

Cáncer bilateral de mama. Revisión de las características clínicas e histológicas

P. Rebasa^a, H. Vallverdú^a, E. Lerma^b, M.C. Alonso^c, A. Gómez^d, J. Fuentes^c, A. Llauredó^e, B. Ojeda^c y M. Trías^a

Servicios de Cirugía General, Anatomía Patológica, Medicina Oncológica y Radiodiagnóstico. Hospital de Sant Pau. Universidad Autónoma. Barcelona.

Resumen

Introducción. Entre un 5 y un 15% de mujeres con cáncer de mama desarrollarán un cáncer bilateral. Presentamos un estudio descriptivo de las neoplasias bilaterales de mama.

Material y métodos. Revisión retrospectiva de todos los casos de cáncer bilateral tratados entre 1992 y 1997. Descripción de las características de las mujeres y comparación entre neoplasias sincrónicas y metacrónicas.

Resultados. Se han tratado 1.443 mujeres con cáncer de mama, 60 con neoplasia bilateral (4,2%) –neoplasia sincrónica en 39 (65%) y metacrónica en 21 (35%)–. La primera neoplasia se presenta 11 años antes en las de tipo metacrónico. Un 35,9% de las pacientes con neoplasia metacrónica tenían antecedentes familiares de neoplasia de mama (frente a un 19% en las neoplasias sincrónicas). El tiempo entre ambas neoplasias metacrónicas es de 80 meses. No hay diferencias histológicas entre las neoplasias sincrónicas y las metacrónicas; la supervivencia es mejor en las metacrónicas.

Conclusiones. Las mujeres cuyo primer carcinoma se diagnostica a una edad relativamente joven y con antecedentes familiares de cáncer de mama tienen mayor riesgo de desarrollar un segundo carcinoma mamario. Es preciso un seguimiento meticuloso e indefinido para detectar cánceres bilaterales en fase preclínica.

Palabras clave: Cáncer. Mama. Bilateral.

(Cir Esp 2001; 70: 65-68)

BILATERAL BREAST CANCER. CLINICAL AND HISTOLOGIC CHARACTERISTICS

Introduction. The occurrence of bilateral tumors is reported to be between 5 and 15% of women with breast cancer. This is a descriptive study of bilateral cancer of the breast.

Material and methods. Retrospective review of all bilateral breast cancer treated between 1992 and 1997. We examine the clinical and histologic characteristics of bilateral tumors and similarities or differences between cancers that occur synchronously and metachronously.

Results. Of the 1443 patients with cancer of the breast, 60 (4.2%) had bilateral cancers. Thirty nine tumors are synchronous (65%) and 21 metachronous (35%). The mean age at diagnosis of first cancer is 11 years younger in metachronous. Patients with family history of breast cancer were 35.9% in metachronous and 19% in synchronous. The interval between metachronous tumors was 80 months. There is no histologic differences between synchronous and metachronous cancers. Supervivence is best in metachronous.

Conclusions. The risk of bilateral cancer is greatest in women whose first cancer develops in younger ages, and is higher in patients with a family history of breast cancer. An indefinite, meticulous follow-up is necessary to detect preclinical second cancers.

Key words: Cancer. Bilateral. Breast.

Introducción

La neoplasia de mama es el cáncer más frecuente en la mujer. Nisbett describió el primer caso en 1800¹ y la primera serie se publicó en 1921². Actualmente, se consi-

dera que entre un 5 y un 15% de las neoplasias mamarias son bilaterales³.

Desde el primer intento de Foote y Stewart⁴, múltiples estudios han intentado determinar los factores etiológicos y de riesgo que permitan el estudio preventivo de dicha enfermedad⁵⁻⁷.

El objetivo de este trabajo es realizar un estudio descriptivo de la población de mujeres que se han tratado por neoplasia bilateral de mama en el Hospital de Sant Pau de Barcelona durante un período determinado.

Correspondencia: P. Rebasa Cladera.
Bartomeu Serret, 35. 08400 Granollers. Barcelona.

Aceptado para su publicación en mayo de 2001.

Asimismo, se realiza un estudio comparativo entre las neoplasias bilaterales de aparición sincrónica y las de aparición metacrónica.

Material y métodos

Se han revisado de manera retrospectiva todos los casos de neoplasia bilateral de mama, sincrónica y metacrónica, tratados en el Hospital de Sant Pau entre 1992 y 1997. Las historias clínicas correspondientes a las pacientes con neoplasia bilateral de mama se han obtenido a partir de la base de datos del servicio de anatomía patológica, siendo revisadas en todos los casos para obtener los datos clínicos necesarios.

Hemos seguido los criterios descritos por Chaudary et al⁸ para definir el segundo cáncer primario de mama, que son:

- Que el tumor contralateral sea de diferente tipo histológico.
- Que el tumor contralateral sea de diferente grado histológico.
- Que el tumor contralateral sea un carcinoma *in situ*.
- Que en ausencia de diferencias histológicas significativas no haya recidiva local o enfermedad diseminada.

Se han definido como lesiones metacrónicas aquellas cuyo intervalo entre el primer y el segundo cáncer es mayor de 6 meses y sincrónicas si aparecen de manera simultánea o durante este intervalo de tiempo.

Se recogieron los datos que figuran en la tabla 1 con los que, además, se generaron las siguientes variables: tiempo de fertilidad, retraso en el diagnóstico, índice de masa corporal (IMC) y tiempo transcurrido entre el diagnóstico de cada neoplasia.

Las características clínicas y patológicas recogidas en la tabla 1 fueron introducidas en una base de datos (ACCESS 2.0, en formato protegido para evitar entradas de datos fuera de rango o anómalos). La base de datos fue analizada con el paquete estadístico SPSS y los datos se revisaron para comprobar la inexistencia de errores.

Las variables continuas se presentan como media (desviación estándar [DE]) y el intervalo de confianza del 95% (IC del 95%), y las variables categóricas como proporción (DE; IC del 95%). En todos los casos de análisis estadístico se comprobó previamente la normalidad de la distribución de la variable en la muestra mediante la prueba de Shapiro-Wilks si el número de casos válidos era menor de 30, y se asumió la normalidad de la distribución si el número de casos era de 30 o más. La comparación entre grupos se llevó a cabo mediante la prueba de la t de Student en variables continuas o de la χ^2 si las variables eran categóricas. El análisis de la supervivencia se realizó mediante curvas de supervivencia y la comparación entre grupos mediante la prueba de rangos logarítmicos.

Resultados

Entre enero de 1992 y diciembre de 1997 se trataron 1.443 mujeres por neoplasia de mama en el Hospital de Sant Pau. Sesenta de estas mujeres presentaron una neoplasia bilateral (4,2%; IC del 95%, 3,2-5,3%). De estos 60 casos, 39 eran metacrónicos (65%) y 21 sincrónicos (35%). En 9 de estas pacientes (3 sincrónicas y 6 metacrónicas) se detectó una tercera neoplasia, como hallazgo en el estudio patológico en todos los casos.

La media de edad de las mujeres al detectarse la primera neoplasia fue de 61,3 años en las sincrónicas (IC del 95%, 53,7-68,8) y de 50,1 años en las metacrónicas (IC del 95%, 45,3 y 54,9). En las metacrónicas, la segunda neoplasia se presentó a una edad media de 57,5 años (IC del 95%, 52,5-62,5). La diferencia en la edad de presentación de la primera neoplasia entre pacientes sincrónicas y metacrónicas fue significativa ($p = 0,003$).

Referente al estado menstrual, en el caso de las sincrónicas, 7 (33,3%) eran premenopáusicas. En el caso de las metacrónicas, en el momento de la detección del primer tumor, 20 (51,3%) eran premenopáusicas, y cuan-

TABLA 1. Protocolo de recogida de datos

Antecedentes	Características de la neoplasia	Tratamiento y curso
Nombre	Sincrónica o metacrónica	Quimioterapia
Fecha de nacimiento	Lado	Radioterapia
Estado menstrual	Fecha primer síntoma	Intensificación
Menarquia	Fecha diagnóstico	Tamoxifeno
Menopausia	Prueba diagnóstica	Recidiva
Ciclo menstrual	Anatomía patológica	Metástasis
Peso	Tamaño	
Altura	Invasión	
Paridad	Necrosis	
Abortos	Tipo histológico	
Edad del primer hijo	Grado histológico	
Lactancia	Multicentricidad	
Contraceptivos	Adenopatías	
Tratamiento hormonal	TNM	
Tabaco	Receptores de estrógenos	
Alcohol	Receptores de progesterona	
Radiaciones ionizantes	Citometría de flujo	
Historia familiar		
Patología benigna		
mamaria		
Antecedentes		
ginecológicos		
Otras neoplasias		

TABLA 2. Porcentaje de adenopatías positivas

	Primera neoplasia (%)	Segunda neoplasia (%)
Sincrónicas	46,7	26,7
Metacrónicas	36,1	33,3

do se detectó el segundo tumor sólo 12 (30,8%) eran premenopáusicas.

Cuatro pacientes (19%) del grupo de neoplasias sincrónicas y 14 pacientes (35,9%) del grupo de las metacrónicas tenían antecedentes familiares de primer grado con neoplasia de mama. La edad media de presentación de la primera neoplasia en pacientes con historia familiar es de 49,1 años (IC del 95%, 43-55,2 años) en pacientes con historia familiar y de 56,9 años (IC del 95%, entre 52,5 y 61,4) en pacientes sin historia familiar. De las variables descritas en material y métodos, ninguna presentaba diferencias clínicas apreciables entre ambos grupos de pacientes.

La primera neoplasia se detectó mediante autoexamen en 48 pacientes de las 58 en que se dispone de este dato (82,8%), mientras que en 6 se detectaron mediante mamografía (10,3%). En la segunda neoplasia la forma predominante de detección fue la mamografía durante el seguimiento en 44 pacientes (75,9%), mientras que 9 pacientes (15,5%) la detectaron por autoexamen. El tiempo transcurrido entre ambas neoplasias en el caso de las metacrónicas fue de 80 meses de promedio (mediana de 61,3; intervalo 6-323).

Se practicaron 63 mastectomías y linfadenectomías axilares (50,8%), 35 tumorectomías asociadas a linfadenectomía axilar (28,2%), 12 tumorectomías (9,7%), 11 mastectomías (8,9%) y 3 cuadrantectomías con linfadenectomía (2,4%). No disponemos de este dato en 5 intervenciones.

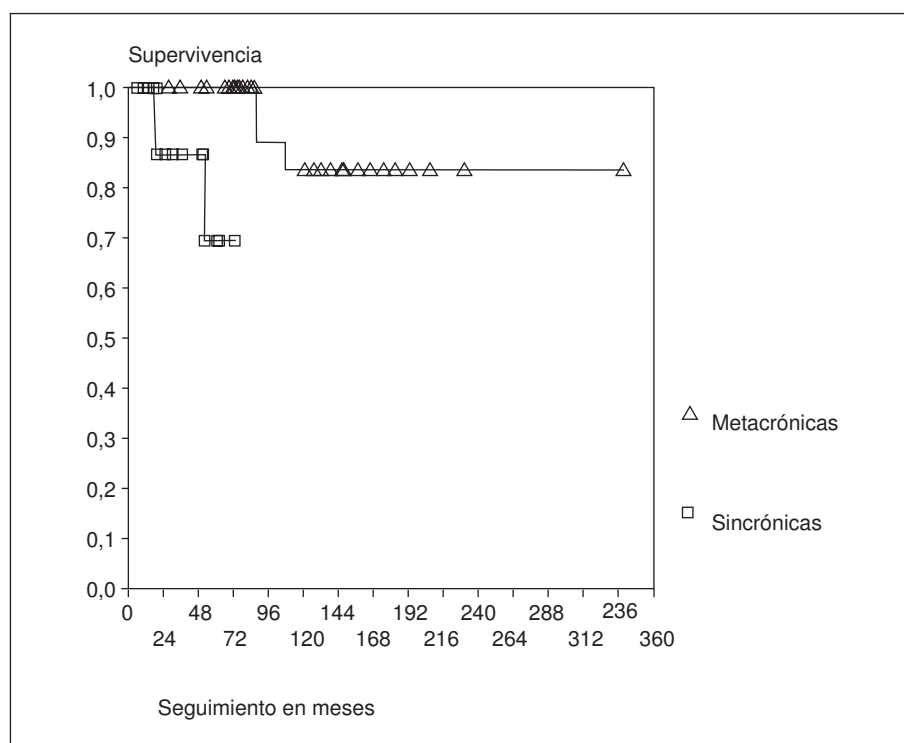


Fig. 1. Supervivencia. Comparación entre neoplasias sincrónicas y metacrónicas.

El tamaño promedio del primer tumor detectado en los cánceres sincrónicos fue de 2,9 cm (IC del 95%, 2,2-3,6) y para el segundo tumor fue de 1,8 cm (IC del 95%, 1,2-2,5), diferencia estadísticamente significativa con ($p = 0,022$). El tamaño promedio del primer tumor en los cánceres metacrónicos era de 2,4 cm (IC en 95%, entre 1,9 y 2,8 cm), y para el segundo tumor fue de 1,7 cm (IC del 95%; 1,3-2,0), diferencia significativa con ($p = 0,034$).

El estudio histológico no presentó diferencias significativas entre la primera y la segunda neoplasia, ni entre sincrónicas y metacrónicas, siendo el carcinoma ductal infiltrante el tipo histológico más frecuente, con un 74,2% (89 tumores); le sigue el carcinoma lobulillar infiltrante con un 10% (12 tumores), el carcinoma ductal *in situ* con 9,1% (11 tumores), el carcinoma medular con un 4,2% (5 tumores) y otros en menos del 1% (3 tumores).

El porcentaje de adenopatías positivas fue superior en la primera neoplasia detectada respecto a la segunda, aunque esta diferencia es mínima en el caso de las neoplasias con presentación metacrónica (tabla 2).

De acuerdo con el protocolo de nuestro centro, después del tratamiento quirúrgico, un 13,3% de las pacientes recibió quimioterapia y un 8,3% radioterapia. Sólo recibieron tamoxifeno como único tratamiento un 26,7%. Un 13,3% recibieron quimioterapia más radioterapia, 1,7% quimioterapia y tamoxifeno, un 15% radioterapia más tamoxifeno y, finalmente, un 8,3% tratamiento con quimioterapia, radioterapia y tamoxifeno.

La supervivencia es mejor en el caso de las pacientes con neoplasia metacrónica respecto a las mujeres con neoplasia sincrónica, con una diferencia significativa ($p = 0,0012$), tal como puede observarse en la figura 1.

Si las pacientes tenían adenopatías positivas, la supervivencia media fue de 142 meses, mientras que

si las adenopatías eran negativas fue de 212 meses ($p = 0,2479$).

Discusión

De las 1.443 pacientes con un cáncer de mama tratadas en nuestro hospital, el 4,2% presentaba un cáncer bilateral. Es una cifra homologable a otros estudios realizados⁹⁻¹³ y varía en función de la duración del seguimiento y la intensidad del mismo, considerándose que el riesgo de padecer una segunda neoplasia de mama es del 0,5 al 0,7% por año⁸. El porcentaje de neoplasias sincrónicas y metacrónicas también es similar al de otros estudios similares al nuestro^{2,3,14}.

En el momento de la detección de la primera neoplasia, la edad media de las pacientes fue de 54,6 años, similar a otros estudios^{11,15}. Las pacientes que presentaron la doble neoplasia metacrónica tenían una edad inferior con un promedio de 11 años menos, diferencia estadísticamente significativa. El hallazgo concuerda con otros comunicados en la bibliografía^{5,6,16}, aunque nuestra diferencia de edad es considerablemente más amplia. Las primeras referencias en la bibliografía respecto a esta diferente edad de presentación son las de Adami et al¹⁷ y Chaudary et al⁸, que demostraron que el riesgo de cáncer bilateral es mayor en mujeres cuyo primer cáncer se desarrolló antes de los 50 años.

Las neoplasias metacrónicas, además de su aparición en edades más precoces, presentan una clara agregación familiar respecto a las sincrónicas (35,1 frente al 19,1%, respectivamente). Este hallazgo también ha sido descrito por otros autores, que afirman que el riesgo de cáncer bilateral de mama es mayor en pacientes con his-

toria familiar de cáncer mamario^{12,18}. Probablemente, existe un factor de riesgo genético en determinadas familias que provoca una mayor tendencia a presentar neoplasias dobles en forma metacrónica y a edades más tempranas.

A pesar de la existencia de un programa de seguimiento, un 15,5% de pacientes se detectaron la segunda neoplasia por autoexploración. No podemos confirmar si estas pacientes habían abandonado el seguimiento controlado en nuestro hospital y volvieron al apercibirse de la nueva tumoración pero, en cualquier caso, creemos que es un grupo de pacientes en que debe insistirse en el seguimiento a largo plazo y en buscar estrategias para evitar las pérdidas de seguimiento. Además, el elevado intervalo de tiempo transcurrido entre ambas neoplasias metacrónicas (80 meses de promedio), similar en todos los artículos^{13,19}, obliga a un período de seguimiento muy largo. En cualquier caso, no hay una unanimidad respecto a la consideración de que sea necesario un seguimiento a muy largo plazo (más de 10 años)²⁰. Hemos constatado una disminución en el tamaño del tumor, de 2,4 cm en la primera neoplasia a 1,7 cm en la segunda, estadísticamente significativa, que confirma el hecho de que un seguimiento correcto puede hacer que se detecte el segundo tumor en estados más precoces.

A diferencia de otros autores, que afirman que el carcinoma lobulillar es más frecuente en las neoplasias metacrónicas, nuestros datos no confirman este hallazgo, ya que en nuestro estudio el más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante. Tampoco hallamos diferencias entre la primera y la segunda neoplasia en lo que respecta a las características histológicas que, sin embargo, diferencias sí describen otros autores.

Las diferentes curvas de supervivencia, que se pueden apreciar en la figura 1, nos permiten constatar que padecer una doble neoplasia metacrónica tiene mejor pronóstico que padecerla de manera sincrónica. De hecho, la supervivencia es mejor en las primeras. Algunos autores justifican este hallazgo afirmando que el segundo carcinoma se halla en un estadio menos avanzado debido a que esto refleja una respuesta inmunológica activada contra el primer carcinoma^{9,21}. Existe una explicación adicional a esta mejor supervivencia, relacionada con el tratamiento que estas mujeres han recibido para la primera neoplasia (en el caso de las metacrónicas, obviamente). Un reciente metaanálisis^{22,23} ha demostrado una menor probabilidad de cáncer bilateral en pacientes tratadas con tamoxifeno, pero no en las tratadas con quimioterapia. Otros autores, como Bernstein et al²⁴ han demostrado que el tratamiento del primer carcinoma con quimioterapia se asociaba de manera estadísticamente significativa con un menor riesgo de desarrollar un cáncer bilateral. Teóricamente, es posible que el tratamiento realizado para el primer carcinoma ya actúe sobre un segundo carcinoma "incipiente", retrasando o incluso evitando su aparición.

Como conclusión, podemos establecer que las mujeres cuyo primer carcinoma se diagnostica a una edad relativamente joven y que tienen antecedentes familiares de cáncer de mama tienen un mayor riesgo de desarrollar un segundo carcinoma mamario. Es preciso un segui-

miento meticuloso e indefinido para detectar cánceres bilaterales en fase preclínica debido al largo intervalo de tiempo transcurrido entre el primer y el segundo carcinoma, especialmente en el subgrupo de pacientes con los factores de riesgo mencionados.

Bibliografía

1. Nisbett W. A case of the cure of cancer of both breasts, the one ulcerated the other schirrous. *Med Phys J* 1800; 4: 296-298.
2. Kilgore AR. The incidence of cancer in the second breast. *Jama* 1921; 77: 454-457.
3. Sterns EE, Flechter WA. Bilateral cancer of the breast: a review of clinical, histologic and immunologic characteristics. *Surgery* 1991; 110: 617-622.
4. Foote FW, Stewart FW. Comparative study of cancerous versus non cancerous breasts. *Ann Surg* 1945; 121: 197-222.
5. Broet 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: 1578-1583.
6. Brenner H, Engelsmann B, Stegmaier C, Ziegler H. Clinical epidemiology of bilateral breast cancer. *Cancer* 1993; 72: 3629-3635.
7. Habel LA, Moe RE, Daling JR, Holte S, Rossing MA, Weiss NS. Risk of contralateral breast cancer among women with carcinoma in situ of the breast. *Ann Surg* 1997; 225: 69-75.
8. Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EO, Halder M, Bulbrook RD, Cuzick J et al. Bilateral primary breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984; 71: 711-714.
9. Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF, Whitworth PW Jr. Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg* 1994; 178: 390-396.
10. Martin JK, Van Heerden JA, Gaffey TA. Synchronous and metachronous carcinoma of the breast. *Surgery* 1982; 91: 12-16.
11. Maculotti L, Gandini F, Pradella P. Bilateral breast carcinoma. 12 years' experience. *Minerva Chir* 1996; 51: 33-37.
12. Díaz Faes JQ, Santillán FB, McLean LH. Cáncer bilateral de mama. Estudio de una serie de 70 casos. *Cir Esp* 1987; 42: 513-519.
13. Borrego Alzaga F, Pérez García M, Pérez García A. Cáncer bilateral de mama. *Cir Esp* 1986; 40: 1368-1373.
14. Mose S, Adamietz IA, Thilman C, Saran F, Bernhard M, Pahnke R et al. Bilateral breast carcinoma versus unilateral disease. Review of 498 patients. *Am J Clin Oncol* 1997; 20: 541-545.
15. De la Rochefordiere A, Asselain B, Scholl S, Campana F, Ucla L, Vilcoq JR et al. Simultaneous bilateral breast carcinomas: a retrospective review of 149 cases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994; 30: 35-41.
16. Engin K. Prognostic factors in bilateral breast cancer. *Neoplasma* 1994; 41: 353-357.
17. Adami HA, Bergstrom R, Hansen J. Ages at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. Cumulative and relative risks in a population-based case-control study. *Cancer* 1985; 55: 643-647.
18. Calle EE, Martin LM, Thun MJ, Miracle HL, Heath CW. Family history, age and risk of fatal breast cancer. *Am J Epidemiol* 1993; 138: 675-681.
19. Gogas J, Markopoulos C, Skandalakis P, Gogas H. Bilateral breast cancer. *Am Surg* 1993; 59: 733-735.
20. Ojeda MB, Alonso MC, Bastus R, Alba E, Píera JM, López JJ. Follow-up of breast cancer stages I and II. An analysis of some common methods. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1987; 23: 419-423.
21. Khafagy MM, Schottenfield D, Robbins GF. Prognosis of the second breast cancer: the role of previous exposure to the first primary cancer. *Cancer* 1975; 35: 596-599.
22. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy (I). *Lancet* 1992; 339: 1-15.
23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic or immune therapy (II). *Lancet* 1992; 339: 71-85.
24. Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among