cinco tipos según su forma de presentación⁶:

- El síndrome masa aparece en un 66% de casos y se caracteriza por tener como signo fundamental el desplazamiento del globo.
- El segundo tipo es el infiltrativo, que aparece en un 24% de los casos y se caracteriza por la aparición de enoftalmos y la restricción de los movimientos oculares. Es particularmente frecuente en las metástasis de carcinoma de mama escirro.
- El tercer tipo es el inflamatorio, que aparece en un 5% de casos.
- El cuarto tipo es el funcional, que aparece en un 5% de casos y que normalmente ocurre porque la metástasis asienta en un lugar de la órbita, normalmente el ápex, en el que ocupando poco espacio produce una alteración funcional importante.
- Finalmente, el tipo silente, se caracteriza por no producir sintomatología y su hallazgo suele ser casual. Estos síndromes pueden aparecer de forma concurrente.

En ocasiones, la afectación orbitaria por las metástasis de un cáncer de mama puede limitarse a la musculatura extraocular, sin signos evidentes de afectación del espacio graso en los estudios radiológicos realizados y acompañada de un cuadro de oftalmoplejía y retracción palpebral²⁶. En

algunos casos la resonancia magnética nuclear (RMN) permite objetivar la afectación metastásica aislada de estos músculos en pacientes con cáncer de mama que presentan oftalmoplejía al demostrar la existencia de un aumento en el tamaño de los mismos y una mayor captación de contraste²⁷. Se ha descrito que la afectación de la musculatura extraocular en estas pacientes puede simular un síndrome de Tolosa-Hunt²⁸. También se puede afectar de forma bastante limitada el nervio óptico, dando imágenes que plantean el diagnóstico diferencial con los meningiomas²⁹.

La existencia de retracción ocular o enoftalmos ha sido descrita en múltiples ocasiones como signo de la afectación metastásica orbitaria en pacientes con cáncer de mama³⁰⁻³³, llegando a ser considerada por algunos autores como prácticamente característica de esta localización tumoral³².

En algunas ocasiones la clínica de las metástasis orbitarias del cáncer de mama va a quedar condicionada por la afectación acompañante de las zonas anatómicas cercanas a la órbita, o por la aparición de síntomas en las estructuras adyacentes, como el edema periorbitario unilateral³⁴. Se ha descrito la afectación concurrente del párpado³⁵⁻³⁷, meninges¹⁹, senos paranasales³⁸ y seno cavernoso³⁹, pudiendo presentarse incluso el cáncer de mama metastásico con un cuadro clínico de síndrome del seno cavernoso⁴⁰ u otros síndromes de la cisura orbital⁴¹. En estas zonas las metástasis pueden sufrir también complicaciones. Aunque la hemorragia espontánea resulta menos frecuente que en otros tumores metastásicos más vascularizados, se ha descrito la coexistencia de etmoiditis, celulitis orbitaria y síndrome del seno cavernoso asociado todo ello a embolias tumorales en pacientes con cáncer de mama y metástasis en dichas localizaciones⁴².

Dado que la histología lobular de los carcinomas de mama es proporcionalmente más frecuente en las pacientes con metástasis orbitarias, probablemente por la expresión de algunas moléculas de adherencia⁴³, debe de tenerse en consideración que algunos patrones distintivos de

este subtipo histológico, como la afectación metastática peritoneal, ovárica y digestiva pueden coexistir con las metástasis orbitarias en estas pacientes.

En ocasiones, las pacientes con cáncer de mama pueden presentar afectación orbitaria que no se debe a metástasis sino a la aparición de un segundo tumor primario en dicha localización, que puede asociarse a una sintomatología local diferente, como en el caso de rhabdomiosarcoma orbitario asociado a un diagnóstico previo de cáncer de mama⁴⁴. En las pacientes con cáncer de mama que presenten una mutación conocida del gen BRCA-2 se debe de tener en consideración la posibilidad de que las metástasis orbitarias tengan un origen ovárico que podrá condicionar además la existencia de una pauta de tratamiento diferente⁴⁵. Existe también la posibilidad de que ante una metástasis orbitaria y una masa en mama con histología de adenocarcinoma se trate en ambos casos de metástasis de un tumor primario en otra zona, especialmente en el área colorrectal⁴⁶.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de las metástasis orbitarias del cáncer de mama no suele ser complicado en las pacientes con antecedentes de enfermedad neoplásica en la mama, pero en otras circunstancias existen diversos factores que pueden explicar el retraso en el diagnóstico para algunas pacientes⁴⁷.

Tanto la TAC como la RMN son fundamentales y más útiles que los ultrasonidos para evaluar las órbitas con sospecha de lesiones metastásicas²⁴. Se han establecido incluso unas guías de práctica para la utilización del TAC y de la RMN en pacientes con tumores orbitarios⁴⁸. El *American College of Radiology* ha establecido también criterios de uso apropiado de las técnicas de imagen en la patología orbitaria⁴⁹. Para algunos autores la TAC es el estudio de elección²³, puesto que permite detectar afectaciones óseas mejor que la RMN. El TAC helicoidal ha supuesto también un avance en el estudio radiológico de algunas patologías de la órbita⁵⁰. La RMN orbitaria puede permitir sin embargo, con la utilización de protocolos optimizados, una resolución por contraste de los tejidos

blandos orbitarios superior a la de otros métodos de imagen⁵¹. Las técnicas que utilizan supresión grasa y contraste son de mayor utilidad en estas pacientes⁵². Aunque ambas técnicas tienen sus ventajas y desventajas, se supone que las dos son de utilidad para el estudio radiológico de las metástasis orbitarias⁵³. Debe tenerse en consideración que se han descrito casos en los que las metástasis orbitarias del cáncer de mama no se han encontrado al hacer una resonancia craneal estándar y sí tras la realización de un estudio específico de RMN orbitaria con contraste y supresión grasa¹². Las formas de aparición de las metástasis orbitarias en las imágenes de TAC y RMN es variada. En la TAC, la forma más común de presentación es como una masa (58%), seguida de alteración ósea (25%), muscular (9%) y alteración difusa (8%)²³. Mostramos una imagen de afectación lateral izquierda de la órbita y proptosis en una paciente con cáncer de mama que tratamos en el año 2002 (Fig. 1).

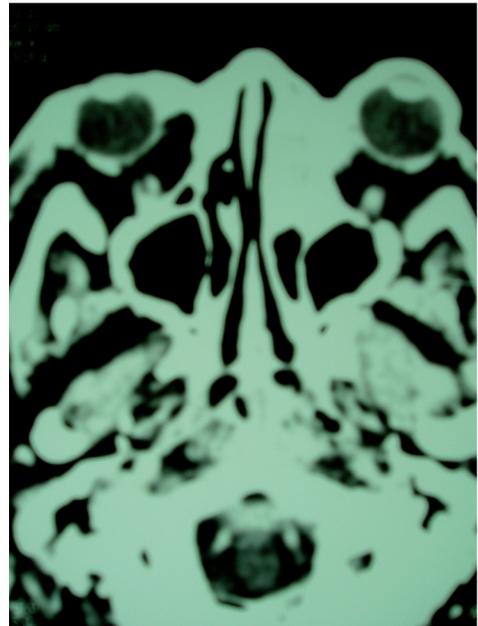


Figura 1. Afectación lateral de la órbita izquierda y proptosis del mismo globo ocular en paciente con cáncer de mama.

Como ya se ha indicado, en general la aparición de una masa con afectación muscular o grasa sugiere una metástasis de carcinoma de mama. Aproximadamente un 50% de las metástasis afectan al hueso, fundamentalmente al esfenoides⁵⁴, por lo que si la lesión ósea no está cercana a la fosa lagrimal o adyacente a los senos periorbitarios es sospechosa de una metástasis²⁴. Hay que considerar sin embargo que, otras lesiones como los mucocelos, infección, granulomatosis de Wegener, granuloma maligno de la línea media, histiocitosis, sarcomas, y lesiones linfoides, pueden presentar imágenes similares a las que producen las metástasis. Para hacer el diagnóstico diferencial se ha sugerido que si en la serie T2 de la RMN aparece una señal hipointensa puede tratarse de un pseudotumor inflamatorio, mientras que si es hiperintensa puede tratarse de un linfoma o una metástasis²³. La mayoría de las veces, la localización de las metástasis en la órbita es exclusivamente extraconal (50%) y el resto o son intracanales (30%) o incluyen ambas localizaciones (20%)²⁴. Desafortunadamente, a pesar de que se ha intentado buscar una relación entre las características de la imagen de una lesión y su correlato anatomopatológico, la realidad es que no puede hacerse una asignación inequívoca. En un estudio sobre 31 casos de metástasis orbitaria, en un 26% ni la TAC ni la RMN sugirieron que pudiese tratarse de una metástasis⁵. Los ultrasonidos son menos efectivos que la TAC o la RMN para detectar la presencia de lesiones tumorales en la órbita, aunque algunas técnicas específicas de ecografía se han mostrado de gran utilidad para el estudio de las lesiones ocupantes de espacio en la órbita⁵⁵. Son más útiles para las lesiones localizadas en la parte anterior que para las localizadas en la parte posterior, estando particularmente indicados en las lesiones quísticas. Combinados con el Doppler pueden dar además información sobre la vascularización de tumor²³, teniendo una utilidad adicional en caso de plantearse su uso para la realización de una punción-aspiración.

La gammagrafía ósea y la tomografía por emisión de positrones resultan también de utilidad en pacientes con metástasis

orbitarias, especialmente si coexiste enfermedad metastásica ósea. Se considera que la imagen por SPECT es superior a la planar en estas circunstancias⁵⁶.

La biopsia por punción y aspiración con aguja fina (PAAF) es una excelente opción en el caso de sospecha de metástasis que, si tiene éxito, permite obtener el diagnóstico anatomopatológico de forma rápida, orienta en la localización del tumor primario y evita al paciente un gran número de exploraciones. Con esta técnica se suele obtener material en los tumores con mucha celularidad, mientras que es de escasa efectividad en tumores fibrosos. Los resultados obtenidos con esta técnica se han calificado de excelentes por algunos autores con experiencia y varias series publicadas indican que tienen desde un 80 a casi un 97% de coincidencia con el diagnóstico anatomopatológico posterior⁵⁷. En algunos casos de metástasis orbitarias de cáncer de mama, la PAAF ha tenido resultados falsos negativos de forma repetida⁵⁸. Una preocupación que surge con el uso de la PAAF es la posibilidad de diseminación de las células tumorales, sin embargo los estudios realizados en un gran número de casos en los que se realizó una PAAF en una gran variedad de tumores y localizaciones, indican que en este aspecto la técnica es segura²⁴. Se han publicado complicaciones severas por PAAF, como daño del globo o lesiones cerebrales, aunque la probabilidad de que ocurran es extremadamente baja⁵⁹. La realización de una PAAF puede evitarse si por cualquier razón el tumor va a ser extirpado. En este caso la pieza extraída es utilizada para el diagnóstico anatomopatológico. La biopsia directa de la tumoración mediante una intervención quirúrgica debe de realizarse si los otros estudios no consiguen un diagnóstico, se sospecha que pueda ser una metástasis y no se conoce la localización del tumor primario, y no cuando se conoce ya la existencia en la paciente de un carcinoma de mama. Los datos complementarios pueden ayudar al diagnóstico si el tumor primario tiene marcadores específicos, como el CA15.3 en el caso del cáncer de mama, que se ha descrito en ocasiones como la primera manifestación acompañante a la aparición de metástasis en la

órbita³⁹ y cuya elevación se ha descrito específicamente en algunas pacientes con metástasis orbitarias del cáncer de mama.

En las pacientes a las que se ha realizado un estudio biopsico de la afectación orbitaria, pueden ser de utilidad también los marcadores inmunohistoquímicos para evaluar el origen de la lesión y comprobar si se relaciona con un cáncer de mama, independientemente de la determinación de los receptores hormonales, que ya desde hace varias décadas se consideran de utilidad en la filiación de las metástasis del cáncer de mama⁶⁰. En los carcinomas indiferenciados se ha utilizado un panel inmunohistoquímico, incluyendo BRST1 y BRST2, que ha permitido, en un estudio, etiquetar como de origen mamario a varias de las pacientes estudiadas por metástasis orbitarias⁶¹. La inmunohistoquímica puede ser de interés diagnóstico también en los casos en los que el patrón histopatológico del carcinoma lobulillar pueda tener cierto parecido con el de los linfomas orbitarios⁶².

TRATAMIENTO

En general, los pacientes con metástasis orbitarias no son candidatos a la cirugía de órbita para la extirpación de la masa tumoral, puesto que ello no conlleva la curación de la enfermedad^{6,23}. Sin embargo, en algunos casos en los que el crecimiento tumoral es lento, la extirpación de la metástasis junto con el tumor primario puede mejorar el pronóstico de la paciente⁶. Cuando la tumoración orbitaria produzca dolor o pérdida de visión pueden realizarse tratamientos paliativos mediante radioterapia, quimioterapia o incluso cirugía. La radioterapia de las metástasis orbitarias no representa una indicación frecuente en el tratamiento paliativo del cáncer de mama. En un centro norteamericano de oncología radioterápica se aplicó a 11 pacientes en un período de 12 años⁶³. En un grupo colaborativo de cinco centros italianos de oncología radioterápica se encontró en un estudio retrospectivo que durante el período 1977-1995 se había aplicado a 7 pacientes con metástasis orbitarias de cáncer de mama⁶⁴. El tratamiento radioterápico en estos casos puede ser de 3.000 a 4.000 rad (20 a 40 Gy) repartidos en

varias dosis durante una o dos semanas, o pautas con fraccionamientos más prolongados y dosis más altas, con lo que se consiguen remisiones que mejoran los síntomas, incluyendo en algunas ocasiones la recuperación de la visión²³. En la mayor parte de las series publicadas se ha objetivado que la radioterapia produce regresión de la afectación tumoral orbitaria y/o de sus síntomas en el cáncer de mama. En una serie australiana se encontró este resultado en tres de las cinco pacientes que fueron irradiadas paliativamente⁶⁵. Las metástasis orbitarias de cáncer de mama en localización retrobulbar tienen una buena respuesta sintomática a la radioterapia, con mejoría de los síntomas de dolor, exoftalmos, enftalmos, vértigo, diplopia y oftalmoplegia⁶⁶. Algunos autores han descrito una mejoría significativa en las pacientes que fueron tratadas con radioterapia estereotáctica hasta una dosis acumulativa de 35-45 Gy¹². En la figura 2 mostramos las imágenes de un trata-

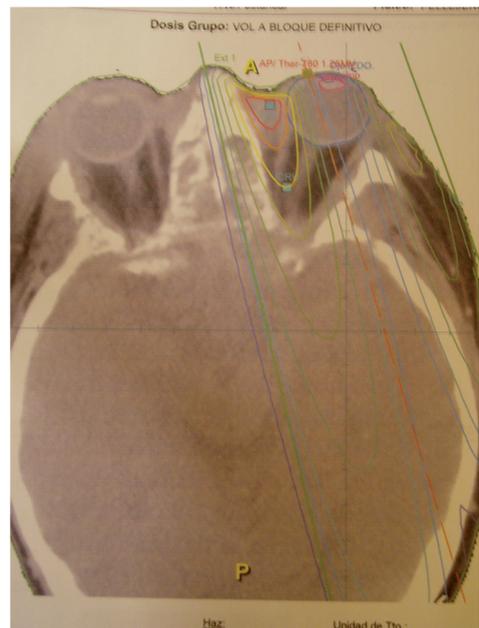


Figura 2. Distribución de la radioterapia en una paciente tratada por metástasis orbitaria izquierda de cáncer de mama.

miento dirigido a la afectación orbitaria metastásica por cáncer de mama en nuestro hospital.

La quimioterapia se utiliza con frecuencia en estas pacientes dado que en su mayor parte presentan enfermedad sistémica diseminada. Se asume que la mayoría de los fármacos quimioterápicos utilizados para el cáncer de mama difunden bien a los tejidos orbitarios y de hecho se ha comprobado ya su utilidad en pacientes con metástasis orbitarias de cáncer de mama o de otros orígenes con tumores quimiosensibles como los linfomas, las leucemias, los neuroblastomas, los mielomas, los carcinomas de células pequeñas, etc. En ocasiones la respuesta a la quimioterapia de las metástasis orbitarias del cáncer de mama resulta rápida y se han documentado respuestas incluso tras el primer ciclo de quimioterapia³⁴.

La terapia hormonal también se ha utilizado como tratamiento paliativo en las metástasis de tumores que son hormonosensibles, como en la mayoría de los de mama. En algunos casos se ha conseguido un beneficio clínico muy prolongado con la hormonoterapia, consiguiendo la estabilización de la enfermedad por un período superior a los cinco años¹⁸, así como respuestas importantes a los antiestrógenos^{37,67}.

Los anticuerpos monoclonales como el trastuzumab suponen otros fármacos de utilidad en el tratamiento del cáncer de mama con el receptor Her-2 positivo. Aunque este tipo de fármacos no pasan bien la barrera hematoencefálica sí pueden tener una amplia actividad en localizaciones orbitarias, tal y como se ha comprobado para el rituximab en el tratamiento de la patología linfoproliferativa de la órbita⁶⁸. Se han descrito respuestas rápidas de las metástasis orbitarias del cáncer de mama al tratamiento con quimioterapia combinada a trastuzumab, incluso tras un ciclo de tratamiento³⁴.

Las pacientes con metástasis óseas concurrentes son subsidiarias también de tratamiento con difosfonatos intravenosos, especialmente con zoledronato. En las pacientes con metástasis orbitarias debemos de tener presente la posibilidad de la aparición de efectos secundarios a nivel

ocular con este fármaco, que en nuestra experiencia ha resultado muy poco frecuente, en referencia especial a la enfermedad inflamatoria orbitaria⁶⁹.

El pronóstico de los pacientes con metástasis orbitaria es malo en la mayoría de los casos y depende del tipo y localización del tumor primario. Dada la evolución larvada de la enfermedad metastásica en muchas pacientes con cáncer de mama diseminado, fundamentalmente en las de localización ósea y la realización con mayor frecuencia de estudios neurorradiológicos a estas pacientes, resulta previsible que la mayor parte de las pacientes se diagnostiquen en fases muy avanzadas de la enfermedad, con un pronóstico desfavorable a corto plazo. De un total de 245 casos de metástasis orbitarias publicados en la literatura médica, la supervivencia media desde que se encontró la metástasis orbitaria fue de 9,3 meses²⁴. Existen casos de supervivencias prolongadas, incluso superiores a los diez años, cuando la enfermedad orbitaria fue el diagnóstico inicial, no acompañado de metástasis en otros órganos³³. En algunas series seleccionadas, hasta una cuarta parte de las pacientes con metástasis orbitarias de carcinoma de mama han sobrevivido más de 5 años⁷⁰. Todo ello puede implicar la potencial utilización de tratamientos más agresivos en un subgrupo seleccionado de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. ARDANAZ E, MORENO IRIBAS C, PÉREZ DE RADA ME, EZPONDA C, FLORISTÁN Y, NAVARIDAS N et al. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra, 1998-2002. Evolución en los últimos 30 años. *An Sist Sanit Navar* 2007; 30: 245-270.
2. SHIELDS JA, SHIELDS CL, SCARTOZZI R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions. The 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmol* 2004; 111: 997-1008.
3. HOLLAND D, MAUNE S, KOVACS G, BEHRENDT S. Metastatic tumors of the orbit: a retrospective study. *Orbit* 2003; 22: 15-24.
4. OHTSUKA K, HASHIMOTO M, SUZUKI Y. A review of 244 orbital tumors in Japanese patients during a 21 year period: origins and locations. *Jpn J Ophthalmol* 2005; 49: 49-55.

5. CHAR DH, MILLER T, KROLL S. Orbital metastases: diagnosis and course. *Br J Ophthalmol* 1997; 81: 386-390.
6. GOLDBERG RA, ROOTMAN J, CLINE RA. Tumors metastatic to the orbit: a changing picture. *Surv Ophthalmol* 1990; 35: 1-24.
7. FAHMY P, HEEGAARD S, JENSEN OA, PRAUSE JU. Metastases in the ophthalmic region in Denmark 1969-98. A histopathological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81: 47-50.
8. PRAT-BARTOMEU J. Metástasis orbitarias en el adulto. *Rev Neurol* 2000; 31: 1261-1263.
9. AMEMIYA T, HAYASHIDA H, DAKE Y. Metastatic orbital tumors in Japan: a review of the literature. *Ophthalmic Epidemiol* 2002; 9: 35-47.
10. SCHICK U, LERMEN O, HASSLER W. Management of orbital metastases. *Zentralbl Neurochir* 2006; 67: 1.
11. MERRILL CF, KAUFFMAN DI, DIMITROV NV. Breast cancer metastatic to the eye is a common entity. *Cancer* 1991; 68: 623-627.
12. DIEING A, SCHULZ CO, SCHMID P, ROEVER AC, LEHENBAUER-DEHM S, JEHN C et al. Orbital metastases in breast cancer: report of two cases and review of the literature. *J Cancer Res Clin Oncol* 2004; 130: 745-748.
13. ILLARRAMENDI JJ, SALGADO E, VERA R, DEL RÍO L, MARTÍNEZ M, LAÍNEZ N et al. Impact of orbital metastases on the care of advanced breast cancer. Proceedings International Society of Ocular Oncology (ISOO) Meeting. Siena, 26-30 June 2007.
14. STUNTZ M, YAMINI D, MOSS J, KLEIN S, KHALKALI I. Bilateral orbital metastasis as the presenting finding in a male patient with breast cancer: a case report and review of the literature. *Breast J* 2000; 6: 204-208.
15. GARCÍA GH, WEINBERG DA, GLASGOW BJ, HUNT KE, VENEGAS R, GOLDBERG RA. Carcinoma of the male breast metastatic to both orbits. *Ophthalmol Plat Reconstr Surg* 1998; 14: 130-133.
16. RODRÍGUEZ-MARCO NA, DOMÍNGUEZ-POLO AM, CRISTOBAL-BESCÓS JA, SIERRA-BARRERAS J, CASTILLO-LAGUARTA J. Proptosis como primera manifestación de cáncer escirro de mama. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2005; 80: 737-740.
17. JACOBS M, BENDER R. Metastatic breast carcinoma of the orbit. *Aust NZ J Ophthalmol* 1989; 17: 357-361.
18. GONZÁLEZ F, LÓPEZ-COUTO C. Metástasis orbitarias. Serie de cuatro casos y revisión de la literatura. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81: 451-462.
19. MARTÍNEZ FERNÁNDEZ E, CASAS E, RODRÍGUEZ R. Metástasis orbitaria de cáncer de mama simulando pseudotumor orbitario bilateral. *Rev Neurol* 2001; 32: 795-796.
20. LELL M, SCHULZ-WENDTLAND R, HAFNER A, MAGENER A, BAUTZ WA, TOMANDL BF. Bilateral orbital tumor as the presentation of mammographically occult breast cancer. *Neuroradiology* 2004; 46: 682-685.
21. KADIVAR M, JOULAE A, KASHKOULI MB, KHARAZI HH, KALANTARI M, KUMAR PV. Orbital metastasis as the first presentation of nonpalpable invasive lobular carcinoma of the breast. *Breast J* 2006; 12: 75-76.
22. REEVES D, LEVINE MR, LASH R. Nonpalpable breast carcinoma presenting as orbital infiltration: case presentation and literature review. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 2002; 18: 84-88.
23. ROOTMAN J. Diseases of the orbit. II ed. Baltimore: Lippincot Williams & Wilkins; 2003: 330-343.
24. CHAR DH. American Cancer Society. Atlas of Clinical Oncology. Tumors of the eye and ocular adnexa. Londres: BC Decker Inc; 2001: 413-420.
25. SOLARI HP, VENTURA MP, CHEEMA DP, ODASHIRO AN, BURNIER MN Jr. Orbital metastasis from breast carcinoma presenting as neurotropic keratitis. *Can J Ophthalmol* 2006; 41: 93-96.
26. LUNEAU K, FALARDEAU J, HARDY I, BOULOS PR, BOGHEN D. Ophthalmoplegia and lid retraction with normal initial orbit CT imaging in extraocular muscle metastases as the presenting sign of breast carcinoma. *J Neuroophthalmol* 2007; 27: 144-146.
27. SPITZER SG, BERSAQNI TA, MEJICO LJ. Multiple bilateral extraocular muscle metastases as the inicial manifestation of breast cancer. *J Neuroophthalmol* 2005; 25: 37-39.
28. HARNETT AN, KEMP EG, FRASER G. Metastatic breast cancer presenting as Tolosa-Hunt syndrome. *Clin Oncol* 1999; 11: 407-449.
29. BACKHOUSE O, SIMMONS I, FRANK A, CASSELS, BROWN A. Optic nerve breast metastasis mimicking meningioma. *Aust NZ J Ophthalmol* 1998; 26: 247-249.
30. SMITH GI, JEFFREY MJ, ZAKI G. Enophthalmos caused by metastatic breast carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Furg* 2002; 39: 487-489.
31. CHANG BY, CUNNIFFE G, HUTCHINSON C. Enophthalmos associated with primary breast carcinoma. *Orbit* 2002; 21: 307-310.
32. LAGRÈZE WD, WESENDAHL TA, KOMMERELL G. Enophthalmus durch Orbitametastase eines Mama-Carzinoms. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1997; 211: 68-69.

33. MOHADJER Y, HOLDS JB. Orbital metastasis as the initial finding of breast carcinoma: a ten-year survival. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2005; 21: 65-66.
34. KUO SC, HSIAO SC, CHIOU CC, CHEN FF, HUANG KC. Metastatic carcinoma of the breast: A case with the unusual presentation of unilateral periorbital edema. *Jpn J Ophthalmol* 2008; 52: 305-307.
35. KUCHEL JM, BOWLING JC. Bilateral lower eyelid masses. Orbital (intraorbital and extraocular) metastases in breast cancer. *Arch Dermatol* 2006; 142: 1351-1356.
36. ZHANG GJ, ADACHO I, YIN DF, NARABAYASHI M, TOKUE Y, WATANABE T et al. Eyelid metastases from breast cancer showing marked response to chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol* 1995; 25: 10-15.
37. SAITOH A, AMENIYA T, TSUDA N. Metastasis of breast carcinoma to eyelid and orbit of a postmenopausal woman: good response to tamoxifen therapy. *Ophthalmologica* 1997; 211: 362-366.
38. ASPROUDIS I, GOREZIS S, CHARALAPOPOULOS K, STEFANIOTOU M, PESCHOS D, PSILAS K. Breast carcinoma metastasis to the orbit and paranasal sinuses: a case report. *Exp Oncol* 2004; 26: 246-248.
39. CHANDRAN R, LEE AG. Elevation of serum tumor marker CA 15.3 levels as the first manifestation of metastatic breast cancer to the cavernous sinus. *J Neuroophthalmol* 1998; 18: 176-177.
40. RYAN MW, RASSEKH CH, CHALJUB G. Metastatic breast carcinoma presenting as cavernous sinus syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 666-668.
41. BONE I, HADLEY DM. Syndromes of the orbital fissure, cavernous sinus, cerebello-pontine angle, and Skull base. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76 (Suppl 3): iii29-iii38.
42. FYRMPAS G, TELEVANTOU D, PAPAGEORGIOU V, NOFAL F, CONSTANTINIDIS J. Unsuspected breast cancer presenting as orbital rhinosinusitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265: 979-982.
43. HARTSTEIN ME, GROVE AS JR, WOOG JJ. The role of the integrin family of adhesion molecules in the development of tumors metastatic to the orbit. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1997; 13: 227-238.
44. MORRIS CL, MUKUNDAN S JR, HEIMANN A, CUMMINGS TJ, CHESNUTT DA. Stage IV primitive-appearing sinus and orbital rhabdomyosarcoma presenting in a 68-year-old female previously treated for breast cancer. *Orbit* 2008; 27: 73-77.
45. SINGH RP, TULLIS S, HATTON M, RUBIN PA. Orbital metastasis from ovarian carcinoma in a patient with BRCA-2 mutation. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 2006; 22: 298-299.
46. HISHAM RB, THUAIBAH H, GUI YA. Mucinous adenocarcinoma of the rectum with breast and ocular metastases. *Asian J Surg* 2006; 29: 95-97.
46. STEFANYSZYN MA, DE VITA MG, FLANAGAN JC. Breast carcinoma metastatic to the orbit. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 1987; 3: 43-47.
47. BEN SIMON GJ, ANNUNZIATA CC, FINK J, VILLABLANCA P, MCCAN JD, GOLDBERG RA. Rethinking orbital imaging establishing guidelines for interpreting orbital imaging studies and evaluating their predictive value in patients with orbital tumors. *Ophthalmology* 2005; 112: 2196-2207.
48. HASSO AN, DRAYER BP, ANDERSON RE, BRAFFMAN B, DAVIS PC, DECK MD et al. Orbits, vision and visual loss. American College of Radiology. ACR Appropriateness Criteria. *Radiology* 2000; 215: 579-587.
49. MAYA MM, HEIER LA. Orbital CT. Current use in the MR era. *Neuroimaging Clin N Am* 1998; 8: 651-683.
50. CONNEELY MF, HACEIN-BEY L, JAY WM. Magnetic resonance imaging of the orbit. *Semin Ophthalmol* 2008; 23: 179-189.
51. BARAKOS JA, DILLON WP, CHEW WM. Orbit, skull base, and pharynx: Contrast-enhanced fat suppression MR imaging. *Radiology* 1991; 179: 191-198.
52. PEYSTER RG, SHAPIRO MD, HAIK BG. Orbital metastasis: role of magnetic resonance imaging and computed tomography. *Radiol Clin North Am* 1987; 25: 647-652.
53. HESSELINK JR, DAVIS KR, WEBER AL, DAVIS JM, TAVERAS JM. Radiological evaluation of orbital metastases, with emphasis on computed tomography. *Radiology* 1980; 137: 363-366.
54. BERGÈS O, KOSKAS P, LAFFITE F, PIEKARSKI JD. Échographie de l'oeil et de l'orbite avec un échographe polyvalente. *J Radiol* 2006; 8: 345-353.
55. ALONSO O, NÚÑEZ M, CÁNEGA J, GUI SOLI D, MIT F, LAGO G et al. Evaluation of ocular tumors with technetium-99m-MIBI: planar pinhole technique or SPECT? *J Nucl Med Technol* 2000; 28: 85-87.
56. GUPTA S, SOOD B, GULATI M, TAKHTANI D, BAPURAJ R, KHANDELWAL N et al. Orbital mass lesions: US-guided fine-needle aspiration biopsy - experience in 37 patients. *Radiology* 1999; 213: 568-572.

57. TOLLER KK, GIGANTELLI JW, SPALDING MJ. Bilateral orbital metastases from breast carcinoma. A case of false pseudotumor. *Ophthalmology* 1998; 105: 1897-1901.
58. ARORA R, REWARI R, BETHARIA SM. Fine needle aspiration cytology of orbital and adnexal masses. *Acta Cytol* 1992; 36: 483-491.
59. BULLOCK JD, YANES B. Metastatic tumors of the orbit. *Ann Ophthalmol* 1980; 12: 1392-1394.
60. GODEIRO K, ODASHIRO AN, ODASHIRO DN, FERNANDES BF, BURNIER MN JR, CALLEJO S. Immunohistochemical panel of undifferentiated orbital metastatic carcinomas. *Orbit* 2007; 26: 101-106.
61. WOLSTENCROFT SJ, HODDER SC, ASKILL CF, SUGAR AW, JONES EW, GRIFFITHS AP. Orbital metastasis due to interval lobular carcinoma of the breast: a potential mimic of lymphoma. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1419-1421.
62. RATANATHARATHORN V, POWERS WE, GRIMM J, STEVERSON N, HAN I, AHMAD K et al. Eye metastasis from carcinoma of the breast: diagnosis, radiation treatment and results. *Cancer Treat Rev* 1991; 18: 271-276.
63. AMICHETTI M, CAFFO O, MINATEL E, RONCANDIN M, VALLI MC, LOZZA L et al. Ocular metastases from breast carcinoma: A multicentric retrospective study. *Oncol Rep* 2000; 7: 761-765.
64. BURMEISTER BH, BENJAMIN CS, CHILDS WJ. The management of metastases to eye and orbit from carcinoma of the breast. *Aust NZ J Ophthalmol* 1990; 18: 187-190.
65. ZWICKER F, HERFARTH K, WELZEL T, AULMANN S, DITHMAR S, HOF H et al. Palliative radiotherapy of retrobulbar orbit metastases due to breast cancer. *Onkologie* 2008; 31: 529-533.
66. PORCEL JM, SALUD A, BALIL A. Exoftalmos unilateral secundario a metástasis orbitaria. *An Med Interna* 2002; 19: 159-160.
68. SHOME D, ESMAELI B. Targeted monoclonal antibody therapy and radioimmunotherapy for lymphoproliferative disorders of the ocular adnexa. *Curr Opin Ophthalmol* 2008; 19: 414-421.
69. SHARMA NS, OOI JL, MASSELOS K, HOOPER MJ, FRANCIS JC. Zoledronic acid infusions and orbital inflammatory disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 1410-1411
70. GUNALP I, GUNDUZ K. Metastatic orbital tumors. *Jpn J Ophthalmol* 1995; 39: 65-70.

