

## SESIONES CIENTÍFICAS

---

### CARCINOMA DE MAMA BILATERAL

Alejandra M. García, Héctor D. Vuoto, Gabriela B. Candás,  
Agustina González Zimmermann, Juan Luis Uriburu,  
Juan A. M. Isetta, Lucas Cogorno, Oscar L. Bernabó

---

#### RESUMEN

##### Introducción

La mayor incidencia del cáncer de mama, la mejora en los métodos de diagnóstico y tratamiento, junto al aumento en la expectativa de vida, llevan al incremento en el número de pacientes con riesgo de padecer un carcinoma de mama bilateral. La influencia en la sobrevida de estas pacientes es objeto de discusión.

##### Objetivo

El objetivo del presente trabajo es describir las características de las pacientes con carcinoma de mama bilateral operadas en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires, y analizar el impacto en la sobrevida.

##### Material y métodos

En el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires, entre enero de 1970 y mayo de 2007, fueron tratados 4.085 casos de carcinoma mamario en 3.864 pacientes. Se realizó un estudio retrospectivo de 194 pacientes con carcinoma mamario bilateral: 80 sincrónicos y 114 metacrónicos. Para comparar el impacto en la sobrevida se utilizó un grupo de 2.237 pacientes operadas en el mismo período con carcinoma de mama unilateral.

Definimos al carcinoma de mama bilateral sincrónico, como aquel que se presentó en forma simultánea en ambas mamas o hasta doce meses luego del primer diagnóstico. El carcinoma metacrónico se diagnosticó en la mama contralateral luego de doce meses con respecto al primero.

##### Resultados

En nuestra serie, el riesgo de desarrollar un carcinoma en la mama contralateral fue aproximadamente del 0,9% anual, con un riesgo acumulado a 15 años del 12,75%. La probabilidad de sobrevida a 5 años fue 85,9% para los carcinomas unilaterales, 94,6% para los metacrónicos y 63,3% para los sincrónicos. A 15 años fue 65,5% para los unilaterales; 52,3% para los metacrónicos y 37,2% para los sincrónicos.

##### Conclusiones

Los carcinomas bilaterales presentan una baja incidencia. El riesgo de desarrollar un carcinoma en la mama contralateral es del 0,9% anual. El antecedente familiar como riesgo para desarrollar un carcinoma bilateral mostró una tendencia

estadísticamente no significativa en los carcinomas sincrónicos. Las pacientes que desarrollaron un carcinoma metacrónico fueron más jóvenes en el momento del diagnóstico del primer tumor. Se observó peor sobrevida en las pacientes con carcinoma metacrónico diagnosticado antes de los 5 años. La sobrevida en las pacientes con carcinoma metacrónico diagnosticado después de los 5 años, es equiparable al carcinoma unilateral. El carcinoma sincrónico se asoció a peor sobrevida, siendo un factor de riesgo independiente para mortalidad.

**Palabras clave**

Carcinoma bilateral. Cáncer sincrónico. Cáncer metacrónico.

**SUMMARY**

**Background**

The higher incidence of breast cancer, the improvement in diagnosis and treatment methods and the increase in life expectancy result in a rise in the number of patients with risk of bilateral breast cancer.

**Objective**

To describe the characteristics of bilateral breast cancer patients operated at the Breast Diseases Division of Buenos Aires British Hospital, and analyze the impact on survival.

**Materials and methods**

At the Breast Diseases Division of Buenos Aires British Hospital 4,085 cases of breast cancer were treated in 3,864 patients between January 1970 and May 2007. The records of 194 patients with bilateral breast cancer were retrospectively reviewed: 80 synchronous and 114 metachronous. Survival rate was compared against a cohort of 2,237 patients operated for unilateral breast cancer.

**Results**

The risk of developing cancer in the contralateral breast was 0.9% annually, with an accumulated 15-year risk of 12.75%. Five-year survival probability was 85.9% for unilateral carcinomas, 94.6% for metachronous carcinomas and 63.3% for synchronous tumors. Fifteen-year survival probability was 65.5% for unilateral carcinomas, 52.3% for metachronous carcinomas and 37.2% for synchronous tumors.

**Conclusions**

There is a low incidence of bilateral carcinoma. A worse survival rate was observed in patients with metachronous carcinoma detected within less than 5 years after the first diagnosis. Survival in patients with metachronous carcinoma diagnosed 5 years after first detected is comparable to that of unilateral carcinoma. Synchronous carcinoma was associated with worse survival, considered an independent risk factor for mortality.

**Key words**

Bilateral breast cancer. Synchronous carcinoma. Metachronous carcinoma.

**INTRODUCCIÓN**

La mayor incidencia del cáncer de mama, la mejora en los métodos de diagnóstico y tratamiento, junto al aumento en la expectativa de

vida, llevan al incremento en el número de pacientes con riesgo de padecer un carcinoma de mama bilateral.<sup>1</sup> A pesar de ello, su incidencia sigue siendo baja, entre un 2% a 12%, de acuerdo a las distintas series publicadas.<sup>2,3</sup>

Intervalo de tiempo	Autores
En el mismo momento	Kilgore (1921); <sup>4</sup> Robins y Berg (1964); <sup>12</sup> Leis (1965). <sup>13</sup>
1 mes	Prior y Waterhouse (1981); <sup>6</sup> Healey (1993); <sup>7</sup> Gollamudi (1997); <sup>14</sup> Yeatman (1997). <sup>15</sup>
3 meses	Carmichael (2002); <sup>2</sup> Intra (2004); <sup>16</sup> Hartman (2007). <sup>1</sup>
68 días	Mose (1997). <sup>17</sup>
6 meses	Haagensen (1971); <sup>5</sup> Mc Credie (1975); <sup>18</sup> De la Rochefordiere (1994); <sup>19</sup> Broet (1995); <sup>20</sup> Verkooijen (2007). <sup>21</sup>
1 año	Al-Jurf (1981); <sup>22</sup> Uriburu (1983); <sup>9</sup> Heron (2000); <sup>23</sup> Kaas (2001); <sup>24</sup> Quan (2008). <sup>25</sup>
5 años	Bloom (1980). <sup>8</sup>

**Tabla I.** Límite de tiempo para dividir a los tumores bilaterales en sincrónicos y metacrónicos, de acuerdo a los distintos autores.

La primera serie fue publicada por Kilgore en 1921,<sup>4</sup> quien definió al carcinoma sincrónico como aquel en el que se diagnostican ambos tumores en el mismo momento.

En 1971 Haagensen,<sup>5</sup> introdujo por primera vez el concepto de un intervalo entre la aparición de ambos tumores. Este lapso de tiempo fue establecido de manera arbitraria por distintos autores, desde un mes<sup>6,7</sup> hasta cinco años.<sup>8</sup>

En Argentina, el Dr. J. V. Uriburu,<sup>9</sup> definió a los tumores bilaterales como sincrónicos si aparecen dentro de los primeros doce meses y metacrónicos después de dicho período.

El otro criterio a tener en cuenta para la definición del carcinoma de mama bilateral, además del tiempo de aparición, es la diferenciación entre un segundo tumor primario y la aparición en la mama contralateral de metástasis del primer tumor.

Los diferentes criterios se pueden resumir en los siguientes puntos:<sup>5,10-13</sup> ambos tumores deberían tener distinto tipo histológico, mayor diferenciación nuclear e histológica y presentar carcinoma in situ asociado. La característica clínica que se toma en cuenta, es que la paciente no presente evidencias de enfermedad metastásica al momento del diagnóstico del segundo carcinoma.

El impacto en la sobrevida de estas pacientes es objeto de discusión; algunas publicaciones encuentran que los carcinomas bilaterales presentan un peor pronóstico, mientras que otros no observan diferencias significativas entre los tu-

moreos unilaterales y bilaterales.

## OBJETIVO

El objetivo del presente trabajo es describir las características de las pacientes con carcinoma de mama bilateral operadas en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires, y analizar el impacto en la sobrevida.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Entre enero de 1970 y mayo de 2007, en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires, fueron tratados 4.085 casos de carcinoma mamario en 3.864 pacientes. Se realizó un estudio retrospectivo consultando la base de datos Dbase III plus que el servicio posee para el registro de las pacientes. El seguimiento clínico se realizó en forma trimestral los dos primeros años y luego en forma semestral.

De las 3.864 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama, 297 casos (7,68%) se presentaron de manera bilateral y 3.567 casos como unilateral.

Se excluyeron del grupo de pacientes con carcinoma bilateral para el presente estudio:

- 76 pacientes por haber sido operadas en otra institución;
- 11 pacientes por debutar como estadio IV o desarrollar enfermedad metastásica entre el diagnóstico de ambos tumores;
- 1 paciente por ser de sexo masculino; y

Carcinomas mamarios		Unilaterales (n=2.237)	Metacrónico (n=114)		Sincrónico (n=80)	Valor p
			1 <sup>er</sup> tumor	2 <sup>o</sup> tumor	Mayor estadio	
Edad promedio en años (rango)		55,1 (24-95)	51,3 (31-84)	57,8 (36-85)	58,4 (34-92)	0,0002
Historia familiar	Total n (%)	563 (25,2)	32 (28,1)		26 (32,5)	NS
	Primer grado	343	24		20	
	Segundo grado	220	8		6	
Tipo histológico n (%)	DINF	1.612 (72,0)	81 (71,0)	85 (74,6)	61 (76,3)	NS
	CDIS	191 (8,6)	7 (6,2)	9 (7,9)	3 (3,7)	
	LINF	259 (11,6)	12 (10,5)	14 (12,2)	9 (11,3)	
	CLIS	16 (0,7)	2 (1,8)	1 (0,9)	2 (2,5)	
	Otros infiltrantes	144 (6,4)	9 (7,9)	4 (3,5)	5 (6,2)	
	Otros in situ	15 (0,7)	3 (2,6)	1 (0,9)	0 (0)	
Axila n (%)	No se realizó	307 (13,7)	21 (18,4)	26 (22,8)	18 (22,5)	NS
	Negativa	1.132 (50,6)	65 (57,0)	56 (49,1)	33 (41,3)	
	Positiva	798 (35,7)	28 (24,6)	32 (28,1)	29 (36,2)	
Estadio tumoral n (%)	0	221 (9,9)	12 (10,5)	12 (10,5)	5 (6,2)	0,02
	I	828 (37,0)	46 (40,3)	52 (45,6)	20 (25,0)	
	II	1.010 (45,1)	35 (30,7)	40 (35,1)	40 (50,0)	
	III	173 (7,7)	5 (4,4)	3 (2,6)	11 (13,8)	
	X	5 (0,2)	16 (14,0)	7 (6,2)	4 (5,0)	
RE n (%)	Desconocido	770 (34,4)	60 (52,6)	51 (44,7)	28 (35,0)	NC
	Positivo	1.105 (49,4)	36 (31,6)	45 (39,5)	44 (55,0)	
	Negativo	362 (16,2)	18 (15,8)	18 (15,8)	8 (10,0)	

Tabla II. Descripción de los grupos analizados.

- 15 pacientes perdidas durante el seguimiento.

Se estudiaron 194 pacientes con carcinoma mamario bilateral.

En la Tabla I se detallan las definiciones de los distintos autores, indicando el intervalo de tiempo que consideran para dividir los tumores en sincrónicos y metacrónicos.

Definimos al carcinoma de mama bilateral sincrónico como aquel que se presentó en forma simultánea en ambas mamas o hasta doce meses luego del primer diagnóstico. El carcinoma metacrónico o sucesivo fue aquel que se diagnosticó en la mama contralateral luego de doce meses con respecto al primero.

Se identificaron 80 pacientes con carcinoma sincrónico, cuya edad promedio fue de 58,4 años (rango: 34 a 92 años), con un seguimiento

promedio de 94,9 meses (rango: 6 a 409 meses).

Se registraron 114 pacientes con carcinoma metacrónico, cuya edad promedio fue para el primer tumor de 51,3 años (rango: 31 a 84 años) y de 57,8 años (rango: 36 a 85 años) para el segundo tumor. Con un seguimiento medio desde el diagnóstico del primer tumor de 161,3 meses (rango: 19 a 456 meses) y para el segundo de 80,2 meses (rango: 3 a 257 meses).

Para comparar el impacto en la sobrevida se utilizó un grupo de 2.237 pacientes, operadas en el mismo período con carcinoma de mama unilateral. Se excluyeron pacientes en estadio IV, de sexo masculino, perdidas durante el seguimiento y aquellas con falta de datos.

Se evaluó específicamente: edad, forma de presentación de los tumores, pTNM, estadio, tiempo transcurrido entre el diagnóstico del pri-

Carcinomas mamarios		Unilaterales (n=2.237)	Metacrónico (n=114)		Sincrónico (n=80)	Valor p
			1 <sup>er</sup> tumor	2 <sup>o</sup> tumor	Mayor estadio	
Tipo de cirugía n (%)	Tumorectomía	179 (8,0)	6 (5,3)	14 (12,3)	5 (6,2)	NS
	Conservadora	1.000 (44,7)	42 (36,8)	48 (42,1)	28 (35,0)	
	Mastectomía	1.058 (47,3)	66 (57,9)	52 (45,6)	47 (58,8)	
QT n (%)	Sí	622 (27,8)	16 (14,0)	25 (21,9)	25 (31,3)	0,004
	No	1.615 (72,2)	98 (86,0)	89 (78,1)	55 (68,7)	
RT n (%)	Sí	1.392 (62,2)	71 (62,3)	57 (50,0)	41 (51,3)	NS
	No	845 (37,8)	43 (37,7)	57 (50,0)	39 (48,7)	

QT: Quimioterapia. RT: Radioterapia. NS: No significativo.

**Tabla III.** Descripción de los tratamientos realizado en los tres grupos.

mer y segundo tumor, tipo de cirugía realizada, diagnóstico histológico, recidiva local y mortalidad.

La estadificación tumoral se realizó de acuerdo a la clasificación TNM de la AJCC/UICC 6<sup>a</sup> versión año 2003. Cuando no se encontraron datos que permitieran establecer fehacientemente la estadificación, el caso se incluyó en la columna sin especificar.

Los tratamientos quirúrgicos y adyuvantes que se realizaron, variaron de acuerdo a las características de presentación de los tumores, y acorde con la época en que se efectuaron los diagnósticos.

Se calculó sobrevida global en pacientes con cáncer de mama unilateral y bilaterales sincrónicos y metacrónicos, utilizando el tiempo desde la cirugía hasta la muerte o hasta el último control disponible. Para el estudio y comparación de los carcinomas metacrónicos se consideró la sobrevida global de las pacientes a partir del diagnóstico del primer tumor. En el caso de los tumores sincrónicos se tomó en cuenta el tumor de mayor estadio.

En las Tablas II y III, se presentan la descripción y los tratamientos realizados en los tres grupos del presente estudio.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa Intercooled Stata 8.0. Se compararon variables cuantitativas en tres grupos utilizando el test

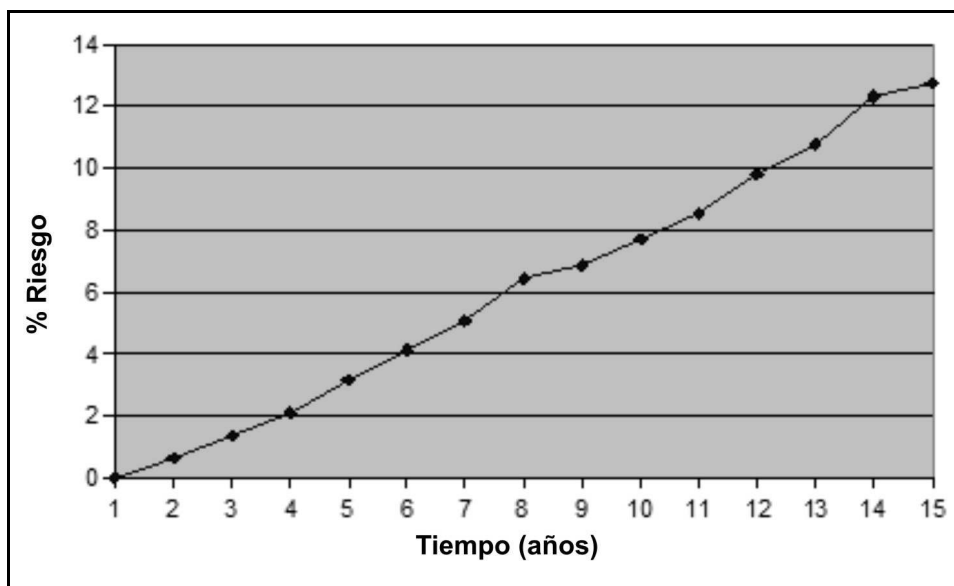
de la varianza o la prueba de Kruskal Wallis, según correspondía. Para comparar proporciones en dos o tres grupos, se utilizó el método de chi cuadrado (Pearson). Se graficaron tiempos de supervivencia y se calcularon probabilidades con la técnica de Kaplan-Meier. Se informan intervalos de confianza (IC) para el 95%. Para comparar curvas en diferentes grupos se utilizó la prueba de Logrank. Para la descripción de múltiples variables se utilizó el análisis multivariable proporcional de Cox. En todos los casos se consideró una  $p < 0,05$  como estadísticamente significativa.

## RESULTADOS

Se analizaron los datos de 2.431 pacientes con cáncer de mama, 80 de los cuales fueron bilaterales sincrónicos. En 2.351 pacientes que inicialmente fueron clasificados como carcinomas unilaterales, 114 casos desarrollaron un tumor metacrónico.

En nuestra serie, el riesgo de desarrollar un carcinoma en la mama contralateral fue aproximadamente del 0,9% anual, con un riesgo acumulado a 15 años del 12,75% (Figura 1).

De las 2.431 pacientes, el 7,98% (n= 194) fueron bilaterales. De las 194 pacientes con carcinoma bilateral, que fueron objeto de este estudio, 80 casos fueron sincrónicos (41,2%) y 114



**Figura 1.** Riesgo anual de desarrollar un carcinoma metacrónico. Resultado de 2.351 pacientes con carcinoma unilateral inicial.

Carcinomas mamarios		Unilaterales (n=2.237)	Metacrónico (n=114)		Sincrónico (n=80)	Valor p
			1 <sup>er</sup> tumor	2 <sup>o</sup> tumor	Mayor estadio	
RL	Sí	n (%)	187 (8,4)	20 (17,5)	10 (8,8)	0,002
	No	n (%)	2.050 (91,6)	94 (82,59)	104 (91,2)	
	Aparición en meses (promedio)		50,3	68,0	40,0	39,7
MTT	Sí	n (%)	470 (21,0)	33 (28,9)	33 (28,9)	NS
	No	n (%)	1.767 (79,0)	81 (71,1)	81 (71,1)	
	Aparición en meses (promedio)		41,9	105,6	36,3	41,2

RL: Recidiva local. MTT: Metástasis. NS: No significativo.

**Tabla IV.** Descripción de la evolución clínica en los grupos analizados.

casos fueron metacrónicos (58,8%).

En la Tabla IV se presenta la evolución clínica en los grupos analizados.

#### Carcinoma metacrónico

En las 114 pacientes con carcinomas metacrónicos, la edad promedio de aparición del primer tumor (PT) fue de 51,3 años (rango: 31 a 84 años) y para el segundo tumor (ST) de 57,8

años (rango: 36 a 85 años).

Presentaron antecedentes familiares de cáncer de mama 32 pacientes (28,1%), de las cuales 24 casos fueron de primer grado y 8 casos de segundo grado.

El tiempo promedio transcurrido entre el diagnóstico de ambos tumores fue de 81,4 meses (rango: 13 a 449 meses).

El seguimiento promedio desde el diagnóstico del primer tumor fue de 161,3 meses (ran-

Forma de presentación	1 <sup>er</sup> tumor		2 <sup>o</sup> tumor	
	n	%	n	%
Hallazgo	25	21,9	75	65,8
Nódulo	76	66,7	35	30,7
Otro	13	11,4	4	3,5

p<0,0001

**Tabla V.** Forma de presentación de los carcinomas metacrónicos.

go: 19 a 456 meses) y para el segundo de 80,2 meses (rango: 3 a 257 meses).

La forma de presentación del PT fue: nódulo en 76 pacientes (66,7%), hallazgo radiológico en 25 pacientes (21,9%) y otros (derrame por pezón, retracción de pezón o piel y adenopatía) en 13 pacientes (11,4%). Para el ST: nódulo en 35 pacientes (30,7%), hallazgo radiológico en 75 pacientes (65,8%) y otros en 4 pacientes (3,5%) (Tabla V).

La diferencia en la forma de presentación de ambos tumores fue estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ), evidenciando menor cantidad de lesiones palpables en el ST.

El tamaño tumoral promedio para el PT fue de 2,2 cm (rango: 0,3 a 7,0 cm) y para el ST 1,7 cm (rango: 0,2 a 6,5 cm), lo cual fue estadísticamente significativo con una  $p < 0,02$ .

El subtipo histológico más frecuente para el PT y ST fue el carcinoma ductal infiltrante en

Axila	1 <sup>er</sup> tumor		2 <sup>o</sup> tumor	
	n	%	n	%
No se realizó	21	18,4	26	22,8
Negativa	65	57,0	56	49,1
Positiva	28	24,6	32	28,1

**Tabla VII.** Compromiso axilar de los tumores metacrónicos.

71% y 74,6% de los casos, respectivamente.

Los subtipos histológicos y las asociaciones observadas se muestran en la Tabla VI.

Se observó compromiso axilar en 28 pacientes (24,6%) para el PT y 32 pacientes (28,1%) en el ST, diferencia que no resultó estadísticamente significativa (Tabla VII).

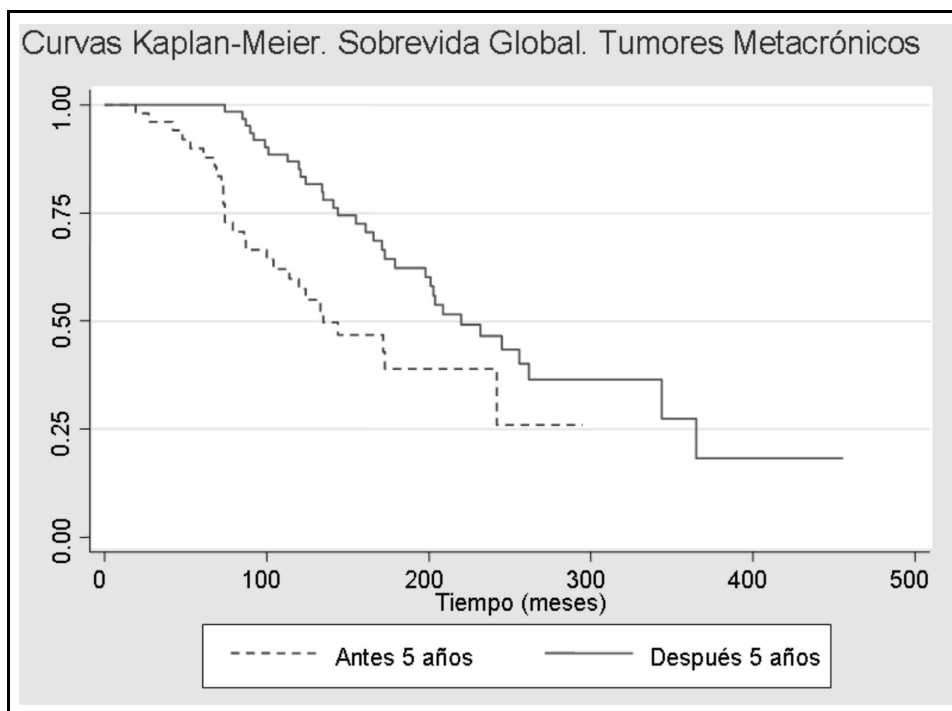
La distribución de acuerdo a los estadios tumorales se observa en la Tabla VIII, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas entre ambos tumores.

Para analizar la sobrevida global de estas pacientes se dividieron las mismas en dos grupos, de acuerdo al momento de aparición del segundo tumor, antes (52 pacientes) o después de los 5 años (62 pacientes). Se evaluaron las curvas de Kaplan Meier (Figura 2), encontrando que aquellas en las que el ST apareció antes de los 5 años tenían peor sobrevida que aquellas en las que se presentaba después. Esta diferencia resultó estadísticamente significativa de acuerdo al método de Logrank Test con una  $p < 0,0099$ .

HISTOLOGÍA Primer tumor	Segundo tumor						Totales 1 <sup>er</sup> tumor
	DINF	DCIS	LINF	LCIS	Otros infiltrantes	Otros in situ	
DINF	60	8	8	0	4	1	81
DCIS	7	0	0	0	0	0	7
LINF	7	1	4	0	0	0	12
LCIS	0	0	1	1	0	0	2
Otros infiltrantes	8	0	1	0	0	0	9
Otros in situ	3	0	0	0	0	0	3
Totales 2 <sup>o</sup> tumor	85	9	14	1	4	1	114

DINF: Carcinoma ductal infiltrante. DCIS: Carcinoma ductal in situ. LINF: Carcinoma lobulillar infiltrante. CLIS: Carcinoma lobulillar in situ.

**Tabla VI.** Subtipos histológicos en los carcinomas metacrónicos.



**Figura 2.** Curva de Kaplan Meier. Análisis de la sobrevida global de las pacientes con carcinoma metacrónico.

Estadio	1 <sup>er</sup> tumor		2 <sup>o</sup> tumor	
	n	%	n	%
0	12	10,5	12	10,5
I	46	40,3	52	45,6
II	35	30,7	40	35,1
III	5	4,4	3	2,6
X	16	14,0	7	6,2

p=0,122 (NS)

**Tabla VIII.** Distribución de los carcinomas metacrónicos de acuerdo al estadio.

### Carcinoma sincrónico

La edad promedio de aparición del carcinoma sincrónico fue de 58,4 años (rango: 34 a 92 años).

Presentaron antecedentes familiares de cáncer de mama 26 pacientes (32,5%), de las cuales 20 pacientes fueron de primer grado y 6 pacientes de segundo grado.

El seguimiento promedio de este grupo de

Forma de presentación	n	%
Hallazgo	21	26,3
Nódulo	46	57,5
Otro	13	16,2

**Tabla IX.** Forma de presentación de los carcinomas sincrónicos.

Tipo histológico	n	%
DINF	61	76,3
DCIS	3	3,7
LINF	9	11,3
LCIS	2	2,5
Otros infiltrantes	5	6,2

**Tabla X.** Subtipos histológicos en los carcinomas sincrónicos.

pacientes fue de 94,9 meses (rango: 6 a 409 meses).

La forma de presentación de estos tumores fue: nódulo en 46 pacientes (57,5%), hallazgo radiológico en 21 pacientes (26,3%) y otros (de-



Axila	n	%
No se realizó	18	22,5
Negativa	33	41,3
Positiva	29	36,2

**Tabla XI.** Compromiso axilar en los tumores sincrónicos.

Estadio	n	%
0	5	6,2
I	20	25,0
II	40	50,0
III	11	13,8
X	4	5,0

**Tabla XII.** Distribución de los carcinomas sincrónicos de acuerdo al estadio.

rrame por pezón, retracción de pezón o piel y dolor) en 13 pacientes (16,2%) (Tabla IX).

El subtipo histológico para los tumores sincrónicos fue carcinoma ductal infiltrante en 61 pacientes, ductal in situ en 3 pacientes, lobulillar infiltrante en 9 pacientes, lobulillar in situ en 2 pacientes y otros carcinomas infiltrantes en 5 pacientes (Tabla X).

Se observó compromiso axilar en 29 pacientes (36,2%) y un tamaño tumoral promedio de 2,6 cm (Tabla XI).

La distribución de acuerdo a los estadios tumorales fue: estadio 0 en 5 pacientes, estadio I en 20 pacientes, estadio II en 40 pacientes, estadio III en 11 pacientes y estadio x en 4 pacientes (Tabla XII).

#### Comparación de los carcinomas sincrónicos, metacrónicos y unilaterales

Se tomaron para la comparación 2.237 pacientes con carcinoma de mama unilateral operadas durante el período comprendido entre enero de 1970 y mayo de 2007. Las pacientes que desarrollaron un carcinoma metacrónico fueron significativamente más jóvenes en el momento del diagnóstico del primer tumor con respecto a los otros grupos.

El antecedente familiar de carcinoma de mama fue mayor en las pacientes con tumores sincrónicos, sin ser esta tendencia estadísticamente significativa.

El subtipo histológico más frecuente en los tres grupos analizados fue el carcinoma ductal infiltrante (72,0% unilaterales, 71,0% metacrónicos y 76,3% sincrónicos). El carcinoma lobulillar (in situ o infiltrante) tuvo la misma incidencia tanto en el grupo de carcinomas bilaterales como en el de unilateral (12,3% unilaterales, 12,3% metacrónicos y 13,8% sincrónicos).

Comparando el estadio tumoral se observó que en el grupo de carcinomas sincrónicos hubo más estadio III con respecto a los otros dos subgrupos, siendo estadísticamente significativa la diferencia ( $p=0,02$ ).

El grupo de carcinomas metacrónicos presentó un mayor número de recidivas locales, siendo estadísticamente significativa la diferencia con el grupo de unilaterales ( $p<0,001$ ). Sin embargo, el tiempo promedio de aparición de éstas fue significativamente mayor en este grupo (68 meses) con respecto a los otros dos (unilateral 50,3 meses y sincrónico 39,7 meses)  $p=0,03$ .

La probabilidad de la sobrevida a 5 años fue 85,9% para los carcinomas unilaterales [IC(95%): 84,2 a 87,5]; de 94,6% para los metacrónicos [IC(95%): 88,3 a 97,5]; y 63,3% para los sincrónicos [IC(95%): 50,8 a 73,8]. A 10 años fue: 73,4% para los carcinomas unilaterales [IC(95%): 71,3 a 76,4]; 73,1% para los metacrónicos [IC(95%): 63,6 a 80,4]; y 44,3% para los sincrónicos [IC(95%): 31,6 a 56,2]. A 15 años fue: 65,5% para los carcinomas unilaterales [IC(95%): 61,9 a 68,8]; de 52,3% para los metacrónicos [IC(95%) 41,6 a 61,8]; y 37,2% para los sincrónicos [IC(95%): 24,5 a 49,9] (Tabla XIII).

De acuerdo a las curvas de Kaplan-Meier (Figura 3), observamos que las pacientes con carcinomas sincrónicos tuvieron peor sobrevida global, en comparación con los otros dos grupos.

El grupo de los metacrónicos tuvo mejor

	5 años		10 años		15 años	
	%	IC 95%	%	IC 95%	%	IC 95%
Unilaterales	85,9	84,2 a 87,5	73,4	71,3 a 76,4	65,5	61,9 a 68,8
Metacrónicos	94,6	88,3 a 97,5	73,1	63,6 a 80,4	52,3	41,6 a 61,8
Sincrónicos	63,3	50,8 a 73,8	44,3	31,6 a 56,2	37,2	24,5 a 49,9

IC: Intervalo de confianza.

Tabla XIII. Probabilidad de sobrevida a 5, 10 y 15 años.

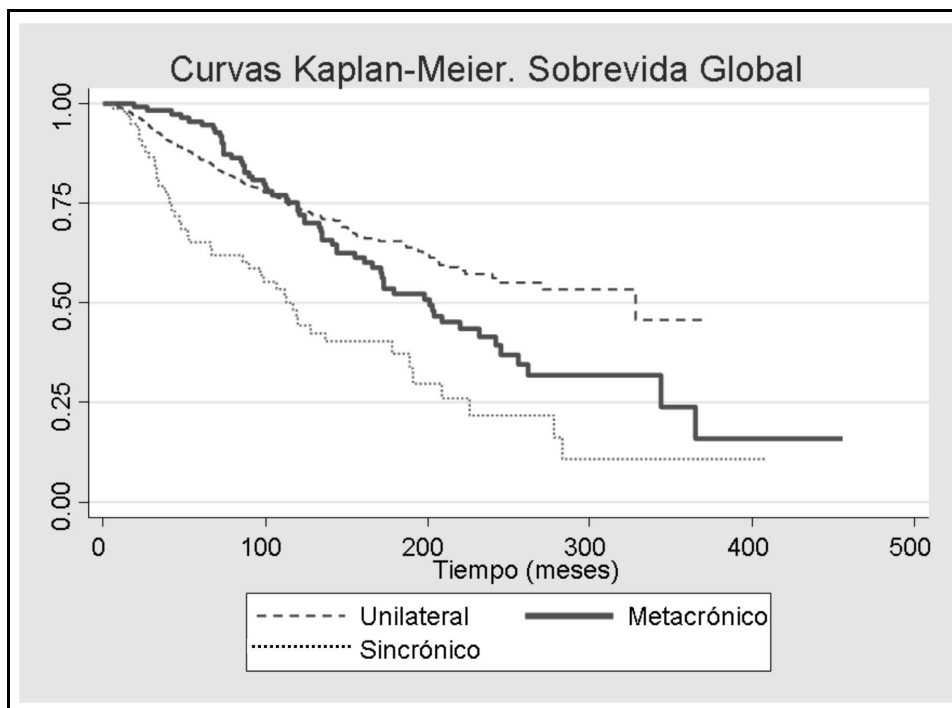


Figura 3. Curvas de Kaplan Meier.

evolución que los unilaterales hasta aproximadamente los 80 meses, momento en el que desarrollaron el segundo tumor, luego de lo cual disminuyó la sobrevida.

Al analizar separadamente los carcinomas metacrónicos según el momento del diagnóstico del segundo tumor (antes o después de los 5 años) observamos que la curva de sobrevida de aquellos diagnosticados más tempranamente, se asemeja a la del grupo de los carcinomas sincrónicos (Figura 4).

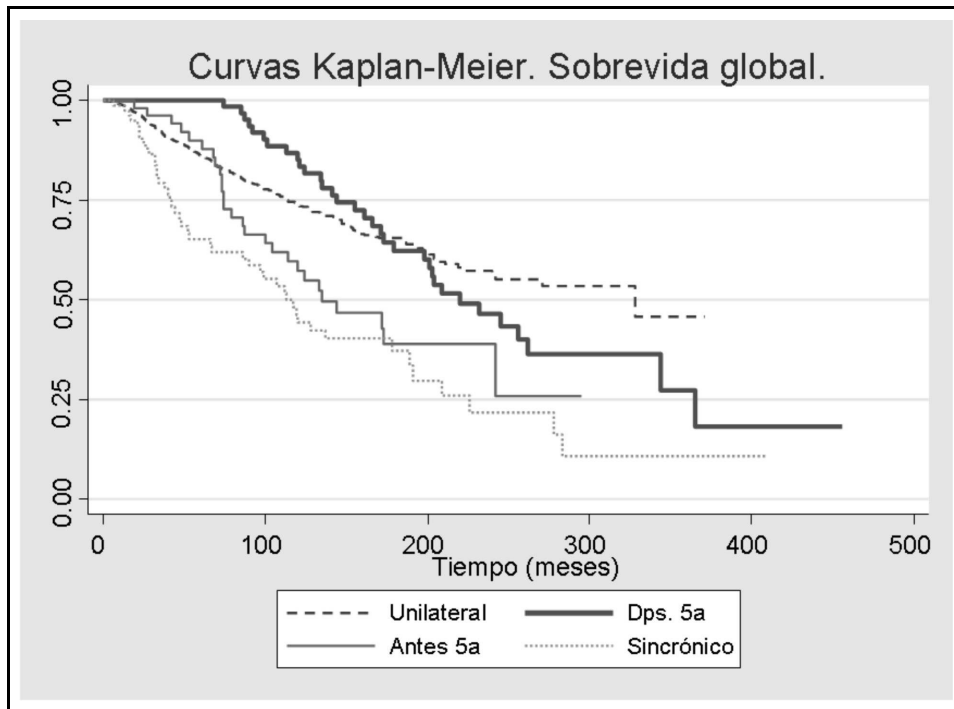
Como los grupos presentaban diferencias en el estadio tumoral, se realizó el análisis ajustan-

do por dicha variable. En la Figura 5 se presentan las curvas resultantes.

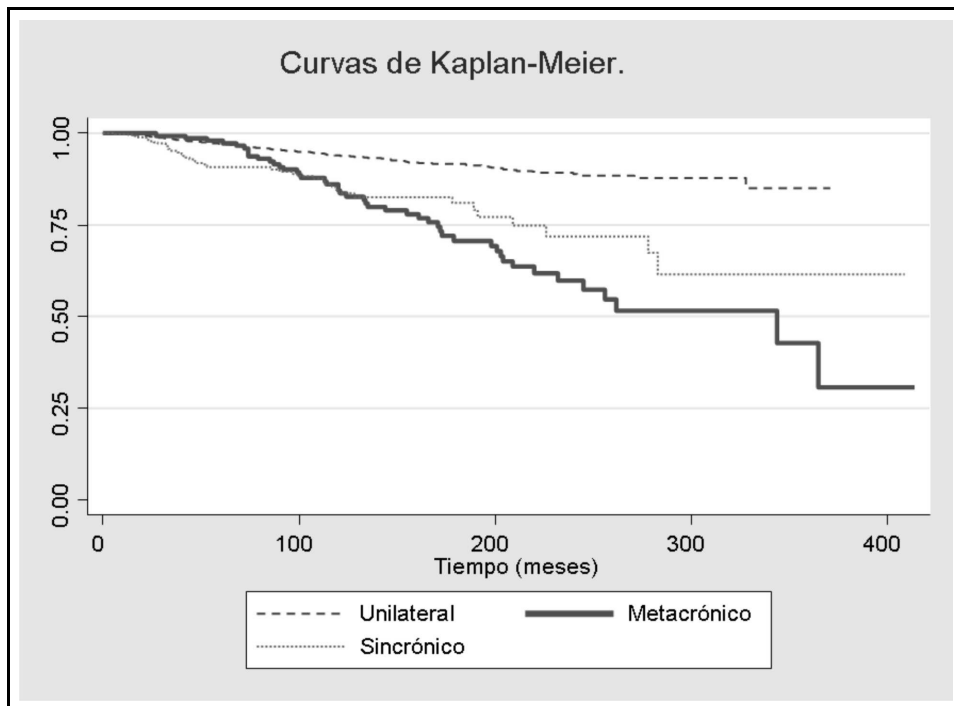
Para completar el estudio se realizó el análisis multivariable proporcional de Cox calculando los *hazard ratio* para las posibles variables de predicción de mortalidad. El modelo resultante se presenta en la Tabla XIV.

## DISCUSIÓN

El cáncer de mama es una enfermedad cada vez más frecuente; sin embargo, la incidencia del carcinoma bilateral sigue siendo baja. En



**Figura 4.** Curvas de Kaplan Meier.



**Figura 5.** Curvas de Kaplan Meier, ajustadas por estadio tumoral.

Variable de predicción	Grupos	HR	IC 95%	Valor p
Grupo	Unilateral	1,00	—	—
	Metacrónico	1,15	0,80-1,65	0,45
	Sincrónico	2,06	1,46-2,90	<0,0001
Estadio	0	1,00	—	—
	I	1,63	0,95-2,81	0,07
	II	4,30	2,56-7,23	<0,0001
	III	9,92	5,71-17,24	<0,0001
Edad (años)	Menores de 40 y mayores de 55	1,00	—	—
	Entre 40 y 55	0,66	0,55-0,80	<0,0001
Axila	Negativa	1,00	—	—
	Positiva	1,80	1,14-2,84	0,012

HR: Hazard ratio. IC: Intervalo de confianza.

**Tabla XIV.** Resultados del análisis multivariable. Predicciones de mortalidad.

nuestra población de pacientes con carcinoma de mama, encontramos que la frecuencia de los carcinomas bilaterales fue de 7,98%, siendo sincrónicos el 41,2% y metacrónicos el 58,8%, con una incidencia de padecer un tumor en la mama contralateral de 0,9% anual, lo cual se condice con la literatura mundial. De acuerdo a distintos autores, la variante sincrónica se presenta en el 1% al 3% de las pacientes,<sup>26</sup> mientras que la enfermedad metacrónica entre el 1% y el 12%,<sup>22,23</sup> con un riesgo anual de desarrollar un carcinoma en la mama contralateral del 0,5-1,0%.<sup>27,28</sup>

La historia familiar de cáncer de mama es un factor de riesgo aceptado para el desarrollo del carcinoma de mama unilateral, por lo que sería lógico que también lo fuera para el carcinoma de mama bilateral. Algunos autores presentaron resultados que sustentan esta hipótesis.<sup>11,29</sup> Sin embargo, otros grupos publicaron resultados contrapuestos.<sup>16</sup> En nuestro estudio, en el grupo de carcinomas sincrónicos, observamos una tendencia estadísticamente no significativa a la mayor asociación con antecedentes familiares.

El carcinoma lobulillar, invasivo o in situ, es considerado como un marcador de riesgo para enfermedad bilateral.<sup>16,20</sup> En el presente trabajo no encontramos asociación entre el subtipo histológico y el riesgo de desarrollar un cáncer bilateral. Este resultado puede deberse al pequeño

subgrupo de 25 carcinomas lobulillares (infiltrantes o in situ) presentes en nuestra población, lo que no nos permitió hacer un análisis preciso.

En nuestro estudio, al igual que en otras series publicadas,<sup>2,30</sup> las pacientes que desarrollaron un carcinoma metacrónico fueron significativamente más jóvenes al momento del diagnóstico del primer tumor,<sup>20</sup> presentaron mayor incidencia de axilas negativas y estadios iniciales (0 y I), lo que llevó a una mayor sobrevida de éstas y por lo tanto, a un mayor riesgo de desarrollar una lesión contralateral.

El tiempo promedio que transcurrió entre el diagnóstico de ambos tumores fue de 81,4 meses (rango: 13 a 449 meses).

Al comparar la forma de presentación del primer y segundo tumor, observamos mayor cantidad de lesiones no palpables en el ST, siendo comparable a lo descrito por otros autores,<sup>30-32,37</sup> así como mayor número de axilas positivas en el ST (sin ser estadísticamente significativo) y estadios tumorales comparables entre ambos.<sup>31</sup> Es decir, que a pesar del seguimiento de estas pacientes, no se logró anticipar el diagnóstico de estas lesiones.

El tratamiento local/regional y sistémico, dependió exclusivamente de las características del tumor de mayor estadio y de los factores de pronóstico del mismo, sin ser la bilateralidad un

condicionante en la decisión.

Varios estudios evaluaron el efecto en la supervivencia de las pacientes con carcinoma bilateral. Los resultados fueron dispares; algunos autores no encontraron diferencias en la supervivencia de las pacientes con carcinoma unilateral *versus* bilateral.<sup>7,21,23,29</sup> En cambio, otros encuentran peor pronóstico para este subgrupo.<sup>1,25,26,33-36</sup> En nuestro trabajo observamos que el grupo de carcinomas bilaterales, ya sean metacrónicos o sincrónicos, presentaron peor supervivencia global, comparados con los unilaterales. Cuando subdividimos a los carcinomas metacrónicos de acuerdo al momento de diagnóstico del segundo tumor, antes o después de los 5 años, aquellos que aparecieron más tardíamente presentaron mejor pronóstico, asemejándose a los unilaterales, en concordancia con los trabajos publicados por Hartman en 2007<sup>1</sup> y Quan en 2008.<sup>25</sup>

La discordancia entre los distintos trabajos se puede explicar, por las diferencias que existen en la definición de carcinoma bilateral sincrónico y metacrónico; por la elección del tumor a tener en cuenta para el análisis de los carcinomas metacrónicos (primero *versus* segundo tumor), así como la baja incidencia de esta patología, lo que lleva a realizar análisis con bajo poder estadístico.

Son necesarios más estudios de investigación para tratar de comprender la biología del carcinoma bilateral, así como identificar los factores de riesgo que llevan a pacientes con carcinomas unilaterales pequeños, con axila negativa y de bajo estadio, a desarrollar un carcinoma contralateral dentro de los primeros 5 años, con un importante impacto negativo en su supervivencia.

La posibilidad de identificar a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de desarrollar un carcinoma en la mama contralateral, podría colaborar en la aplicación de medidas de seguimiento y preventivas más efectivas.<sup>38</sup>

## CONCLUSIONES

- Los carcinomas bilaterales presentan una baja incidencia.
- El riesgo de desarrollar un carcinoma en la mama contralateral es del 0,9% anual.
- El antecedente familiar como riesgo para desarrollar un carcinoma bilateral, sólo mostró una tendencia estadísticamente no significativa en el grupo de carcinomas sincrónicos.
- Las pacientes que desarrollaron un carcinoma metacrónico, fueron pacientes más jóvenes en el momento del diagnóstico del primer tumor.
- Se observó peor supervivencia en las pacientes con carcinoma metacrónico diagnosticado antes de los 5 años.
- La supervivencia en las pacientes con carcinoma metacrónico diagnosticado después de los 5 años, se equipara con la supervivencia del carcinoma unilateral.
- El carcinoma sincrónico se asoció a peor supervivencia, siendo un factor de riesgo independiente para mortalidad.

## Agradecimiento

A la Dra. Marina Khoury por la realización del análisis estadístico del presente trabajo.

## REFERENCIAS

1. Hartman M, Czene K, Reilly M, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *JCO* 2007; 25(27): 4210-4216.
2. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, et al. The long-term outcome of synchronous bilateral breast cancer is worse than metachronous or unilateral tumours. *Eur J Surg Oncol* 2002; 28: 388-391.
3. Fracchia AA, Borgen PI. Bilateral breast cancer. *Semin Surg Oncol* 1991; 7(5): 300-5.
4. Kilgore AR. The incidence of cancer in the second breast. *Jama* 1921; 77: 454-457.

5. Haagensen CD. Diseases of the Breast. 2nd Edition. Saunders, Philadelphia, 1971.
6. Prior P, Waterhouse JA. Incidence of bilateral tumours in a population-based series of breast-cancer patients. I. Two approaches to an epidemiological analysis. *Br J Cancer* 1978; 37: 620-634.
7. Healey EA, Cook EF, Orav EJ, et al. Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis. *J Clin Oncol* 1993; 11: 1545-1552.
8. Bloom ND, Daluvoy RV, Ceccarelli F, Degenshein GA. Bilateral mammary carcinoma: immunologic implications. *N Y State J Med* 1980; 80(6): 908-910.
9. Uriburu JV. La Mama. 2da. Edición, Tomo 2. López Editores, 1983.
10. Hislop TG, Elwood JM, Coldman AJ, Spinelli JJ, Worth AJ, Ellison LG. Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. *Br J Cancer* 1984; 49: 79-85.
11. Chaudary MA, Mills RR, Hoskins EOL, Halder M, Bulbrook RD, Cuzick J, et al. Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984; 71: 711-4.
12. Robbins GF, Berg JW. Bilateral primary breast cancer: A prospective clinicopathological study. *Cancer* 1964; 17: 1501-1527.
13. Leis HP, Mersheimer WL, Black MM, De Chabon A. The second breast. *N Y State J Med* 1965; 65(19): 2460-68.
14. Gollamudi S, Gelman R, Peiro G, Schneider L, Schnitt S, Recht A, Silver B, Harris J, Connolly J. Breast-conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1362-1369.
15. Yeatman TJ, Lyman GH, Smith SK, Reintgen DS, Cantor AB, Cox CE. Bilaterality and recurrence rates for lobular breast cancer: considerations for treatment. *Ann Surg Oncol* 1997; 4: 198-202.
16. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, Mastropasqua M, et al. Clinicopathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer* 2004; 101: 905-912.
17. Mose S, Adamietz IA, Thilmann C, et al. Bilateral breast carcinoma versus unilateral disease. Review of 498 patients. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 541-545.
18. McCredie JA, Inch WR, Alderson M. Consecutive primary carcinomas of the breast. *Cancer* 1975; 35: 1472-7.
19. de la Rochefordiere A, Asselain B, Scholl S, et al. Simultaneous bilateral breast carcinomas: a retrospective review of 149 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 35-41.
20. Bröet P, de la Rochefordiere A, Scholl SM, Fourquet A, Mosseri V, Durand JC, et al. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1578-83.
21. Verkooijen HM, Chatelain V, Fioretta G, et al: Survival after bilateral breast cancer: Results from a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 347-357.
22. Al-Jurf AS, Jochimsen PR, Urdaneta LF, Scott DH. Factors influencing survival in bilateral breast cancer. *J Surg Oncol* 1981; 16: 343-348.
23. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfiel CM. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer* 2000; 88: 2739-50.
24. Kaas R, Hart AA, Besnard AP, Peterse JL, Rutgers EJ. Impact of mammographic interval on stage and survival after the diagnosis of contralateral breast cancer. *Br J Surg* 2001; 88: 123-7.
25. Quan G, Pommier SEJ, Pommier RF. Incidence and outcomes of contralateral breast cancers. *The American Journal of Surgery* 2008; 195(5): 645-650.
26. Levi F, Randimbison L, Te VC, et al. Prognosis of bilateral synchronous breast cancer in Vaud, Switzerland. *Breast* 2003; 12: 89-91.
27. Rosen PP, Goshen S, Dinned DW, et al. Contralateral breast carcinoma: an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patients with 20-year follow-up. *Surgery* 1989; 106: 904-10.
28. Beinart G A, Gonzalez-Angulo AM, Broglio K, Mejia J, Ruggeri A, Mininberg E, Hortobagyi GN, Valero V. Clinical course of 771 patients with bilateral breast cancer (BBC): Characteristics associated with overall and recurrence-free survival. *Clin Breast Cancer* 2007; 7(11): 867-874.
29. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, et al. A case-control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer* 2001; 91: 1845-1853.
30. Ipiña JM, González E, Noblí C, et al. Cáncer de mama bilateral. *Rev Arg Mastol* 2007; 26(93): 273-280.
31. Vuoto HD, Mc Lean IL, Uriburu JL, Bernabó OL, Santillán FB, Mc Lean LH. Seguimiento de un grupo de pacientes de alto riesgo para cáncer de mama. *Rev Arg Mastol* 1999; 16(50): 37-43.
32. Heaton KM, Peoples GE, Singletary SE, Feig BW, Ross MI, Ames FC, Uchholz TA, et al. Feasibility of breast conservation therapy in metachronous or synchronous bilateral breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 102-8.
33. Jobsen JJ, van der PJ, Ong F, et al. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *Breast* 2003; 12: 83-88.
34. Kollias J, Ellis IO, Elston CW, et al. Prognostic significance of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *World J Surg* 2001; 25: 1117-1124.
35. Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, et al. The impact of bilateral breast cancer on the prognosis of

- breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12: 196-202.
36. Abdalla I, Thisted RA, Heimann R. The impact of contralateral breast cancer on the outcome of breast cancer patients treated by mastectomy. *Cancer J* 2000; 6(4): 266-272.
37. Dotto JE. Cáncer bilateral de mama. *Rev Arg Mastol* 1985; 4(10): 13-18.
38. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of Contralateral Breast Cancer. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. Vol. 8, 1999; pp.855-861.

## DEBATE

Dr. Bernardello: Un pequeño comentario y una pregunta. Me llama la atención en los carcinomas bilaterales metacrónicos, que la axila del segundo no es significativamente diferente a la del primero, a pesar que ese grupo tiene 60% de diagnósticos por imágenes, o sea por mamografía, y uno pensaría que tendría que tener menos axilas positivas. Nadie puede definir si realmente la radioterapia en el tratamiento del primario tiene alguna influencia en la aparición de un metacrónico en la otra mama después de un tiempo; la pregunta es, ¿si ellos pudieron valorar algo en el análisis estadístico?

Dra. García: Hubo un punto en el que evaluamos la radioterapia. Lo que encontramos fue que en realidad no había diferencias significativas en cuanto a la radioterapia recibida, en los grupos unilaterales *versus* metacrónicos. Tenemos en los dos 62% y en los sincrónicos 51% y esto no fue significativo.

Dr. Martín: Relacionado con lo mismo que dijo el Dr. Bernardello, me llamó la atención que a pesar de ser 65% de hallazgos en los metacrónicos, el tamaño tumoral era 1,7 cm, bastante grande para decir que fueron hallazgos mamográficos. A lo mejor por ese tamaño era más o menos que tenían una axila casi parecida a la otra. Pero me llamó la atención que el tamaño fuera 1,7 cm, para decir que eran hallazgos.

Dra. García: Es el promedio que encon-

tramos nosotros; si bien es un poco menor que el del primer tumor, no hay mucha explicación. Obviamente las lesiones no palpables tienen distintos motivos, tamaño de la mama, localización y otras cosas; la verdad no tenemos explicación para esto.

Dr. Dávalos Michel: Ustedes tienen una estadística más bien baja de carcinoma bilateral; las cifras mundiales, en general, son del 10%, siendo el 20% sincrónicos y el 80% metacrónicos. Quería preguntarles si ustedes habían hecho algún estudio, porque es largo el seguimiento, si vieron alguna diferencia en la incidencia del cáncer bilateral desde que empezaron a usar el tamoxifeno como tratamiento adyuvante.

Dra. García: No tenemos analizado como ítem, la hormonoterapia; no está hecho.

Dr. Allemand: Cuando ustedes analizaron los carcinomas bilaterales simultáneos, la tasa de mortalidad en ese grupo era mayor que en los bilaterales metacrónicos. ¿Pudieron comparar en ese grupo cuál era el compromiso axilar con respecto al grupo control que eran todos?; o sea, los que no son bilaterales ni sincrónicos. Digo esto porque desde ya, tener dos carcinomas parece ser peor que tener uno, pero el tema es saber qué perfil tenía cada uno de los sincrónicos.

Dra. García: Nosotros para el análisis de los sincrónicos tomamos las pacientes con mayor estadio. En este caso así lo tenemos y es el 36% de las axilas positivas contra el 24% en los metacrónicos, primer tumor.

Dr. Schejtman: Quería felicitarla por el trabajo y la claridad de la presentación. Mi pregunta es, si ustedes hicieron alguna división en cuanto a los hallazgos, sobre todo de imágenes desde 1970 al 2008, son muchos años, en los primeros años y después; que probablemente ahí puede bajar la axila positiva. O sea, si hicieron tal vez hasta el 1990 o división por décadas, porque probablemente las primeras mamografías hayan tenido hallazgos de lesiones más grandes. Porque las características de las mamografías fue avanzando y las imágenes que

detectamos son cada vez más pequeñas.

Dra. García: No hemos hecho divisiones en cuanto a las décadas, ni los tratamientos, ni los hallazgos, eso no lo consideramos en el trabajo.

Dr. Gori: Yo me quería adherir a la última pregunta. A mí el trabajo me pareció muy bueno, porque hicieron un análisis exhaustivo y para eso se necesita tener una base de datos importante, sino esto no se puede hacer, sino se tienen casos nada más, o sea, está bien elaborado. Pero desde 1970 a hoy, pasaron muchos años y los métodos de diagnóstico fueron distin-

tos seguramente, no la mamografía sino la calidad mamográfica, etc. Me da la sensación, tal vez, que muchos que fueron sucesivos, tal vez en los últimos tiempos podrían haber sido simultáneos, porque la precocidad del diagnóstico de hoy no es la misma que la observada en la década del 70. Entonces, se podría dividir nuevamente esos casos y tal vez tengamos resultados distintos que las interpretaciones actuales. O sea, que me parece interesante la posibilidad que tienen ustedes de hacer esa división, para ver si realmente las cosas han cambiado o no.