

Detección de cáncer oculto de mama metastásico con compromiso ocular. Presentación de un caso clínico

Detection of hidden metastatic breast cancer with ocular engagement. A clinical case report

Dadier Marrero González^{1*}, Lizeet López Díaz² y María Isabel Aldama Rodríguez³

¹Facultad Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Manabí. Portoviejo, Ecuador.

²Hospital General Docente Leopoldito Martínez. Mayabequé. Cuba.

³Hospital Clínico – Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, La Habana, Cuba.

*dmarrero@utm.edu.ec

Caso clínico

Recibido:16-01-2018

Aceptado:07-08-2018

Resumen

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en el sexo femenino y la segunda causa de muerte por cáncer en la mujer, puede hacer metástasis en pulmón, hígado, hueso, cerebro y órbita, representando esta última menos del 1 % de los casos reportados. Con el objetivo de describir un caso clínico atípico, se reporta una paciente de 56 años, que debuta con cefalea frontal y adenopatías cervicales unilaterales. La biopsia de adenopatía cervical informó: metástasis de un carcinoma poco diferenciado de origen mamario con receptores hormonales de estrógeno y progesterona positivos por Inmunohistoquímica (IHQ). Con estudios de extensión negativos y sin presencia de lesión mamaria-axilar, se interpreta como un cáncer oculto de mama metastásico con compromiso ocular. Actualmente en seguimiento controlado de su enfermedad, aunque mantiene cefalea y pérdida de visión, pero sin enfermedad visceral ni primaria demostrable. Con este trabajo se pretende demostrar la importancia del diagnóstico diferencial y oportuno de los tumores metastásicos intraorbitarios.

Palabras clave: Neoplasias de la mama, cáncer orbitario, metástasis.

Abstract

Breast cancer is the most frequent malignancy in females and the second cause of cancer death in women can metastasize to lung, liver, bone, brain, and orbit, representing the latter less than 1% of reported cases. With the aim of describing an atypical clinical case, a 56 years old female patient was reported, who debuted with a frontal headache and unilateral cervical adenopathies. The cervical adenopathy biopsy reported: metastasis of a poorly differentiated carcinoma of mammary origin; with hormone receptors of estrogen and progesterone positive by Immunohistochemistry (IHC). With negative extension studies and no presence of the mammary-axillary lesion, it is interpreted as a hidden cancer of the metastatic breast in orbit. Currently in the controlled monitoring of his

disease, although he maintains a headache and loss of vision but no visceral disease or primary provable. This work aims to demonstrate the importance of differential and timely diagnosis of intraorbital metastatic tumors.

Keywords: neoplasma mammary cancer, orbital cancer, metastasis.

Introducción

El cáncer de mama es un problema creciente y desafiante para los servicios de salud en todo el mundo. En Estados Unidos, de cada diez mujeres, nueve desarrollarán esta enfermedad en el transcurso de su vida; en Cuba, la incidencia de esta patología maligna es de 45,8 por cada 100.000 mujeres cada año, y representa el 15,6 % de las defunciones por cáncer, solo superada por el cáncer de pulmón¹. La mayoría de las pacientes con carcinoma de mama son diagnosticadas por el examen físico, ecografía y mamografía; sin embargo, ocasionalmente su forma de presentación es atípica.

La introducción de la mamografía redefinió el término «tumor primario oculto», pero no modificó el tratamiento porque muchos de estos tumores no se identifican en la mamografía, la sensibilidad del método cae desde un 90 % en el cáncer de mama sintomático hasta un 25 % en el caso de cáncer de mama oculto². El advenimiento de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), ha hecho que se pueda localizar en muchas ocasiones con éxito el tumor primario en el cáncer oculto de mama, por lo que se espera que disminuya en los próximos años la frecuencia de esta presentación³.

La situación clínica en la que se detectan ganglios axilares afectos por metástasis de adenocarcinoma, pero sin evidenciarse tumor en la mama no es frecuente y solo se presenta entre el 0,3 y 0,8 % de todos los tumores de la mama. En general, son formas de presentación infrecuentes, representan como máximo el 0,5 % de todos los tumores mamarios^{1,4}. En el carcinoma oculto de mama no se pueden evaluar muchas de las características del tumor primario tales como: tamaño tumoral, grado histológico, índice mitótico, entre otros. Pero a veces, se pueden describir parámetros que tienen valor pronóstico como receptores hormonales, genes de proliferación o Her-2^{2,4}.

La PET y la gammagrafía mamaria permiten ver la actividad maligna a nivel celular, pudiendo descubrir tumores de 1 a 3 mm de diámetro en pacientes con algún tipo de manifestación a distancia. En la 94ª Asamblea científica anual de la Sociedad de Radiología (94th *Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America* (RSNA 2008)), se presentaron resultados esperanzadores con la PET y resultados similares con la gammagrafía mamaria. La PET mide actividad celular mediante la fluordesoxiglucosa presente en la célula mamaria maligna y la gammagrafía de mama usa SESTA-MIBI para medir actividad celular. El otro método diagnóstico que se puede usar para la detección de cáncer mamario oculto, es la RMN, que identifica el primario en aproximadamente 70 % de las pacientes, cambiando el estadio T (tamaño tumoral) de un T0 a un definido T1 hasta T3⁵. La decisión de la terapéutica no debe ser basada solo en el examen imagenológico. Para lograr una buena detección de neoplasia maligna, aproximadamente entre 20 y 30 %, requieren exámenes imagenológicos

adicionales y muestras de tejidos antes de la cirugía. Entre el 30 al 60 % de las lesiones sospechosas que se recomienda biopsias, estas resultan benignas^{3, 10}.

El cáncer de mama oculto tiene una baja incidencia en Cuba y en el mundo, por lo que el objetivo de este trabajo es describir un caso clínico atípico diagnosticado en el Hospital Hermanos Ameijeiras de La Habana, Cuba, que aún se mantiene sin evidencia de lesión mamaria.

Presentación del caso

Paciente femenina de 56 años de edad, con antecedentes patológicos familiares de cáncer de mama en familiares de primera y segunda generación, que acudió a los servicios de un hospital general en febrero de 2015, por presentar cefalea frontal. Se valora por servicio de Medicina Interna donde recibió numerosos tratamientos médicos. A los 6 meses de evolución refiere la paciente presentar aumento de volumen de la región cervical izquierda y pérdida brusca de la visión, se decide enviar a consulta de oftalmología.

Examen físico

(i) Sistema hemolinfopoyético: Se palpan adenopatías cervicales unilaterales a predominio izquierdo de consistencia pétrea móvil, no fija a planos profundos, (ii) Fondo de ojo: Se observa aumento de la densidad del humor acuoso, no evidencia de tumor intraorbitario, (iii) Exámenes de laboratorio Hemoglobina: 100 g/L y LDH: 560 mmol/L, (iv) Estudios Imagenológicos: Ultrasonido de región cervical (rastreo ganglionar) hacia la región lateral izquierda se observa imagen compleja de contorno irregular que mide 24 x 22 mm que impresiona estar en relación con adenopatía cervical, y otras dos de iguales características la mayor de 10 mm. Radiografía de tórax, ultrasonido abdominal y pelvis, ultrasonido de mama y mamografía: Normales. Se realizó exéresis del ganglio cervical y la biopsia informó: Tumor maligno epitelial fibroso poco diferenciado de origen mamario.

Estudios anatomopatológicos:

En la Tabla 1 se muestran los resultados de los estudios inmunohistoquímicos para los marcadores moleculares y receptores hormonales.

Tabla 1. Estudios inmunohistoquímicos.

Examen	Valor
Receptores hormonales de estrógeno y progesterona (RE/RP)	90 % +
Prueba inmunohistoquímica para Marcador tumoral CK	+
Prueba inmunohistoquímica para Marcador tumoral CD 20	-
Prueba inmunohistoquímica para Marcador tumoral CK 7	+
Citología ocular para células neoplásicas	+

Al mantenerse en incremento el humor acuoso ocular sin evidencia objetiva de causa, se decide puncionar el mismo y la citología informó: positivo de células neoplásicas. Se discute en colectivo en el Servicio de Oncología y se decide tratar como un cáncer oculto de mama. Se propone tratamiento con quimioterapia secuencial esquema Doxorrubicina 60 mg/m²sc/día1 + Ciclofosfamida 600 mg/m²sc/día1 cada 3 semanas por 4 ciclos, más Paclitaxel 175 mg/m²sc/día1 cada 3 semanas, por 4 ciclos cada uno. Al concluir el tratamiento se indican los estudios de extensión constatándose respuesta completa de la enfermedad a nivel cervical y se decide pasar a tratamiento hormonal: Letrozol 2,5 mg via oral, una vez al día por un periodo de 5 años.

Actualmente, la paciente se encuentra sin enfermedad sistémica, conforme al estadio ECOG 1 (*Eastern Cooperative Oncology Group*) por mantener cefalea frontal que se alivia con analgésicos de primer nivel. El fondo de ojo no mostró lesión tumoral visible al examen.

Aspectos éticos

A la paciente se le informó acerca de los procedimientos a realizar y se obtuvo la firma del consentimiento informado.

Discusión

Las metástasis orbitarias representan una entidad definida dentro de la afectación ocular secundaria a la diseminación a distancia del cáncer de mama. 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)⁶. En otra serie amplia recogida en un centro de patología orbitaria alemán, se encontró una incidencia de metástasis orbitarias cercana al 2 %⁷. En un estudio japonés en el cual se evaluaron a 244 pacientes, las metástasis supusieron un 2 % del total de los tumores orbitarios⁸. Otro estudio de 612 tumores orbitarios con análisis histopatológico por biopsia, mostró que un 6 % eran metástasis⁹.

Amemiya y col.,⁹ 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 metástasis orbitaria del carcinoma de pulmón células no pequeñas ocupaban el primer lugar en incidencia⁹.

Cuando se realizan estudios anatomopatológicos 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 metastásico, 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.

El 50% de las metástasis en la órbita son de localización extraconal y el resto o son intraconales (30 %) o incluyen ambas localizaciones (20 %)¹¹. La distribución de las metástasis dentro del ojo varía considerablemente. La coroides es la estructura ocular más frecuentemente afectada, en ella se presenta el 81 % de las metástasis oculares. En menor proporción se localiza en el cuerpo ciliar, iris, retina y nervio óptico. Se estima que 9 % de todas las metástasis del organismo, tiene la coroides como primera localización⁵⁻⁷.

La biopsia por punción y aspiración con aguja fina (BAAF) es una excelente opción para obtener un diagnóstico certero en caso de sospecha de metástasis que, si tiene éxito, permite la confirmación anatomopatológica 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 posterior¹¹. 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 órbita y cuya elevación se ha descrito específicamente en algunas pacientes con metástasis orbitarias del cáncer de mama¹¹.

Cuando la tumoración orbitaria produzca dolor o pérdida de visión pueden realizarse tratamientos paliativos mediante radioterapia, quimioterapia o incluso cirugía. 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 visión¹².

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. La terapia hormonal también se ha utilizado como tratamiento paliativo en las metástasis de tumores que son hormonossensibles, como en la mayoría de las neoplasias 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 años^{5, 7, 10-12}.

El pronóstico de los pacientes con metástasis orbitaria de una neoplasia de mama es malo en la mayoría de los casos y va a depender del diagnóstico temprano del tumor primario, el tipo histológico y la respuesta al tratamiento.

Frente a una adenopatía metastásica de origen mamario, sin otro tumor primario demostrable, de todos modos, se debería realizar vaciamiento axilar como una forma de proveer factores pronósticos (números de ganglios involucrados, nivel de estos y estudios

de receptores hormonales), además que éste representa una excelente forma de obtener control local de la enfermedad en la axila^{11,12}. En el caso de una lesión radiológica sospechosa, se recomienda realizar una biopsia radioquirúrgica o estereotáxica, ya que la tendencia actual es no realizar una mastectomía a ciegas, como clásicamente se había realizado, puesto que alrededor de un tercio de los casos no se encontrará el tumor primario en la pieza resecada. Por otro lado, no hay evidencia de una mejoría de la sobrevida comparado con el grupo que solo recibe terapia adyuvante, es decir tratamiento de quimioterapia y radioterapia sin cirugía. Algunos grupos de trabajo sobre todo europeos sugieren realizar cuadrantectomía supero externa, ya que la mayoría de los tumores se alojarían en ese cuadrante o bien solamente realizar radioterapia exclusiva como alternativa a la mastectomía¹³. Esto se encuentra fundamentado básicamente en la alta incidencia de lesiones tempranas en este grupo de pacientes, en la cercanía de esta zona a la axila. Se reporta un 67 % de muestras positivas en estos tejidos estudiados. Los reportes de mujeres con mastectomías innecesarias basadas en los hallazgos falso-positivos de la mamografía demuestran que las decisiones de la conducta quirúrgica por el equipo multidisciplinario y las mujeres enfermas, deben ser tomadas con la confirmación histológica y no solo por lesiones sospechosas en mamografías o MRI¹⁴.

Conclusiones

Ante un tumor de mama de rara aparición clínica, se debería realizar estudios oculares para descartar o confirmar las posibles asociaciones, mediante estudios de fondo de ojo, y estudios inmunohistoquímicos. Esto constituye uno de los desafíos actuales para realizar un buen diagnóstico pero que puede ser tratado. De ahí la importancia de pensar siempre en enfermedades sistémicas ante la presencia de cualquier síntoma sin explicación evidente y sin manifestación objetiva, porque no siempre el síntoma tiene relación con la causa y hay que mantener una visión amplia que nos oriente al diagnóstico, y más si se confirma la presencia de una enfermedad neoplásica de origen desconocido.

Agradecimientos y conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés y agradecen al Hospital Hermanos Ameijeiras por su colaboración para llegar al diagnóstico de esta patología tan infrecuente.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud Pública. Registro Nacional de Cáncer. La Habana: MINSAP; 2016. Disponible en <http://docplayer.es/8852685-Ministerio-de-salud-publica.html>. Consultado el Enero 2018.
2. Shields JA, Shields CL, Scartozzi R. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions. The 2012 Montgomery Lecture, part 1. Ophthalmol 2004; 111:

- 997-1008. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161642003014957>. Consultado Enero 2018.
3. Holland D, Maune S, Kovacs G, Behrendt S. Metastatic tumors of the orbit: a retrospective study. *Orbit* 2003; 22: 15-24. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007/s10384-006-0342-0>
 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* 2010; 49: 49-55. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10384-004-0147-y>. Consultado en Diciembre 2017.
 5. Char DH, Miller T, Kroll S. Orbital metastases: diagnosis and course. *Br J Ophthalmol* 2007; 81: 386-390. Disponible en <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2533081926>. Consultado en Diciembre 2017.
 6. Moon Y, Kang S, Ahn CJ, Sa HS. Clinical Characteristics of Metastatic Orbital Tumors: Our Experience with 27 Cases. *J Korean Ophthalmol Soc.* 2018 Jan;59(1):1-8. Disponible en <https://doi.org/10.3341/jkos.2018.59.1.1>. <https://doi.org/10.3341/jkos.2018.59.1.1>. Consultado en Diciembre 2017.
 7. Fahmy P, Heegaard S, Jensen OA, Prause JU. Metastases in the ophthalmic region in Denmark 1969-98. A histopathological study. *Acta Ophthalmol Scand* 2013; 81: 47-50. Disponible en <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00432-004-0606-3>. Consultado en Diciembre de 2017.
 8. Prat-Bartomeu J. Metástasis orbitarias en el adulto. *Rev. Neurol.* 2010; 31: 1261-1263.
 9. Amemiya T, Hayashida H, Dake Y. Metastatic orbital tumors in Japan: a review of the literature. *Ophthalmic Epidemiol* 2012; 9: 35-47. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000600012.
 10. Schick U, Lermen O, Hassler W. Management of orbital metastases. *Zentralbl Neurochir* 2006; 67: 1. Disponible en https://www.researchgate.net/publication/12356638_Secondary_orbital_melanomas_Analysis_of_15_cases
 11. Merrill CF, Kauffman DI, Dimitrov NV. Breast cancer metastatic to the eye is a common entity. *Cancer* 2011; 68: 623-627. Disponible en <https://scholars.opb.msu.edu/en/publications/breast-cancer-metastatic-to-the-eye-is-a-common-entity-3>. Consultado Enero 2018
 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. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15365823>
 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. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000600012. Consultado en Abril 2018

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* 2010; 6: 204-208. Disponible en http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272008000600012. Consultado en Enero 2017