

Cáncer de mama bilateral, ¿una sola enfermedad? Concordancia de receptores hormonales

Indira L. Saavedra Pozo, Ángela
M. Avegno,* Roberto J. Elizalde,*
Marcelo B. Newman,* Nora C.
Recaman,* Claudia N. Solucci,*
Claudio D. Schiavi**

RESUMEN

Introducción

El incremento del diagnóstico de cáncer de mama en estadios tempranos conduce a un mejor pronóstico y, por ende, a una mayor expectativa de vida, situación que posibilitaría el desarrollo de un segundo tumor contralateral. Las mujeres con cáncer de mama tienen tres a cuatro veces mayor riesgo de desarrollar un cáncer en la mama contralateral.

La patogénesis de la bilateralidad no está del todo clara; las correlaciones en el subtipo histológico, el grado tumoral y el estado de los Receptores Hormonales entre los dos tumores se han considerado indicativos de que se originan de una sola célula (teoría de origen monoclonal) con diseminación metastásica secundaria hacia la mama opuesta. Por otro lado, su discordancia llevaría a considerarla una lesión independiente del tumor primario (teoría de origen multiclonal).

Dependiendo del tiempo de aparición entre un tumor y el otro, suelen ser de tipo sincrónico (CMBS) y metacrónico (CMBM).

Objetivo

Nuestro objetivo es describir las características clínico-patológicas y la concordancia de los Receptores Hormonales entre ambos tumores.

*División de Ginecología y Mastología,
Hospital General de Agudos Dr. Ignacio
Pirovano, CABA.

Correo electrónico de contacto:
indirasaavedra@gmail.com

Material y método

Se llevó a cabo un estudio de corte transversal y retrospectivo en dos centros, el Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano (HGAIP) y Consultorio de práctica privada (PP) en el periodo comprendido entre el 1º de agosto de 2006 y el 1º de diciembre de 2014. Los datos fueron recabados de la base de datos del Registro de Cáncer de Mama (RCM) de la Sociedad Argentina de Mastología de ambas sedes.

Resultados

Identificamos 1.282 pacientes con cáncer de mama tratadas en HGADIP (958) y PP (324) en dicho período.

Encontramos 50 casos de cáncer de mama bilateral (3,9%), de los cuales 38 (2,96%) fueron de tipo metacrónico y 12 (0,94%) de tipo sincrónico. La edad media de presentación fue similar en ambos grupos ($p=0,43$): 52 años para el CMBM y 54 años para el CMBS.

El 29% y el 41,6 % de las pacientes tenían antecedentes familiares de cáncer de mama en los CMBM y CMBS respectivamente ($p=0,43$).

El primer tumor metacrónico fue palpable en el 71% de las pacientes y el segundo tumor metacrónico en el 7,9% ($p<0,05$). En cuanto a los sincrónicos, en todos los casos se presentaron como tumor palpable en una de las mamas y en un 58% como tumor no palpable en la mama contralateral.

En el primer tumor metacrónico fue más utilizada la cuadrantectomía (44,7%) y el vaciamiento axilar (55,3 %); en cambio, en el segundo tumor metacrónico, se realizó la biopsia radioquirúrgica (60,5%) y el ganglio centinela (84,2%) ($p<0,05$). Para los sincrónicos, la cirugía más utilizada en el tumor dominante fue la mastectomía (41,7%) y la biopsia radioquirúrgica (33%) en el tumor contralateral; el ganglio centinela fue realizado en el 41,7% de las pacientes tanto en el tumor sincrónico dominante como en el contralateral.

El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal invasor tipo NOS: 57,9% en el primer tumor metacrónico, 65,8% en el segundo tumor metacrónico, 91,6% en el tumor sincrónico dominante y 41,6% en el tumor sincrónico contralateral. Se observó carcinoma ductal *in situ* (CDIS) asociado: en el 36,8 % en el primer tumor metacrónico, en el 44,7% en el segundo tumor metacrónico, en el 25% en el tumor sincrónico dominante y en el 50% del sincrónico contralateral.

El grado histológico (GH) predominante fue GH1 en el CMBM y GH3 en el CMBS.

Los tratamientos adyuvantes más utilizados en el primer tumor metacrónico fueron la radioterapia en el 79%, la quimioterapia en el 68,4% y el

tamoxifeno en el 60,5%; en el segundo tumor metacrónico el uso de la radioterapia fue casi similar (81,5%), disminuyó la utilización de quimioterapia adyuvante y de tamoxifeno, ambos a un 42,1%, y el uso de Inhibidores de Aromatasa se incrementó al 52,6%. El 58,3% de las pacientes con CMBS requirió radioterapia y el 75% quimioterapia adyuvante y tamoxifeno.

El 86,8% de los primeros tumores metacrónicos fue positivo para RE y RP, el 10,6% fue negativo para ambos y el 2,6% fue RE positivo y RP negativo. En el segundo tumor metacrónico, el 92,1% fue positivo para RE y RP, el 5,2% fue negativo para ambos y solo el 2,6% se presentó como RE positivo y RP negativo.

En el análisis de concordancia, se observaron 32 pares metacrónicos concordantes positivos para RE, 2 pares metacrónicos discordantes positivo/negativo y 4 pares metacrónicos discordantes negativo/positivo. La relación fue similar para los RE: 30 pares metacrónicos concordantes positivos, 3 pares metacrónicos discordantes positivo/negativo y 5 pares metacrónicos discordantes negativo/positivo. Se observó que el 58,4% de los tumores sincrónicos dominantes expresó RE y RP positivos, y el resto (41,6%) fue negativo para ambos; en el tumor sincrónico contralateral, fue casi similar: el 66,7% de los casos expresó RE y RP positivos y el 33,3% fue negativo para ambos. Se observaron 7 pares sincrónicos concordantes positivos para RE y RP, 4 pares sincrónicos concordantes negativos para ambos y solo un par sincrónico discordante negativo/positivo.

Conclusiones

La gran mayoría de las pacientes fue diagnosticada con cáncer de mama bilateral como lesión subclínica en la mama contralateral por mamografía tanto en los metacrónicos como en los sincrónicos.

No se ha demostrado que el riesgo disminuya a lo largo del tiempo, por lo que se destaca la importancia del seguimiento a largo plazo como pilar fundamental para la detección temprana del cbmm que probablemente tenga un impacto favorable en la supervivencia.

La concordancia en la expresión de RE y RP para el CMBM fue alta (79%) y para el CMBS fue aún mayor (92%), lo que podría reflejar un efecto del microambiente hormonal que influya tanto para la iniciación como para el desarrollo de estas lesiones de forma simultánea e independiente del origen único o multiclonal.

Palabras clave

Cáncer de mama bilateral metacrónico. Cáncer de mama bilateral sincrónico. Receptores de estrógeno y progesterona.

SUMMARY

Introduction

The increase of the diagnosis in the early stages of breast cancer leads to a better prognosis and therefore a longer life expectancy, a situation that would allow the development of a second contralateral tumor. Women with breast cancer have three to four times greater risk of developing cancer in the contralateral breast.

The pathogenesis of bilateral breast cancer is not entirely clear; correlations in the histologic subtype, tumor grade and Hormonal Receptor status between the two tumors have been considered as an indicative of single cell origin (Monoclonal origin theory) with secondary metastatic spread to the opposite breast; the discordance of those parameters would consider an independent lesion of the primary tumor (theory of multiclonal origin). They are named synchronous and metachronous depending on the time of onset.

Objective

Our study aims to describe the clinical-pathological characteristics and the concordance of the Hormonal Receptor status.

Materials and method

A cross-sectional and retrospective study was carried out at two centers, "Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano" (HGAIP) and private practice (PP) in the period from August 1, 2006 to January 1, December 2014. The data were collected from the database of "Registro de Cancer de Mama" (RCM) of the Argentine Society of Mastology (SAM) from both centers.

Results

We identified 1,282 breast cancer patients treated in HGADIP (958) and PP (324). We found 50 cases with bilateral breast cancer (CMB) (3.9%); 38 patients (2.96%) were metachronous and 12 patients (0.94%) synchronous. The mean age of presentation was similar in both groups ($p = 0.43$): 52 years old for CMBm and 54 in the CMBs group.

The 29% and 41.6% of the patients had a breast cancer family history in the CMBm and CMBs respectively ($p=0.43$).

The first metachronous tumor was clinically palpable in 71% of the patients and in the second one in 7.9% ($p < 0.05$). In synchronous tumors, all

cases were clinically palpable in one side of the breast and in 58% were subclinical in the contralateral side.

In the first metachronous tumor, the quadrantectomy (44.7%) and the lymphadenectomy (55.3%) were more commonly used; on the other hand, in the second metachronous tumor, the radio-surgical biopsy (60.5%) and sentinel lymph node (84.2%) were more executed ($p < 0.05$). For the synchronous, the dominant tumor had more frequently a mastectomy (41.7%) and in the contralateral tumor the radio-surgical biopsy was executed in 33%; sentinel lymph node was performed in 41.7% in both synchronous tumors.

The predominant histological type was the invasive ductal carcinoma NOS type: 57.9% of the first metachronous tumor, 65.8% of the second metachronous tumor, 91.6% of the dominant synchronous tumor and 41.6% of the contralateral synchronic tumor. Ductal carcinoma in situ (DCIS) was associated in 36.8% in the first metachronous tumor, 44.7% in the second metachronous tumor, 25% in the dominant synchronous tumor and 50% in the contralateral synchronic tumor.

The predominant histological grade (GH) was GH1 in CMBM and GH3 in CMBs. The adjuvant treatments used for the first tumor were radiotherapy in 79%, chemotherapy in 68.4% and Tamoxifen in 60.5%. For the second metachronous tumor, the use of radiotherapy was almost similar with 81.58%, and the use of adjuvant chemotherapy and Tamoxifen decreased both at 42.11%; the use of Inhibitors of Aromatase increased to 52.6%. The 86.8% of the first metachronous tumors were ER and PR positive, the 10.5% were both negative, the 2.6% were ER positive and PR negative. In the second metachronous tumor, the 92.1% were ER and PR positive, 5.2% were both negative and 2.6% were ER positive and PR negative.

In the concordance analysis, we observed 32 concordant metachronous pairs of ER positive, 2 discordant metachronous pairs of positive / negative and 4 discordant metachronous pairs of negative / positive. We had similar results for PR, with 30 concordant metachronous positive pairs, 3 discordant metachronous pairs of positive / negative and 5 discordant metachronous pairs of negative / positive. The 58.4% of the dominant synchronous tumors expressed ER and PR positive and in the rest (41.6%) were both negative. In the contralateral synchronous tumor it was observed that 66.7% of the cases expressed ER and PR positive and 33.3% were negative for both. We found 7 concordant synchronous pairs of ER and PR positive, 4 concordant synchronous pairs negative for both and only 1 discordant synchronous pair negative / positive.

Conclusions

In a big amount of the patients, the contralateral breast cancer was diagnosed as a subclinical lesion by mammography in the metachronous and synchronous tumors.

It has not been demonstrated that the risk decreases over the time, which highlights the importance of long-term follow-up for early detection of CMBM that probably has more favorable impact on survival.

The concordance of ER and PR expression for CMBM was high (79%) and for CMBS was even higher (92%), that may reflect a particular hormonal environment effect that influences both initiation and development of these lesions simultaneously and independently of single or multiclonal origin.

Key words

Metachronous bilateral breast cancer. Synchronous bilateral breast cancer. Estrogen and progesterone receptors.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CM) es el segundo cáncer más frecuente en el mundo y es el más frecuente dentro de los cánceres del sexo femenino. Aproximadamente 1,67 millones de nuevos casos fueron diagnosticados en 2012, representando el 25% de todos los cánceres.¹ Las mujeres con CM tienen tres a cuatro veces mayor riesgo de desarrollar un nuevo cáncer primario en la mama contralateral. La incidencia de cáncer de mama bilateral (CMB) varía en un amplio rango que va desde el 1,4 al 12%.²

Se define como cáncer de mama bilateral sincrónico (CMBS) al desarrollo de un cáncer contralateral durante el diagnóstico inicial o dentro de los primeros 3³ o 6 meses, o incluso hasta 1 año para algunos autores,⁴ mientras que el cáncer de mama bilateral metacrónico (CMBM) se define como al que aparece después de dicho período.³

Acorde a los estándares de diagnóstico y seguimiento, el CMB es el hallazgo oncológico más frecuentemente esperado tras el diagnóstico de CM primario: el mismo comprende entre el 30 y 50% de todos los segundos cánceres hallados en una misma mujer.⁵ El CMBS es un hallazgo poco frecuente: en la mayoría de los estudios representa menos del 2%,⁶ aunque otros mencionan que varía desde el 0,3% hasta el 12%; este amplio rango reportado se debe, en parte, a la utilización de diversas definiciones del mismo y a las diferencias en la evaluación del segundo tumor primario.⁴

En la actualidad, la incidencia del CMBS pareciera estar en aumento con el creciente desarrollo de nuevos métodos de diagnóstico, como podría ser el uso de la Resonancia Magnética Nuclear (RMN).⁷ El aumento del diagnóstico de CM en estadios tempranos implica un mejor pronóstico y, por ende, una mayor expectativa de vida, situación que posibilitaría el desarrollo de un segundo tumor contralateral.² El CMBM tiene una incidencia anual constante de 0,5 a 1%;⁵ en la mayoría de los casos, aparece después de los 5 años del diagnóstico inicial, siendo detectado en el seguimiento a largo plazo de los tumores primarios, lo que plantea un desafío en cuanto al diagnóstico temprano de aquellos que se presentan en la mama inicialmente sana.

Entre los factores que aumentan el riesgo de desarrollar un CMB, han sido estudiados: la presencia de la mutación en los genes BRCA1 y BRCA2, la edad joven en el momento del diagnóstico del primer tumor primario, los antecedentes familiares de CM, la histología del primer tumor primario de tipo lobulillar y la exposición previa a radiación.⁸ El tratamiento adyuvante del CM primario juega un rol complejo, pero aún no se ha logrado aclarar por completo en el CM contralateral; la terapia hormonal antiestrogénica reduce el riesgo, así como la quimioterapia –aunque en menor medida–; el efecto de la radioterapia es un poco más controvertido, y, en realidad, puede incluso aumentarlo especialmente en las pacientes más jóvenes.

La aparición de un CMB parecería que ejerce un escaso impacto sobre la supervivencia global (SG).⁵

En Argentina, el CM representa el cáncer de mayor incidencia en el país, con una tasa de 71 casos por cada 100.000 mujeres.⁹ Aunque no hay datos concretos sobre la real incidencia del CMB, un estudio retrospectivo publicado en 2009 –que incluyó 3.864 pacientes con CM en un período de 37 años– reportó una incidencia del 5%, donde el 2% (80 pacientes) correspondía al tipo sincrónico y el 2,9% (114 pacientes) al de tipo metacrónico, con un riesgo anual de desarrollar un carcinoma en la mama contralateral de aproximadamente 0,9% y un riesgo acumulado del 12,75% a 15 años.¹⁰ Otro estudio retrospectivo con 15 años de seguimiento, que fue publicado el año 2014, reportó una incidencia del 3% de CMB en 931 pacientes diagnosticadas con CM, de las cuales el 1,7% (16 pacientes) y el 1,3% (12 pacientes) correspondían al de tipo sincrónico y metacrónico respectivamente.¹¹

La patogénesis del CMB no está del todo clara. Determinar su etiología es clave para conocer mejor este tipo de entidad. Según explican distintas teorías,¹² puede ser de origen multiclonal o monoclonal. Algunos autores han considerado al CMBS como una lesión independiente del tumor primario (teoría de origen multiclonal),¹² mientras que otros lo consideran

secundario a la diseminación metastásica contralateral (origen monoclonal).⁴ En el caso del CMBm, también es posible plantear el origen multiclonal por el mismo hecho de presentarse en la mama contralateral inicialmente sana y que recibió indirectamente tratamiento adyuvante sistémico cuando este fue indicado. Asimismo, podría ser factible la teoría monoclonal, pasando de forma imperceptible tanto clínica como imagenológicamente durante el primer diagnóstico. Aunque distinguir uno de otro puede ser difícil, es claramente un tumor primario si la histología es distinta o se asocia a un componente *in situ*, apoyando la teoría primaria independiente. En contraste, las correlaciones en el subtipo histológico, el grado tumoral y el estado de los receptores hormonales (RH) entre los dos tumores se han considerado como indicativo del origen monoclonal con diseminación metastásica secundaria hacia la mama opuesta.^{13, 14}

Nuestro estudio pretende describir las características clínico-patológicas del CMB y la concordancia de los RH entre ambos tumores, tanto en el cáncer de mama bilateral metacrónico como en el sincrónico.

Partimos de la *hipótesis* de que, probablemente, el CMB no sea una sola enfermedad y que la inmunohistoquímica (IHQ) podría ayudar a comprender la biología de los tumores bilaterales. Nosotros presumimos que la gran mayoría de los CMB presentan resultados de IHQ similares entre el tumor inicial y el contralateral. De todos modos, si estos llegaran a ser discordantes, tanto el pronóstico como el tratamiento adyuvante se darían sobre la base del peor pronóstico.

Es posible que el CMBm represente biológicamente otra entidad ya que se presenta en un tiempo de intervalo más alejado y, en la mayoría de los casos, posterior a terapias adyuvantes indicadas en el tratamiento del tumor inicial, las cuales, probablemente, tuvieron alguna influencia directa o indirecta en su evolución.

OBJETIVOS

Objetivo primario

- Comparar las características anátomo-patológicas, tanto las morfológicas como la expresión de receptores de estrógeno (RE), receptores de progesterona (RP), HER 2, y Ki 67 y establecer su correlación entre ambos tumores bilaterales de mama, tanto en los metacrónicos como en los sincrónicos.

Objetivos secundarios

- Estimar la prevalencia del CMB, CMBS y CMBm en nuestra población estudiada.

- Describir las características demográficas de la población.
- Comparar los antecedentes oncológicos personales y familiares entre los CMBS y CMBM.
- Comparar la conducta quirúrgica y el tratamiento adyuvante entre tumores sincrónicos y metacrónicos.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño metodológico

Estudio de corte transversal y retrospectivo en dos centros, Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano (HGAIP) y Consultorio de práctica privada (PP).

Ámbito

Consultorio ambulatorio, internación y área quirúrgica del Servicio de Ginecología y Mastología del Hospital Dr. Ignacio Pirovano (HGAIP) y de práctica privada (PP) en un periodo comprendido entre el 1º de agosto de 2006 y el 1º de diciembre de 2014.

Población

Mujeres con diagnóstico de cáncer de mama bilateral (CMB) en dicho período.

Se definió como CMBS al que se diagnostica como cáncer bilateral en forma simultánea o en un tiempo menor o igual a 3 meses, y como CMBM al desarrollo de un cáncer bilateral en un período mayor a éste.

Se llegó al diagnóstico de CMB mediante sospecha clínica e imagenológica, con confirmación histológica posterior mediante punción con aguja gruesa o biopsia por congelación intraoperatoria.

Criterios de selección

Criterios de inclusión:

1. Pacientes con antecedente personal de CM unilateral diagnosticado previamente a 2006 y que posteriormente desarrollaron CM en la mama opuesta en el período comprendido entre el 1º de agosto de 2006 y el 1º de diciembre de 2014.
2. Pacientes diagnosticadas con CM bilateral (CMB) en dicho período.
3. Pacientes con CMB que tengan el informe anátomo-patológico de ambos tumores según la clasificación morfológica de la OMS y de receptores

hormonales (RE y RP) evaluados por las técnicas de IHQ de acuerdo al año del diagnóstico.

4. Pacientes con CMB que presenten en el informe anátomo-patológico las expresiones del HER 2 y el Ki 67 realizadas por IHQ a partir del inicio de su utilización en ambos centros.

5. Pacientes con CMB que cuenten con información de la presentación clínica, tipo de cirugía, tratamiento adyuvante y tiempo de intervalo entre un tumor y otro.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de CM unilateral.
2. Pacientes con CMB que hayan sido diagnosticadas con recidiva local, regional y/o a distancia dentro el periodo estudiado.
3. Pacientes de las que no se lograron obtener datos completos sobre la presentación clínica, tipo de cirugía, informe anátomo-patológico, tratamiento adyuvante, tiempo de aparición entre un tumor y otro.

Variables

Variables principales:

1. Tipo de cáncer de mama bilateral: sincrónico (CMBS) o metacrónico (CMBM).
2. Receptor de Estrógeno (RE): Positivo (1 al 100%) o Negativo (<1%).
3. Receptor de Progesterona (RP): Positivo (1 al 100%) o Negativo (<1%).
4. Ki 67: Bajo (<14) y alto (>14).
5. HER 2: Positivo (+++), negativo (+, -) o inequívoco (++)

Variables secundarias:

1. Características basales: edad de diagnóstico de primer tumor, menopausia, antecedentes de cáncer previo, antecedente oncológico familiar.
2. Cirugía y tratamiento: tipo de cirugía de mama, tipo de cirugía axilar, tipo histológico, cáncer *in situ*, grado histológico, invasión vasculo-linfática, estadio TNM, radioterapia, quimioterapia, tratamiento hormonal.

Se tomó en cuenta la edad de la paciente al momento del diagnóstico del primer tumor metacrónico y del sincrónico, así como el estatus menopáusico y la historia familiar de CM.

Se estudió el tipo de cirugía mamaria realizada (mastectomía, cirugía conservadora, biopsia radioquirúrgica) y la axilar (ganglio centinela –GC–, muestreo ganglionar y vaciamiento axilar –VA–; en casos de carcinoma *in situ* y de no tener indicación de GC, se definió como no aplicable –NA–).

Dentro de las características de la anatomía patológica, además del perfil IHQ, se incluyó el tipo histológico descrito de acuerdo con la clasificación de la OMS, así como la presencia concurrente de carcinoma ductal y lobulillar *in situ* (CDIS o CLIS), el tamaño tumoral (pT), el grado histológico según la escala de Nottingham, la invasión linfo-vascular (ILV), el compromiso ganglionar (pN).

Se clasificó a los tumores según el estadio de acuerdo con sistema de estadificación del TNM de la American Joint Committee on Cancer (AJCC) 7ma edición, que toma en cuenta el tamaño tumoral (pT), el compromiso ganglionar (pN) y las metástasis a distancia (M).

En cuanto a los CMBM, también se analizó el año de presentación y el “tiempo de aparición” entre ambos tumores, el cual fue definido como el tiempo desde la fecha del diagnóstico del primer CM a la fecha del diagnóstico del segundo.

También se describió el uso de tratamiento adyuvante, como la radioterapia, quimioterapia y hormonoterapia.

Recolección de datos

Los datos fueron recabados de la base de datos del Registro de Cáncer de Mama (RCM) de la Sociedad Argentina de Mastología, sedes Hospital General de Agudos Dr. Ignacio Pirovano (HGADIP) y de la práctica privada (PP).

Se clasificó a los tumores según el tipo de CMB, de la siguiente forma:

- En el caso de CMBM, se denominó como “primer tumor metacrónico” al que se diagnosticó en primer término y como “segundo tumor metacrónico” al contralateral.
- En el caso de CMBS, se definió como “tumor sincrónico dominante” al de mayor estadio en caso de que el diagnóstico hubiese sido en forma simultánea o al primer diagnosticado, y como “tumor sincrónico contralateral” al segundo tumor diagnosticado o al de menor estadio.

En ambos centros, el estudio de receptores hormonales (RH) fue realizado por distintos métodos acorde al año en el que fueron diagnosticados los tumores de mama. Se debe tener en cuenta que se empezó a estudiarlos el año 1987 y que a partir de 1990 se realiza por IHQ. El estudio complementario de IHQ también informa sobre la expresión del Ki 67 a partir del

año 2010 y del HER 2 a partir de 2011. Por lo tanto, las pacientes diagnosticadas durante el periodo comprendido entre 2006 y 2010 no presentaron el estudio completo de IHC que actualmente se realiza de forma rutinaria.

Para la recolección de datos, se realizó el proceso de consentimiento informado de forma oral a las pacientes en el momento de inclusión. Se eliminaron todos los datos personales y filiatorios en la base de datos final previo al análisis.

Análisis estadístico

Las variables categóricas y ordinales se mostrarán como frecuencias absolutas y relativas. Las variables continuas se presentarán como media y desvío estándar o mediana y rango intercuartil, según distribución observada.

Para estimar asociación de variables continuas entre los dos grupos (CMBS y CMBM), se utilizará el t-test para grupos independientes o Mann-Whitney según la distribución.

Para comparar las variables continuas en los tumores contralaterales, se utilizará un t-test para datos pareados.

Para las variables categóricas, se utilizó el Chi² o Fisher al comparar dos grupos independientes.

Para comparar características de los tumores contralaterales, se utilizó el test para datos categóricos pareados Mac Nemar.

El valor de significancia está dado por el valor $p < 0,05$ a un IC 95%.

Se utilizó el software Stata 13.0.

RESULTADOS

Identificamos 1.282 pacientes con CM tratadas en HGADIP (958) y PP (324) en el período comprendido entre el 1° de agosto de 2006 y el 1° de diciembre de 2014.

Encontramos 50 casos de CMB (3,9%), de los cuales 38 (2,96%) fueron de tipo metacrónico y 12 (0,94%) de tipo sincrónico.

La edad de presentación fue similar en ambos grupos ($p=0,43$); la edad media de diagnóstico fue de 52 y 54 años de edad en el primer tumor metacrónico y sincrónico respectivamente. Sin embargo, observamos un mayor rango de edad en el CMBS, con una edad mínima de 39 años y una máxima de 84 años. (Gráfico 1)

Gráfico 1. Edad de presentación en el cáncer de mama bilateral metacrónico y sincrónico

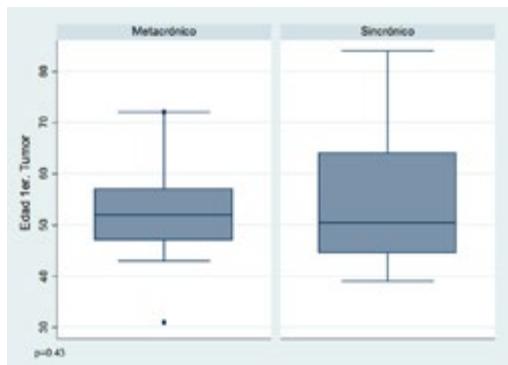


Tabla II. Características clínico-patológicas del cáncer de mama bilateral metacrónico

Características	Primer Tumor Metacrónico	Segundo Tumor Metacrónico
EXAMEN FÍSICO		
Palpable	71,1% (27)	7,9% (3)
CIRUGÍA		
Cuadrantectomía	44,7% (17)	21,1% (8)
Mastectomía	34,2% (13)	10,5% (4)
Biopsia radioquirúrgica	21,1% (8)	60,5% (23)
Mastectomía más reconstrucción	-	7,9% (3)
CIRUGÍA AXILAR		
Ganglio Centinela	26,3% (10)	84,2% (32)
Vaciamiento axilar	55,3% (21)	7,9% (3)
TIPO HISTOLÓGICO		
Ductal invasor tipo NOS	57,9% (22)	65,8% (25)
Lobulillar invasor	10,5% (4)	18,4% (7)
CDIS no alto grado	18,4% (7)	7,9% (3)
CDIS alto grado	7,9% (3)	5,3% (2)
CLIS	-	-
Tubular invasor	-	2,6% (1)
Ducto-lobulillar invasor	5,3% (2)	-
Invasión vásculo-linfática	23,7% (9)	15,8% (6)
CA <i>IN SITU</i> ASOCIADO		
Ausente	39,5% (15)	47,4% (18)
Única expresión	23,7% (9)	7,9% (3)
CDIS asociado	36,8% (14)	44,7% (17)
GRADO HISTOLÓGICO		
Invasor GH1y GH2	52,9% (18)	67,7% (21)
Invasor GH3	20,6% (7)	16,1% (5)
CDIS GH1 y GH2	20,6% (7)	6,6% (2)
CDIS GH3	5,9% (2)	9,7% (3)

Tabla I. Características demográficas de las pacientes con cáncer de mama bilateral metacrónico y sincrónico

Características	CMB Total (n=50)	CMB Metacrónico (n=38)	CMB Sincrónico (n= 12)	P
EDAD*	52,8 (9,55)	52,2 (8,04) ⁺	54,7 (13,56)	0,43
MENOPAUSIA	52 % (26)	55,3 % (21)	41,7% (5)	0,41
OTRO CÁNCER	8% (4)	7,9% (3)	8% (1)	1
ANTECEDENTES	32% (16)	29% (11)	41,67(5)	0,43
FAMILIARES		10,5% (4)	16,7% (2)	0,05
I grado		18,2% (7)	25% (3)	
II grado				

Nota: * Edad del primer tumor metacrónico diagnosticado.

Aproximadamente la mitad de las mujeres eran postmenopáusicas ($p=0,41$). Observamos que 3 pacientes con CMBm presentaban antecedentes oncológicos personales: 2 pacientes con cáncer de colon y 1 de tiroides. En el grupo de CMBS, se presentó 1 caso de cáncer de tiroides. El antecedente familiar de cáncer de mama fue más evidente en el grupo de CMBS 41,67% ($p= 0,43$). (Tabla I)

Cáncer de Mama Bilateral Metacrónico

Destacamos que al examen físico, el primer tumor metacrónico fue palpable en el 71% (27) de las pacientes y en el segundo tumor metacrónico en el 7,9% (3) ($p<0,05$), lo cual representa que el 92,1% fue diagnosticada como lesión subclínica en el seguimiento. (Tabla II)

Respecto del tratamiento quirúrgico, en el primer tumor metacrónico fue más utilizada la cuadrantectomía con 44,7% (17) y en el segundo tumor metacrónico la biopsia radioquirúrgica con 60,5% (23). En relación con la cirugía axilar del primer tumor metacrónico, la mitad de los casos requirieron vaciamiento axilar, y en el segundo tumor metacrónico en más del 80% de los casos se realizó ganglio centinela ($p<0,05$). (Gráfico 2)

El tipo histológico predominante fue el carcinoma ductal invasor tipo NOS en ambas mamas: 57,9% (22) en el primer tumor metacrónico y 65,8% (25) en el segundo tumor metacrónico. Se observó carcinoma ductal *in situ* (CDIS) asociado al invasor en el 36,8 % (14) en el primer tumor metacrónico y en el 44,7% (17) en el segundo tumor metacrónico.

El grado histológico (GH) predominante fue GH1: 44,1% (15) en el primer tumor metacrónico y 51,6% (16) en el segundo tumor metacrónico. (Tabla II)

Gráfico 2. Tratamiento quirúrgico del cáncer de mama bilateral metacrónico

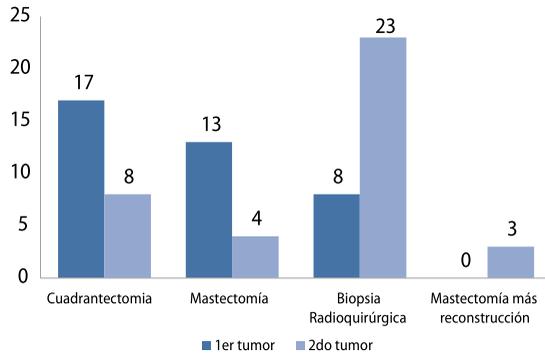


Gráfico 3. Intervalo de tiempo en el diagnóstico de tumores metacrónicos



Tabla III. Estadio del cáncer de mama bilateral metacrónico por ajcc tnm (7ª edición)

Estadio TNM	Primer Tumor Metacrónico	Segundo Tumor Metacrónico
O	26,3% (10)	15,8% (6)
I	28,9% (11)	68,4% (26)
IIA	10,5% (4)	10,5% (4)
IIB	10,5% (4)	2,6% (1)
IIIA	18,4 (7)	-
IIIB	-	-
IIIC	5,3% (2)	2,6% (1)
IV	-	-

Con respecto al estadio de acuerdo con el TNM, el 55,2% de las pacientes se encontró dentro los Estadios 0 y I en el primer tumor; dicha proporción aumentó al 84,2% para el segundo tumor (Tabla III).

Los tratamientos adyuvantes utilizados para el primer tumor fueron radioterapia en el 79% (30), quimioterapia en el 68,4% (26) y tamoxifeno en el 60,5% (20). Para el segundo tumor el uso de la radioterapia fue casi similar –81,58% (31)– y disminuyó la quimioterapia adyuvante y el uso de tamoxifeno, ambos a un 42,11% (16). El uso de Inhibidores de Aromatasa se incrementó a 52,6% (20) en el segundo tumor metacrónico. Hubo 2 casos donde se realizó tratamiento con trastuzumab por expresión de HER 2 en el segundo tumor metacrónico. (Tabla IV)

Tabla IV. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama bilateral metacrónico

Tratamiento adyuvante	Primer Tumor Metacrónico	Segundo Tumor Metacrónico
RADIOTERAPIA	79% (30)	81,6% (31)
QUIMIOTERAPIA	68,4% (26)	42,1% (16)
HORMONOTERAPIA		
Tamoxifeno	60,5% (23)	42,1% (16)
IA	7,9% (3)	52,6% (20)
Tamoxifeno e IA	15,8% (6)	-
TRATAMIENTO MOLECULAR		
Trastuzumab	-	5,3% (2)

Tiempo de intervalo entre tumores metacrónicos

La mediana del intervalo de diagnóstico entre el primero y segundo tumor metacrónico fue de 6,97 años (rango de 3,2 a 9,8). El 50% se diagnosticó entre los 3 y 10 años. El tiempo mínimo fue de 1 año y el máximo de 38 años. (Gráfico 3)

Cáncer de Mama Bilateral Sincrónico

Al examen físico, en todas las pacientes con CMBS estos se presentaron como tumor palpable de una mama (“dominante”) y un 58% como tumor no palpable en la contralateral.

La cirugía más utilizada en el tumor sincrónico dominante fue la mastectomía –41,7% (5)– y en el contralateral, la biopsia radioquirúrgica –33% (4)–. Respecto de la cirugía axilar, el 41,7% (5) de las pacientes se sometió a ganglio centinela en ambos tumores sincrónicos. (Tabla V)

Tabla V. Características clínico-patológicas del cáncer de mama bilateral sincrónico

Características	Tumor sincrónico dominante	Tumor sincrónico contralateral
EXAMEN FÍSICO		
Palpable	100% (12)	42% (5)
CIRUGÍA		
Cuadrantectomía	33,3% (4)	25% (3)
Mastectomía	41,7% (5)	25% (3)
Biopsia Radioquirúrgica	8,3% (1)	33% (4)
Biopsia Incisional o Core	16,7% (2)	16,6% (2)
CIRUGÍA AXILAR		
Ganglio Centinela	41,7% (5)	41,7% (5)
Vaciamiento axilar	41,7% (5)	16,7% (2)
TIPO HISTOLÓGICO		
Ductal invasor tipo NOS	91,7% (11)	41,7% (5)
Lobulillar invasor	8,3% (1)	33,3% (4)
CDIS no alto grado	-	16,7% (2)
CDIS alto grado	-	8,3% (1)
CLIS	-	-
Invasión vasculo-linfática	50% (6)	41,7% (5)
CA IN SITU		
Ausente	75% (9)	33,3% (4)
Única expresión	-	16,7% (2)
CDIS asociado	25% (3)	50% (6)
GRADO HISTOLÓGICO		
Invasor GH1 y GH2	50% (6)	16,6% (2)
Invasor GH3	50% (6)	58,5% (7)
CDIS GH1 y GH2	-	16,6% (2)
CDIS GH3	-	8,3% (1)

Tabla VI. Estadío del cáncer de mama bilateral sincrónico por AJCC TNM (7ª edición)

Estadio TNM	Tumor Sincrónico dominante	Tumor Sincrónico contralateral
O	-	25% (3)
I	25% (3)	41,7% (5)
IIA	8,3% (1)	16,6% (2)
IIB	33,3% (4)	16,6% (2)
IIIA	8,3% (1)	-
IIIB	-	-
IIIC	25% (3)	-
IV	-	-

Tabla VII. Tratamiento adyuvante del cáncer de mama bilateral sincrónico

Tratamiento adyuvante	Tumor Sincrónico dominante	Tumor Sincrónico contralateral
RADIOTERAPIA	58,3% (7)	58,3% (7)
QUIMIOTERAPIA		
Adyuvante	75% (9)	75% (9)
Neoadyuvante	16,7% (2)	16,7% (2)
HORMONOTERAPIA		
Tamoxifeno	75% (9)	75% (9)
IA	-	-
Tamoxifeno e IA	-	-
TRATAMIENTO MOLECULAR		
Trastuzumab	-	-

En la histología, se observó predominio del tipo ductal invasor tipo NOS –un 91,67% (11)– en el tumor sincrónico dominante y del 41,67% (5) en el sincrónico contralateral. El 25% (3) presentó CDIS asociado en el tumor sincrónico dominante y en la mitad de los sincrónicos contralaterales. Con respecto al grado histológico, se presentó como GH3 (alto grado) el 50% en el tumor sincrónico dominante y el 58,7% en el sincrónico contralateral. (Tabla V)

Con respecto al estadio de acuerdo con el TNM, el 33,3% (4) de las pacientes se diagnosticó en Estadío IIB en el tumor sincrónico dominante y en Estadío I el 41,7% (5) en el sincrónico contralateral. (Tabla VI)

El 58,33% (7) de las pacientes realizó radioterapia como tratamiento del tumor sincrónico dominante y/o contralateral, el 75% (9) recibió quimioterapia adyuvante, el 16,7% (2) realizó quimioterapia neoadyuvante y el 75% tomó tamoxifeno. (Tabla VII)

Cáncer de mama bilateral (CMB): perfil inmunohistoquímico

Todas las pacientes con CMBm (38) tenían determinación de receptores de estrógeno (RE) y de progesterona (RP). Respecto del Ki 67 y el HER 2, solo 3 pacientes presentaban la medición de ambos en el primer tumor; y en el segundo tumor, la tenían 24 para el Ki 67 y 19 para el HER 2.

Se analizaron los RH de las 38 pacientes con CMBm, tanto del primer tumor como del segundo tumor metacrónico. Para el análisis estadístico, los denominamos como 38 pares de tumores metacrónicos. Se observaron 32 pares concordantes en los que el primer y segundo tumor metacrónico fueron positivos para RE, 2 pares discordantes positivo/negativo y 4 pares discordantes negativo/positivo. La relación fue similar para los RP, con 30 pares concordantes positivos, 3 pares discordantes positivo/negativo y 5 pares discordantes negativo/positivo. Respecto del Ki 67 y el HER 2, se obtuvo información solo de 3 pares metacrónicos, donde dos pares fueron discordantes alto/bajo y un

Tabla VIII. Concordancia inmunohistoquímica del cáncer de mama bilateral

	Metacrónico (n= 38 pares)				Sincrónico (n= 12 pares)			
	Pares concor- dantes (+/+)	Pares concor- dantes (-/-)	Pares discor- dantes (+/-)	Pares discor- dantes (-/+)	Pares concor- dantes (+/+)	Pares concor- dantes (-/-)	Pares discor- dantes (+/-)	Pares discor- dantes (-/+)
RE	32	-	2	4	7	4	-	1
RP	30	-	3	5	7	4	-	1
Ki 67*	-	-	2	1	6	4	-	-
HER 2	-	1	-	2	-	8	-	-

Nota: * Por razones del cuadro comparativo, Ki 67 (+) corresponde a valor >14(alto) y (-) a valor <14 (bajo).

Tabla IX. Perfil Inmunohistoquímico del cáncer de mama bilateral

Características	Metacrónico (n= 38)		Sincrónico (n=12)	
	Primer Tumor	Segundo Tumor	Tumor dominante	Tumor contralateral
Receptores	89,5% (34)	94,7% (36)	58,3% (7)	66,67% (8)
Estrógeno (+)	86,8% (33)	92,1% (35)	58,3% (7)	66,67% (8)
Receptores				
Progesterona (+)	33,3% (1)*	66,7% (16) +	40% (4)**	40% (4)**
Ki 67	66,7% (2)*	33,3% (8) +	60% (6)**	60% (6)**
Bajo	0 *	10,5% (2)**	0 **	0***
Alto	100%*	89,5% (17)**	100% **	100%***
HER 2 (+)				
(-)				

Nota: *n=3; +n=24; **n=19; ++n=10; ***n=8.

par discordante bajo/alto en los valores de Ki 67; y en relación con el HER 2, dos pacientes tuvieron el primer tumor metacrónico HER 2 negativo y el segundo tumor metacrónico HER 2 positivo (discordantes negativo/positivo) y un par concordante negativo. (Tabla VIII)

Todas las pacientes con CMBS (12 pares) presentaban medición de RE y RP. Se pudo recolectar información del Ki 67 en 10 mujeres (10 pares) y del HER 2 en 8 mujeres (8 pares) del total. La concordancia en los tumores sincrónicos para RE y RP resultó con 7 pares concordantes positivos, 4 pares concordantes negativos y solo un par discordante negativo/positivo. El valor de Ki 67 fue elevado (>14) en 6 pares concordantes alto/alto; el resto (4 pares) fueron concordantes bajo/bajo. El HER 2 fue concordante negativo en todos (8) los pares analizados. (Tabla VIII)

Observamos que el 86,8% (33) de los primeros tumores metacrónicos fueron positivos para RE y RP, el 10,5% (4) fueron negativos para ambos y el 2,6% (1) fue RE positivo y RP negativo. En el segundo tumor metacrónico, el 92,1% (35) fue positivo para ambos receptores, el 5,2% (2) fue negativo y en el 2,6% (1) se presentó como RE positivo y RP negativo. Si bien el n (3) del Ki 67 y el HER 2 analizados del primer tumor metacrónico fue poco representativo, se encontró que el 66,7% resultó Ki 67 alto y el 100% HER 2 negativo. En el segundo tumor metacrónico, se obtuvo mayor información

de ambos (Ki 67: n= 24, HER 2: n= 19): el 66,7% obtuvo Ki 67 bajo y el 10,5% ER 2 positivo. (Tabla IX)

El 58,3% de las pacientes con CMBS fue RE y RP positivo para ambos tumores sincrónicos, el 60% resultó Ki 67 alto y el 100% HER 2 negativo para ambos tumores sincrónicos. (Tabla IX)

DISCUSIÓN

El cáncer de mama contralateral es el segundo tumor maligno primario más común en pacientes con una historia previa de cáncer de mama.^{1,2}

Las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama primario tienen un riesgo de dos a seis veces mayor de contraer cáncer de mama contralateral en comparación con las mujeres de la población general con riesgo de cáncer de mama primario.³

La supervivencia de pacientes con cáncer de mama ha mejorado en los últimos años. Esto, combinado con el aumento de incidencia de la enfermedad, ha puesto a más mujeres en situación de riesgo para el desarrollo de un segundo cáncer en la mama contralateral.

Es de utilidad conocer la etiología del CMB ya que puede haber factores de riesgo compartidos entre el primer y segundo primario (p. ej., antecedentes familiares de cáncer de mama), mientras que otros factores de riesgo pueden ser exclusivos del segundo primario (por ejemplo, la radioterapia).

Del 2 al 11% de las mujeres diagnosticadas con cáncer de mama desarrollarán un cáncer contralateral a lo largo de su vida.² La tasa de incidencia de cáncer de mama bilateral varía de cuatro a ocho por 1.000 personas-año.² En nuestra serie obtuvimos una incidencia de 3,9% de cáncer de mama bilateral, la mayoría de tipo metacrónico (76%).

Una serie de estudios han encontrado que la edad del primer diagnóstico es el predictor más importante para el cáncer de mama bilateral: cuanto más temprana sea la edad en que una mujer desarrolla cáncer de mama, mayor será el riesgo de presentar un segundo primario.² En nuestra serie, la edad media de presentación fue de 52 años: más de la mitad (55%) era posmenopáusicas al momento del diagnóstico del primer tumor metacrónico y tenía 55 años en los sincrónicos aunque solo el 42% era posmenopáusicas. En la mayoría de las series, la edad media de pacientes con cáncer de mama sincrónico no es significativamente menor que la de los metacrónicos.² El estado menopáusico se encuentra cercanamente relacionado con la edad. El porcentaje de mujeres posmenopáusicas fue variable en la bibliografía analizada, oscilando entre el 40% y el 62%.⁴

Algunos estudios han demostrado que la historia familiar de cáncer de mama está asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama bilateral, particularmente de primer grado.² Este dato coincide con nuestra serie: el 29% de las pacientes con CMBM y el 41% con CMBS tenían antecedentes de CM en familiares de primer y segundo grado.

El riesgo de desarrollar otro cáncer en la mama contralateral no disminuye con el paso del tiempo. Un estudio retrospectivo, que incluyó 120 casos de CMB, reportó que alrededor del 40% fueron hallados 10 años después del diagnóstico inicial.⁵ Otro estudio reportó un intervalo de 91 meses (7,5 años), con un rango de 12 a 448 meses.² En nuestro estudio esto se ratificó pues encontramos que la mediana del intervalo de diagnóstico entre el primer y segundo tumor metacrónico fue de 7 años: el 50% se diagnosticó

entre el tercer y décimo año de seguimiento, y la mayoría (90%) de los casos fue por imagenología.

El cáncer de mama de histología lobulillar (*in situ* o invasor) representa un riesgo mayor de desarrollar cáncer de mama bilateral –algunos autores refieren que casi del doble–. Esto puede reflejar diferencias fundamentales en el comportamiento y/o etiología de tumores que tienen su origen en células que se diferencian de células lobulillares en lugar de ductales.² En nuestra población estudiada, encontramos el 10,5% de los pacientes con carcinoma lobulillar invasor en el primer tumor metacrónico. El tipo histológico predominante de CMB en la literatura revisada es el carcinoma ductal invasor tipo NOS,² dato que coincide con nuestros resultados: ese tipo histológico representa el 58% (22) del primer tumor metacrónico, el 66% (25) del segundo tumor metacrónico, el 91,7% del tumor sincrónico dominante y el 41,7% del sincrónico contralateral.

Todas las pacientes con CMBS se presentaron con un tumor clínicamente evidente en una mama (dominante), y en más de la mitad (58%) el diagnóstico contralateral fue imagenológico para los sincrónicos y para casi la mayoría (92,1%) de los segundos metacrónicos. Los estudios observacionales sugieren que el diagnóstico de un segundo tumor primario antes de ser sintomático tiene un impacto favorable en la supervivencia de las pacientes.⁵

El 55,2% de las pacientes se encontró dentro los Estadios 0 y I al momento del diagnóstico del primer tumor metacrónico. Esta proporción aumentó al 84,2% para el segundo tumor metacrónico. En el caso de las pacientes con CMBS, el 33,3% se diagnosticó en Estadio IIB en el tumor sincrónico dominante y el 41,7% en Estadio I en el sincrónico contralateral, por lo que hubo una proporción estadísticamente significativa en el diagnóstico imagenológico y de menor tamaño del tumor tanto para el segundo metacrónico como para el sincrónico contralateral, hallazgos que muestran coincidencia con la mayor parte de la literatura.⁵

En nuestra serie de pacientes con CMBm, la concordancia de RE positivos entre ambos tumores fue del 84% (32) y la de RP positivos fue del 79% (30). La concordancia de la sensibilidad hormonal varió según el estado de RE del primer diagnóstico: la mayoría de los segundos tumores metacrónicos con RE positivo también fueron RE positivo en el primer metacrónico; hallazgo corroborado por algunos estudios, aunque no por otros.⁵ Este hallazgo es lógico si se acepta la premisa de que la positividad del receptor es una manifestación de un “efecto de campo” (*field effect*) de la sensibilidad hormonal que promueve el proceso neoplásico.⁵ En el caso de los primeros tumores metacrónicos con RE negativo, el estado hormonal del segundo tumor metacrónico resultó RE positivo en el 100% de nuestros casos.

La concordancia de RE y RP en las pacientes con CMBS fue del 92% (11), de los cuales 63% (7) fueron concordantes positivos y 37% (4) concordantes negativos. Es este un hallazgo corroborado por algunos estudios^{4, 5} que podría reflejar un efecto ambiental hormonal particular que influye tanto en la iniciación como en el desarrollo de estas lesiones de forma simultánea e independientemente de su origen único o multiclonal.⁴

CONCLUSIONES

La gran mayoría de los segundos cánceres metacrónicos fueron diagnosticados mediante mamografía en el seguimiento del primer cáncer metacrónico.

El riesgo de desarrollar cáncer de mama bilateral no disminuyó con el paso del tiempo: alrededor del 50% de los casos fueron diagnosticados entre 3 a 10 años después del primer diagnóstico. Por ello, se destaca la importancia del seguimiento a largo plazo como pilar fundamental en estas pacientes; tal seguimiento, además de la eventual detección de recidiva, tiene por objeto la detección temprana contralateral que tendría un impacto favorable en la supervivencia.

La mayoría de los casos de cáncer de mama bilateral metacrónico con expresión de RE y RP positivos (79%) dieron lugar a segundos tumores metacrónicos también positivos para ambos.

No se encontró concordancia en los tumores con RH negativos.

Los casos de cáncer de mama bilateral sincrónico en relación c los metacrónicos eran mucho menos frecuentes y surgieron en pacientes de mayor edad.

La concordancia de RE y RP fue del 92% entre ambos tumores, tanto para positivos como para negativos.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM., Forman D and Bray F. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015; 136: E359–E386. doi:10.1002/ijc.29210.
2. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1999; 8: 855-861.
3. Bilal B., Basem M., Maher S., Habeeb S., Faiez D., Hisham S., Mahmoud A., Histo-biological comparative analysis of bilateral breast cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 711.
4. Intra M., Rotmensz N., Viale G., Mariani L., Bonanni B., Mastropasqua M., Galimberti V., Gennari R., Veronesi P., Colleoni M., Tousimis E., Galli A., Goldhirsch A., Veronesi U., Clinicopathologic Characteristics of 143 Patients with Synchronous Bilateral Invasive Breast Carcinomas Treated in a Single Institution. *Cancer* 2004; 101: 905-12.
5. Díaz R., Palomar L., Munarriz B, Montalar J., Santaballa A., Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: a long-term single-institution experience. *Med Oncol* 2012; 29: 16-24.
6. Irvine T, Allen DS, Gillett C, Hamed H, Fentiman IS. Prognosis of synchronous bilateral breast cancer. *Br J Surg* 2009; 96: 376-80.
7. Heron DE, Komarnicky LT, Hyslop T, Schwartz GF, Mansfield CM. Bilateral breast carcinoma: risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer* 2000; 88: 2739-50.
8. Baker B., Morcos B., Sughayyer M., Salameh H., Daoud F., Shabani H., Almasri M., Histo-biological comparative analysis of bilateral breast cancer. *Med Oncol* 2013; 30: 711.
9. Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud Argentina. <<http://www.msal.gov.ar/inc/acerca-del-cancer/cancer-de-mama>>.
10. García A., Vuoto H., Candás G., González Zimmermann A., Uriburu J.L., M. Isetta J.A. Cogorno L., Bernabó O. Carcinoma de mama bilateral. *Revista Argentina de Mastología* 2009; 28 (98): 16-31.
11. Forno M., Martínez Vázquez P., Ward F., Pepa L. A., Sánchez S.N., Pannunzio M., C. Cáncer de mama bilateral. *Revista Argentina de Mastología* 2014; (33) 121: 491-500.
12. Dawson PJ, Maloney T, Gimotty P, Juneau P, Ownby H, Wolman SR. Bilateral breast cancer: one disease or two? *Breast Cancer Res Treat* 1991; 19: 233-244.
13. Imyanitov E, Suspitsin E, Grigoriev M *et al.* Concordance of allelic imbalance profiles in synchronous and metachronous bilateral breast carcinomas. *Int J Cancer* 2002; 100: 557-564.
14. Agelopoulos K, Tidow N, Korsching E *et al.* Molecular cytogenetic investigations of synchronous bilateral breast cancer. *J Clin Pathol* 2003; 56: 660-665.

DEBATE

Dra. Azar: ¿Alguna paciente tenía estudiado BRCA?, porque no lo mencionaste, dentro del grupo.

Dra. Saavedra Pozo: No estaba dentro de nuestros objetivos.

Dra. Azar: Hace unos años presentamos un trabajo de cáncer de mama bilateral con el doctor Ipiña basado en nuestra experiencia en el Roffo, y los datos son bastante discordantes a los que vos presentás. En general, el segundo cáncer suele ser más agresivo y acá pareciera que el segundo es más “buenito” que el primero. Contrariamente a tu propuesta de que del microambiente hormonal muchos de los tumores metacrónicos eran receptores negativos, justamente eso es porque la hormonoterapia realizada disminuye el riesgo del cáncer de mama hormonodependiente pero no el del no-hormonodependiente. Por eso había más casos de tumores que no expresaban receptores o que tenían un perfil de Luminal pero un Luminal B como tumores más agresivos. Eso me llama la atención porque es totalmente discordante respecto de mucho de lo que dice la literatura y de lo que nosotros vimos: en general, tumores más agresivos pese al seguimiento, con más incidencia de axila positiva; en general, pacientes a las que el tumor que las lleva a la muerte es ese segundo tumor contralateral más que el primario. Y, en este caso, de acuerdo con tu presentación, parece ser más agresivo el primitivo que el metacrónico.

Dr. Bustos: Coincido plenamente con lo que dice la doctora Azar, porque en nuestra serie es exactamente igual: el segundo es mucho más agresivo; aun teniendo axila clínicamente negativa, el ganglio centinela generalmente es positivo, y ya vamos preparados pensando –hoy no sé si haríamos la disección– que podemos tener que hacer una disección axilar. Nosotros pre-

sentamos hace poco un trabajo con el doctor Bernardello para la Educación a Distancia de FASGO, y todo lo que expresó la doctora Azar – que lo corroboramos con el trabajo del doctor Ipiña– realmente es así.

Dra. Saavedra Pozo: Un comentario al respecto es el siguiente: probablemente –no lo sé con seguridad– influyó en nuestros resultados que nuestro estudio se basó en dos Centros, incluyendo la práctica privada, en la que las pacientes tienen un seguimiento más responsable o vienen al control. Probablemente por eso descubrimos un diagnóstico más precoz. Otro comentario es que el análisis fue solo de receptores hormonales, no de Ki 67 ni de HER2 porque no los tuvimos en el total de las pacientes.

Dr. Cassab: Ahora que tenés la experiencia de haber hecho el trabajo, con respecto al título al análisis del título, ¿cómo lo ves, es una sola enfermedad?

Dra. Saavedra Pozo: Revisé bastante bibliografía y ninguna puede aseverar que sí o que no, porque, justamente, según el trabajo que se revise, hay concordancia y otros que son discordantes. Pero, bueno, todos los trabajos dicen que tener un bilateral no influiría en el impacto en sobrevida.

Dr. Elizalde: Respecto de lo que afirmaban la doctora Azar y el doctor Bustos, no se trata de contraponer resultados, sino que se trata de mostrar nuestros resultados. No quiere decir que estén mal porque se diferencian de lo que ustedes tienen. Esto fue lo que encontramos. Sería absolutamente irrelevante que repitiéramos las estadísticas de otros. Nosotros tenemos que mostrar lo que tenemos. Este tema lo discutimos varias veces con Indira, y le dijimos “mostrá lo que tenemos; esta es nuestra realidad”, independientemente de lo que sea la realidad uni-

versal, independientemente de que es probable que la hormonodependencia del primer tumor haga que los segundos tumores sean hormono-receptores negativos. Es muy probable que eso sea así o sea lo que más aceptamos, pero no es lo que tenemos. Entonces, no podemos cambiar bajo ningún punto de vista nuestros resultados para asimilarlos o hacerlos parecer o igualarlos con los de la literatura. Cuando algún trabajo muestra resultados diferentes, lo primero que decimos es: "No concuerda con la literatura, no está de acuerdo o hay alguna diferencia". Esto no significa que esté mal o esté bien. Probablemente haya sesgos en la comparación; y, si hiciéramos un metanálisis, quizá ni siquiera podríamos incluir el trabajo que hicieron Bustos y Bernardello o que hizo la doctora Azar o los que hicieron todos. Porque los criterios de inclusión no son los mismos. Lo del BRCA1 o 2 que preguntaban no se hizo porque no se dispone en el hospital y en los privados se dispone muy poco, o no lo disponíamos en ese período. La realidad es que lo que hacemos es una inferencia; decimos: "Hay un antecedente familiar en primer grado que muestra una mayor incidencia

del metacrónico", y esto no quiere decir que sea BRCA+, sino que nos hace pensar que sea BRCA+; de ninguna manera lo afirmamos. Finalmente, sobre algo que dijo el doctor Cassab en cuanto a la conclusión: en realidad, sabíamos de entrada que no íbamos a tener una conclusión; yo fui el impulsó a que le pusiera este título porque lo que queríamos era provocar la transgresión. Provocar no solo a Cassab, a nosotros mismos. ¿Es una enfermedad diferente? Quizá ningún cáncer de mama sea igual a otro. Todos son enfermedades, yo siempre lo digo; y ustedes me lo habrán escuchado decir muchas veces: "Hay tantos cánceres de mama como pacientes lo padezcan". La heterogeneidad intratumoral, la heterogeneidad que se va logrando a través de la metamorfosis que ocurre intratratamiento, cuando hay metástasis, o interpersonal es fantástica, ninguno se parece. Entonces, encontrar números parecidos no siempre resulta fácil, pero hay que aceptarlos. Creo que hay que aceptarlos y colocarlos en el lugar en que están. Esto sirve para este trabajo, sirve para estas conclusiones y para nuestros datos.