

CÁNCER DE MAMA BILATERAL

**Juan Martín Ipiña,* Eduardo González,* Cristina Noblía,*
Eduardo Armanasco,* María Eugenia Azar,* Diana Montoya,*
Carlos Cresta Morgado ****

RESUMEN

El cáncer de mama bilateral, definido como la presencia de un tumor primario e independiente en cada mama, es poco frecuente y puede ser de presentación simultánea o sucesiva. Se presenta una serie retrospectiva de 89 casos tratados por el Departamento de Patología Mamaria del Instituto Oncológico Ángel H. Roffo entre enero de 1990 y julio de 2006.

Se analiza edad y forma de presentación, características clínicas e histológicas, intervalo entre el primero y el segundo tumor, compromiso axilar y tratamientos realizados.

En los sincrónicos la edad promedio de aparición fue de 62 años y la forma clínica de presentación como nódulo palpable bilateral en el 77% de los casos.

En los metacrónicos la edad promedio de aparición del primer tumor fue de 48 años, con un período promedio entre el primero y el segundo tumor de 102 meses, y la forma clínica de presentación como nódulo palpable bilateral en el 68% de los casos.

El tipo histológico más frecuente fue el carcinoma ductal infiltrante con un 25% de carcinoma lobulillar infiltrante, tanto en los sincrónicos como en metacrónicos.

La axila fue positiva en el 71% de los casos sincrónicos y en el 57% de los casos del primer tumor de los metacrónicos, sin diferencia significativa con el segundo tumor.

El tratamiento es independiente en cada mama y esta regido por el estadio tumoral, sin ser la bilateralidad un factor determinante de éste.

Palabra clave

Cáncer bilateral.

SUMMARY

Bilateral breast carcinoma, defined as the presence of primary tumor in independent site of the breast, is rare and not frequent, and it can show up as simultaneously or successively. We report a retrospective study of 89 cases treated by the department of mastology in the Ángel Roffo Oncologic Institute between January 1990 and July 2006.

Age, forms of presentation, clinical characteristics, histologic type, average difference between the appearance of the first and the second tumor, axillary node

Departamento de Mastología. Instituto de Oncología Ángel H. Roffo. Universidad de Buenos Aires.

* Médico del Departamento.

** Jefe del Departamento.

Correo electrónico para el Dr. Juan Martín Ipiña: jmidoc@ciudad.com.ar

compromise and treatments are analyzed.

In the synchronic group, the tumor appeared in patients averaged 62 years old and it is presented clinically as a bilateral palpable nodule in 77% of cases.

In the metachronic group, the first tumor appeared 48 years old; there was an average difference of 102 months between the appearance of the first and second tumor, and it was clinically presented as a bilateral palpable nodule in 68% of cases.

The most frequent histologic type found was infiltrating ductal carcinoma with 25% of infiltrating lobular carcinoma, both in synchronic and metachronic groups.

Axile was found positive in 71% of synchronous and in 57% of cases in the first tumor of the metachronic group, with no significative difference with the second tumor.

Treatment is independent for each breast and is ruled by the tumoral stage without bilaterality being a determining factor.

Key word

Carcinoma bilateral.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama bilateral se define como la presencia de un tumor primario e independiente en cada mama y puede ser de presentación simultánea llamado sincrónico o de presentación sucesiva también llamado metacrónico.

El período necesario para definirlo como sincrónico o metacrónico varía según los distintos autores desde los 2 meses hasta el año. En el Instituto Roffo consideramos como sincrónico al carcinoma detectado dentro del año del diagnóstico del primer tumor.

El compromiso bilateral también puede ser consecuencia de la propagación local, recidiva o por metástasis de un tumor primitivo contralateral, existiendo múltiples criterios citológicos y clínicos que ayudan a determinar si una lesión es primaria o metastásica, siendo las pruebas clínicas negativas de diseminación local o a distancia del tumor primario, el dato más importante para considerar el tumor contralateral como primitivo e independiente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo basado en datos de 89 historias clínicas de pacientes tra-

tadas por el Departamento de Mastología del Instituto de Oncología Á. H. Roffo desde enero de 1990 a julio de 2006.

De las 89 pacientes, 61 presentaron carcinoma bilateral simultáneo y 28 sucesivo.

El diagnóstico se realizó mediante biopsia por congelación cuando el tratamiento inicial fue quirúrgico, biopsia diferida cuando el tratamiento inicial fue sistémico, o por revisión de preparado en los casos derivados con diagnóstico.

La mamografía se realizó en todas las pacientes y la estadificación inicial y la reestadificación anual, se realizó con laboratorio, radiografía de tórax, ecografía hepática y centellograma óseo.

RESULTADOS

Simultáneos o sincrónicos (n=61)

De los pacientes con carcinoma simultáneo (61 casos), la edad promedio de presentación fue de 62 años con un rango de edades de 37 a 90 años.

El 15% (9 pacientes) eran premenopáusicas al momento del diagnóstico, el 79% (48 pacientes) eran posmenopáusicas y el 6% (4 pacientes)

Número de casos	Tipo histológico (n=61)	Número de casos	Asociación (n=61)
36	NOS bilateral	36	NOS + NOS
7	NOS unilateral Esp. unilateral	3 4	NOS + Ca. tubular Ca. lobulillar + NOS
10	Esp. bilateral	7 2 1	Ca. lobulillar bilateral Ca. lobulillar + Ca. papilar Ca. lobulillar + Ca. mucinoso
1	In situ bilateral	1	CDIS + CDIS
6	In situ unilateral	5 1	CDIS + NOS Ca. lobulillar + CDIS
1	Indeterminado	—	—

Cuadro I. Asociaciones histológicas en carcinomas simultáneos.

eran perimenopáusicas, con un período de amenorrea menor a 1 año.

Dentro de los antecedentes familiares oncológicos, 10 pacientes (16%) presentaban familiar de primer grado con carcinoma de mama, sólo 2 pacientes (3%) refirieron el mismo diagnóstico en familiar de segundo y tercer grado, y en 13 pacientes (21%) había antecedentes oncológicos no mamarios, siendo en 1 caso cáncer de ovario y en 2 casos cáncer de próstata.

El tiempo promedio de demora en la consulta fue de 27 meses, con un tiempo variable entre 2 y 120 meses.

Clínicamente, 47 pacientes (77%) tuvieron tumor palpable bilateral, 9 pacientes (15%) nódulo palpable unilateral y en 5 casos (8%) fue no palpable bilateral, con un tamaño tumoral promedio de 3,5 cm y no hubo diferencia significativa de tamaño entre el lado derecho e izquierdo.

Histológicamente, los tumores fueron infiltrantes o invasores bilaterales en 54 casos (88%), infiltrante unilateral con in situ contrala-

teral en 6 casos (10%), e in situ bilateral en un solo caso (2%).

De los 54 casos de tumor infiltrante bilateral, el tipo histológico fue: en 36 casos NOS bilateral; en 7 casos uno NOS y uno especial; y en 10 casos los dos tumores fueron especiales.

Las combinaciones histológicas se muestran en el Cuadro I.

Con relación a los factores de pronóstico y predicción, se determinaron receptores de estrógeno en 41 pacientes, receptores de progesterona en 37 pacientes y HER-2/neu en 35 pacientes, obteniendo los resultados que se muestran en el Cuadro II.

Fueron posibles de tratamiento quirúrgico 53 pacientes, 3 pacientes no concurren más a la consulta antes de realizar el tratamiento quirúrgico programado, 1 paciente se negó a todo procedimiento invasivo, y en 4 casos se realizó *tru-cut* bilateral por que se negaron a otro procedimiento mayor.

El tratamiento quirúrgico utilizado se describe en el Cuadro III.

Factor de pronóstico	Positivo bilateral	Positivo unilateral	Negativo bilateral
Receptores de estrógeno	33 (81%)	3 (7%)	5 (12%)
Receptores de progesterona	26 (70%)	7 (19%)	4 (11%)
HER-2/neu	3 (9%)	4 (11%)	28 (80%)

Cuadro II. Factores de pronóstico y predicción en carcinomas sincrónicos.

Número de casos	Procedimiento quirúrgico utilizado
27	Operación de Madden y/o mastectomía simple más GC bilateral
10	Operación de Madden o mastectomía simple más GC unilateral y cirugía conservadora contralateral
15	Cirugía conservadora bilateral
1	Mastectomía simple bilateral

Cuadro III. Tratamiento quirúrgico en tumores sincrónicos (n=53).

Se realizó técnica de reconstrucción en 5 pacientes, en 4 casos con colocación de expansor transitorio y posterior cambio por prótesis, y en 1 caso con colgajo TRAM bilateral.

La axila fue positiva en el 71% de los casos (43 pacientes); en el 46% de los casos positiva unilateral (28 pacientes), en el 25% fue positiva bilateral (15 pacientes) y en el 29% (18 pacientes) fue negativa bilateral.

La estadificación determinó: E 0, 1 paciente (2%); E I, 6 pacientes (10%); E II, 24 pacientes (39%); E III, 30 pacientes (49%).

Catorce pacientes (23%) realizaron quimioterapia neoadyuvante, 33 pacientes (54%) realizaron quimioterapia adyuvante, 35 pacientes (57%) realizaron hormonoterapia y 27 pacientes (45%) realizaron radioterapia.

No se detectó ningún caso de recaída local.

Sucesivos o metacrónicos (n=28)

De las pacientes con carcinoma de mama sucesivo (28 pacientes), la edad promedio de presentación del primer tumor fue de 48 años, con un rango de edades entre 29 y 74 años.

El 54% (15 pacientes) eran premenopáusicas y el 46% (13 pacientes) eran posmenopáusicas.

Dentro de los antecedentes familiares on-

cológicos, 3 pacientes (11%) presentaban familiar de primer grado con cáncer de mama, una sola paciente (4%) refirió el mismo diagnóstico en familiares de segundo grado y 5 pacientes (18%) presentaban antecedente oncológico no mamario.

El período promedio entre la aparición del primero y del segundo tumor fue de 102 meses, con un rango entre 18 y 264 meses.

Clínicamente, 18 pacientes (64%) tuvieron los dos tumores palpables y 10 pacientes (36%) tuvieron un tumor palpable y el otro no palpable. Dentro de los no palpables, hubo un solo caso en el primer tumor (4%) y 9 casos en el segundo tumor (32%), como se muestra en el Cuadro IV.

El tamaño tumoral promedio para el primer tumor fue de 3,26 cm con un rango de 1,5 a 10,0 cm, y para el segundo fue de 2,90 cm con un rango entre 0,4 y 10,0 cm.

Hubo 2 casos multicéntricos en el primer tumor y 3 casos de carcinoma inflamatorio en el segundo.

Histológicamente, los tumores fueron infiltrantes o invasores en 27 casos (96%) del primer tumor con un solo tumor in situ y en 23 casos (82%) del segundo tumor con 5 casos de tumor in situ.

Los tipos histológicos son los que se mues-

Clínica	Primer tumor (n=28)	Segundo tumor (n=28)
Palpable	27 (96%)	19 (68%)
No palpable	1 (4%)	9 (32%)

Cuadro IV. Presentación clínica de tumores sucesivos.

PRIMER TUMOR (n=28)			
Tipo	Subtipo		
NOS	21	NOS	
Especiales	6	Tubulares	1
		Medulares	2
		Lobulillares	2
		Mucinosos	1
CDIS	1	CDIS	1
SEGUNDO TUMOR (n=28)			
Tipo	Subtipo		
NOS	15	NOS	
Especiales	8	Lobulillares	6
		Adenoide quístico	1
		Micropapilar	1
CLIS	1	CLIS	
CDIS	4	CDIS	

Cuadro V. Tipos histológicos en tumores metacrónicos.

tran en el Cuadro V.

Las asociaciones histológicas observadas son las que se muestran en el Cuadro VI.

Del primer tumor fueron posibles de tratamiento quirúrgico 27 pacientes, realizando en 13 pacientes cirugía conservadora, 12 operaciones de Madden, 2 operaciones de Halsted y en 1 caso se realizó biopsia para histología y receptores hormonales.

Del segundo tumor se realizaron 14 cirugías conservadoras, 10 operaciones de Madden, 1 mastectomía simple y 3 biopsias tridimensionales, por presentar clínica de carcinoma inflamatorio.

Se realizaron tres procedimientos de reconstrucción, un TRAM y dos colocaciones de expansor con posterior prótesis.

La axila fue positiva en el 57% de los casos en el primer tumor (16 pacientes) y en 54% (15 pacientes) de los casos en el segundo tumor.

Se detectaron recaídas locales en 10 pacientes (37%), siendo en 2 casos bilateral.

De la comparación entre los dos tipos de presentación surge el Cuadro VII.

Asociación	Número
NOS + NOS	13
NOS + CDIS	4
Lobulillar + lobulillar	3
NOS + lobulillar	2
NOS + adenoide quístico	1
Lobulillar + tubular	1
NOS + mucinoso	1
Lobulillar + CDIS	1
Micropapilar + CDIS	1
NOS + CLIS	1

Cuadro VI. Asociaciones histológicas en tumores metacrónicos.

DISCUSIÓN

El período necesario para definir un tumor bilateral como sincrónico o metacrónico varía según los distintos autores desde los 2 meses hasta el año; consideramos en el Instituto Roffo como sincrónico el carcinoma detectado dentro del año del diagnóstico del primer tumor, pero en los casos simultáneos presentados en nuestra serie el diagnóstico fue al mismo tiempo en todos los casos, excepto en un caso que presentó microcalcificaciones en la mama contralateral que a los 6 meses fueron revaluadas y se realizó biopsia con diagnóstico de carcinoma infiltrante.

La frecuencia de presentación varía entre 3% a 12%, siendo más frecuentes los metacrónicos con un 66% del total de los cánceres bilaterales; ya que el antecedente de riesgo oncológico más frecuente es el cáncer de la mama opuesta, aumentando el riesgo entre un 0,5% a 1,0% por año, dependiendo de la edad de la paciente y otros factores de riesgo asociados.

En nuestra serie se presentan como más frecuentes los carcinomas sincrónicos por la forma de identificación y reclutamiento de pacientes y no porque refleje la verdadera incidencia de esta variedad.

Se considera como subgrupo de alto riesgo para desarrollar cáncer de mama metacrónico a las pacientes con cáncer inicial en la primera mama (Estadio 0 y I), con buen pronóstico de

Presentación	Simultáneo	Sucesivo
Edad promedio	62	48
Posmenopáusica	78%	46%
Palpable bilateral	77%	64%
Infiltrante bilateral	88%	82%
Recaída local	—	37%

Cuadro VII. Comparación entre tumores sincrónicos y metacrónicos.

sobrevida y menores de 50 años, coincidentes con nuestra serie con una edad promedio de 48 años.

El carcinoma lobulillar invasor se asocia más con la bilateralidad que el carcinoma ductal, con mayor riesgo de cáncer contralateral principalmente de tipo metacrónico. En nuestra serie el tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal infiltrante, tanto en los simultáneos como en los sucesivos, y el carcinoma lobulillar se presentó en 15 casos (25%) de los simultáneos, siendo en 7 casos (12%) de ellos bilaterales y en 7 casos (25%) de los sucesivos, siendo en 3 de ellos (11%) bilaterales; no comportándose como factor de riesgo independiente.

También ingresan en este grupo pacientes con tumores no invasores o con tipos histológicos con baja tasa de metástasis axilares, como los adenoide quístico, tubulares, coloide, medulares, papilares o con invasión mínima, del estroma, que en nuestra serie representó el 18%. Además, se deben incluir pacientes con antecedentes familiares principalmente bilaterales o en pacientes premenopáusicas o con mutación genética diagnosticada; y cuando hubo multicentricidad en la primera mama o cuando se realizaron biopsias previas con lesión histológica de alto riesgo en la mama contralateral.

Cuando se diagnosticó el cáncer bilateral, tanto sincrónico como metacrónico, el tratamiento local/regional es independiente en cada mama y el tratamiento sistémico cuando es sincrónico, no está condicionado por la bilateralidad, sino por el estadio del tumor más avanzado y por los factores de pronóstico.

La hormonoterapia con tamoxifeno disminuye la recidiva y el desarrollo de cáncer contralateral en un 30%.

En los sucesivos el segundo tumor fue diagnosticado con metástasis axilares en el 54% de los casos, frecuencia similar a la del primer tumor (57%).

No se logró anticipación evolutiva y pronóstica en el segundo tumor. Esto se dio a pesar de tener vigilancia especial objetivada por el mayor número de lesiones no palpables y de carcinomas no invasores en el segundo tumor, pudiendo atribuirse a que son pacientes con seguimiento poliinstitucional y a un período prolongado entre la aparición del primer y del segundo tumor, que en nuestra serie fue de 102 meses de promedio, lo cual hace que las pacientes espacien o abandonen los controles oncológicos periódicos. Esto plantea la necesidad de reevaluar el manejo de la mama contralateral en las pacientes de mayor riesgo o difícil seguimiento y de considerar el papel de la cirugía profiláctica.

CONCLUSIONES

- El cáncer de mama bilateral es poco frecuente, con un índice de presentación entre el 3% y el 12%.
- El 69% de los casos presentados fueron sincrónicos y el 31% metacrónicos; contrario a la bibliografía internacional por que los metacrónicos son de compleja detección, siendo a veces poliinstitucionales, pero la proyección estimada correspondería a 200 casos en el período estudiado.
- Es importante diferenciar un segundo tumor primario contralateral de una metástasis, porque modifica la conducta terapéutica.
- Los sincrónicos son de presentación predominante en la posmenopausia (78%) y los sucesivos cuando el primer tumor fue en la premenopausia (56%).
- En los sucesivos el segundo tumor por el seguimiento intensivo se diagnosticó como no

palpable en un 32% de las pacientes, a diferencia del 4% en el primer tumor. En el segundo tumor los carcinomas no infiltrantes fueron el 18%, a diferencia del 4% en el primer tumor.

- En los sucesivos las metástasis axilares fueron similares en el primer y el segundo tumor (57% vs. 54%).
- El índice de recaídas locales es mayor en los carcinomas sucesivos.
- El tratamiento es independiente en cada mama y está regido por el estadio tumoral, sin ser la bilateralidad un factor determinante de éste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cresta Morgado y col. Guía de procedimientos en patología mamaria para diagnóstico y tratamiento. Departamento de Mastología, Instituto Oncológico Ángel H. Roffo. Año 2002; pp. 72-73.
2. Dotto JE. Cáncer bilateral de mama. *Rev Arg Mastol* 1985; 4(10): 13-18.
3. Kuo WH, Yen AM, Lee. Incidence and risk factors associated with bilateral breast cancer in area with early age diagnosis but low incidence of primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2006; Mar 17.
4. Leis HP. Cáncer de mama bilateral. Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica. *Cáncer de mama* 1978; 4: 833-841.
5. Cody I, Borgen P. Cáncer de mama bilateral. En: La Mama. Bland-Copeland III Segunda edición 2000; tomo 2 cap. 78: pp. 1429-1437.
6. Lázaro JL. Cáncer de mama bilateral. Monografía. Escuela Argentina de Mastología XXXI Curso Anual, 2005.
7. Fracchia A, Borgen P. Bilateral breast cancer. *Seminars in Surgical Oncology* 1991; 7: 300-305.
8. Zakaria S, Degnim AC. Prophylactic mastectomy. *Surg Clin N Am* 2007; 87: 317-331.
9. Helzlsouer KJ. Contralateral prophylactic mastectomy: Quantifying benefits and weighing the harms. *J Clin Oncol* 2005; 23(19).
10. Imyanitow EN, Hanson K. Molecular pathogenesis of bilateral breast cancer. *Cancer Letters* 2003; 191: 1-7.

DEBATE

Dr. Núñez De Pierro: Estos casos se relacionan en cuanto al diagnóstico teóricamente más temprano del segundo tumor y la falta de repercusión en la evolución del paciente. ¿Pudieron desglosar entre estas pacientes, en el segundo tumor, cuánto hacía que no se controlaban? Tal vez ahí esté la explicación; es decir, tener una cifra aproximada de si el último control lo habían hecho hace un año, dos años, tres años.

Dr. Ipiña: El tiempo exacto no se determinó, pero sí muchas pacientes se habían abandonado o lo habían espaciado los últimos años; porque hubo un período muy largo entre la aparición del primero y el segundo y los últimos años se había abandonado el control.

Dr. Núñez De Pierro: Tal vez ahí esté la explicación.

Dr. Lehrer: Quería preguntar si tuvieron diferencias entre los casos estudiados en la década del 90 y los de los últimos años. ¿Ha habido alguna modificación en el seguimiento y demás?

Dr. Ipiña: En realidad no; no hubo diferencias que nosotros hallamos notado.

Dr. Núñez De Pierro: Una pregunta adicional, si está en su análisis. La proporción de no palpables en el segundo grupo del lado sincrónico era mucho mayor que en el primer grupo. Comparando ese grupo con el anterior, ¿la axila también era equivalentemente positiva?

Dr. Ipiña: Sí.

Dr. Lehrer: Pudieron comparar que la sobrevida global fue menor en los bilaterales que en los unilaterales.

Dr. Ipiña: En realidad, se analizó la evolución de los estadios individuales, no se formula sobrevida global. Si nosotros hablamos de los simultáneos, por ejemplo, la única paciente que

tuvo estadio 0 tuvo un seguimiento de 84 meses sin evidencias de enfermedad. En el estadio I una paciente se perdió y las demás pacientes tuvieron seguimiento promedio de 44 meses, si no tuvieron evidencias de enfermedad. En el estadio II, hubo un seguimiento promedio de 55 meses; 4 pacientes se perdieron, 1 paciente se mu-

rió a los 126 meses y con diseminación. En el estadio III hubo un seguimiento de 53 meses, 4 pacientes se perdieron, 11 pacientes fallecieron, de las cuales una falleció a los 64 meses de causa no oncológica y las otras 10 pacientes fallecieron diseminadas con un promedio de supervivencia aproximado de 44 meses.