

CÁNCER DE MAMA BILATERAL: EXPERIENCIA EN EL SERVICIO ONCOLÓGICO HOSPITALARIO-IVSS

JOSEPMILLY PEÑA C, JOSÉ MUÑOZ, LEIDER CAMPOS, YANIRA VUOLO, ÁLVARO GÓMEZ, JUAN C RODRÍGUEZ, YASMIN VELÁSQUEZ, TATIANA FANDIÑO, CARLOS PACHECO S

SERVICIO DE PATOLOGÍA MAMARIA, CARACAS, VENEZUELA

RESUMEN

OBJETIVO: Presentar la experiencia del Servicio de Patología Mamaria del SOH del IVSS con respecto a las características clínico patológicas del cáncer de mama bilateral. **MÉTODO:** Estudio retrospectivo, descriptivo de 113 pacientes con diagnóstico de carcinoma de mama bilateral tratados desde 1990 a 2010. **RESULTADOS:** Se revisaron un total de 113 casos de carcinoma de mama bilateral que corresponde al 3,7 % de los casos evaluados desde 1990 a 2010. El 47,8 % fueron sincrónicos y el 52,7 % metacrónicos. El promedio de edad fue 53,33 años. El estadio del primer tumor más frecuente fue III (41,59 %) con tendencia a detección más temprana del segundo tumor con 30,97 % en estadio II y 30,08 % III. El tipo histológico más frecuente fue carcinoma ductal infiltrante moderadamente diferenciado en primer y segundo tumor, con 71,68 % y 67,25 % respectivamente. Fueron en su mayoría receptores hormonales positivos, expresión de Her 2 neu negativo. El intervalo libre de enfermedad entre primer y segundo tumor fue 47,12 meses con intervalo de 0 a 336 meses. La sobrevida global fue meses 94,4 meses. El 22,12 % desarrollo metástasis después del diagnóstico del segundo tumor siendo las más frecuentes ósea y pulmonar. **CONCLUSIÓN:** Las pacientes con cáncer de mama están en riesgo de desarrollar un segundo primario de la mama contra lateral, la evaluación periódica y completa permite detectar la segunda neoplasia en estadios iniciales.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma, mama, bilateral, tumor, sincrónico, tumor metacrónico.

SUMMARY

OBJECTIVE: The aim of this work is to present the experience of Breast Pathology Oncology Service of IVSS regarding the characteristics of the clinical the pathological of bilateral breast cancer. **METHOD:** This is a retrospective, descriptive study of 113 patients with diagnosis of bilateral breast carcinoma treated from the years 1990 to 2010. **RESULTS:** A total of 113 cases of carcinoma of bilateral breast corresponding to 3.7 % of the all cases evaluated from 1990 to 2010 were reviewed. The 47.8 % were synchronous and 52.7 % metachronous. The average age was 53.33 years. The first most frequent tumor stage was III (41.59 %) with trend to earlier detection of the second tumor with 30.97 % in stage II and III in 30.08 %. The most frequent histological type was moderately differentiated in the first and in the second tumor the infiltrating ductal carcinoma, with 71.68 % and 67.25 % respectively. They were mostly positive Hormone receptors, expression of Her 2 negative neu. The disease free interval between first and second tumor was 47.12 months with 0-336-month interval. Overall survival was months 94.4 months. 22.12 % developing metastasis after the diagnosis of the second tumor being the most frequent bone and lung. **CONCLUSION:** Patients with breast cancer are at risk of developing a second primary breast against side, the periodic and comprehensive evaluation allows detecting the second neoplasm in early stages.

KEY WORDS: Carcinoma, breast, bilateral, tumor, synchronous, metachronous tumor.

Recibido: 12/04/2016 Revisado: 15/05/2016

Aceptado para publicación: 18/07/2016

Correspondencia: Dra. Josepmilly Peña C. Servicio Oncológico Hospitalario IVSS. Calle Dr. Alejandro

Calvo Lairer. El Cementerio, Caracas, Venezuela.

Tel:04166316160. E-mail: josepmillyp@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

La frecuencia de cáncer de mama bilateral (CMB) varía de 0,3 % a 12 %⁽¹⁻⁵⁾, a pesar de que existen diversas definiciones en cuanto al tiempo, para algunos es considerada una definición arbitraria que no sigue reglas biológicas. La primera serie de casos fue publicada por Kilgore AR⁽⁶⁾ en 1921 quien definió cáncer sincrónico de la mama cuando ambos tumores eran diagnosticados al mismo tiempo; cincuenta años después Haagensen CD introduce el concepto del intervalo de tiempo⁽⁷⁾, sin embargo, en la actualidad todavía encontramos diversidad de conceptos, para algunos el cáncer contralateral diagnosticado dentro de los tres, seis o doce meses es un CMB sincrónico (CMBS) y fuera de estos lapsos de tiempo un metacrónico (CMBM) respectivamente, en el departamento de Patología Mamaria del Servicio Oncológico este último (12 meses), es el concepto utilizado desde hace más de 20 años.

Si bien es cierto que las mujeres tratadas por un cáncer de mama tienen un aumento de riesgo de desarrollar un cáncer contralateral, la etiología de este es incierta e infrecuente; pareciera lógico pensar que si el diagnóstico del primer tumor se realiza en mujeres menores de 50 años, que además tengan una historia familiar de cáncer de mama, y/o histología lobular, y a ello añadimos el advenimiento de la biología molecular y los grandes avances en cuanto al tratamiento con quimioterapia primaria y adyuvante que a su vez se traduce en un incremento en la supervivencia de estas pacientes, es probable que el diagnóstico de CMB vaya aumentando en el tiempo.

MÉTODO

Se realiza un estudio retrospectivo, descriptivo,

de 120 pacientes diagnosticadas con CMB entre los años 1990 al 2010 en el departamento de Patología Mamaria del Servicio Oncológico Hospitalario del IVSS, se excluyeron 7 pacientes que fueron diagnosticadas y no acudieron a las consultas sucesivas, se revisaron las historias de 113 pacientes con diagnóstico de CMB, que cumplían con los criterios de Chaudary.

Definimos como carcinoma bilateral sincrónico aquel diagnosticado en ambas mamas al mismo tiempo o en un período de 1 año al diagnóstico del primer tumor. Una historia familiar de cáncer de mama fue definida como familiares en primer y segundo grado con la enfermedad. Se utilizó el estadiaje de la AJCC del 2010⁽⁸⁾, se reacomodaron los estadios retrospectivamente. Los receptores estrogénicos fueron tomados como positivos por métodos cualitativos y posteriormente cuantitativos en vista de la evolución. La terapia conservadora de la mama consistió en la mastectomía parcial oncológica, disección axilar de los niveles I y II, seguidos de radioterapia a la mama con un *boost* al área del tumor primario. El tiempo de seguimiento fue determinado tomando en cuenta la fecha de la última evaluación clínica registrada en la historia. El tipo de estudio realizado es descriptivo para los datos relacionados.

RESULTADOS

Un total de 113 pacientes con diagnóstico de CMB que fueron tratadas, en el Departamento de Patología Mamaria del Servicio Oncológico, entre enero de 1990 y diciembre de 2010; con una mediana de edad para el momento del diagnóstico del primer tumor de 53,52 años (rango de 29 a 82 años). Nueve pacientes (7,8 %) tuvieron historia familiar de cáncer de mama. De estas 113 pacientes, 54 presentaron tumores sincrónicos (47,8 %) y 59 fueron metacrónicos (52,7 %). El primer tumor fue más frecuente en la mama

derecha 61 %, en la izquierda solo 39 %. Siendo el estatus premenopáusico 30,97 %.

Las ubicaciones más usuales para el cáncer de mama inicial fueron: cuadrante superno externo en un 35 %; retro-areolar 12,4 %, comparada 39 % y 10,6 % de las pacientes, respectivamente para el cáncer contralateral.

En la mayoría de los trabajos se observa que el diagnóstico del segundo tumor, se realiza en un estadio menor de la enfermedad, como lo observado en nuestro estudio; en el primer cáncer las lesiones localmente avanzadas representaron el 41,5 % (estadio III) y en el segundo el 30,97 % fueron estadios II siendo estos los más usuales; pero si separamos los estadios: el IIA (19,5 %) y el IIIB (18,5 %) y el I (25,7 %) y IIIA (17,7 %) ocuparon los primeros puestos en el primer y segundo tumor respectivamente; cabe destacar que en muchas de estas pacientes, el segundo cáncer es diagnosticado durante el seguimiento clínico-mamográfico del primer tumor; nos llama la atención que a pesar de ello la mayoría de los diagnósticos no se hicieron en estadios I (25,6 %), y el cáncer de mama localmente avanzado sigue ocupando los primeros lugares en las estadísticas de hospitalarias en nuestro país, a pesar de que actualmente no contamos con un registro actualizado de los mismos. Cabe destacar que el cáncer intraductal fue 1,8 % al momento del diagnóstico inicial comparado con 12,4 % en el segundo tumor; la presencia de carcinoma *in situ* reportada en la pieza de anatomía patológica del segundo tumor fue de un 29,20 %, siendo uno de los criterios descritos por Chaudary hace más de 20 años para definir un CMB.

El tipo histológico más frecuente tanto en el primer como en el segundo tumor fue el carcinoma ductal infiltrante NOS en 71,68 % y 67,25 % respectivamente. El carcinoma lobulillar ocupó el segundo lugar en frecuencia con 18,58 % en ambos tumores, tal como lo reportado en la literatura; y el carcinoma *in situ* se encontró en el segundo tumor en un 12,38 %.

Cuando nos referimos a las características patológicas para tratar de hacer la analogía con la clasificación molecular a través de la inmunohistoquímica encontramos que el 62,8 % (71 pacientes) del primer tumor fueron receptores estrogénicos (RE) positivos, 14,2 % RE negativos; comparado con el segundo tumor en el cual 54 % pacientes fueron RE positivos y 15,9 % negativos. De estos 62,8 % pacientes cuyo primer tumor fue RE positivo, se evidenció que 8,8 % pacientes presentaron RE negativos en la aparición del segundo tumor; y en 16,8 % pacientes no se reportaron. Cabe destacar que el mayor porcentaje reportado para receptores de progesterona (RP) y la oncoproteína Cerb2neu fue desconocido en más de 50 % tanto para el primer como el segundo cáncer; esto se podría explicar reiterando, que este es un estudio retrospectivo iniciado en 1990 -2010; donde los RE eran considerados los más importantes y muchas veces los únicos tomados en cuenta en el siglo pasado, si a eso añadimos la variación en cuanto a la cuantificación de los mismos, y la gran importancia que han adquirido la oncoproteína Cerb2neu en los últimos 10 años revelarían lo encontrado en nuestros hallazgos. El promedio del tamaño para el primer y el segundo tumor fue de 4,5 cm y 1,8 cm; con un rango que varió de 0,1 cm a 20 cm y de 0,1 cm a 8 cm respectivamente.

El total de pacientes que fueron operadas del primer cáncer fue de 92,9 % y 86,72 % para el segundo. La mastectomía radical modificada tipo Madden sigue siendo el procedimiento quirúrgico realizado con mayor frecuencia en un 55,8 % y un 31,9 % para el primer y segundo tumor respectivamente, pareciera lógico pensar si el mayor porcentaje de los pacientes fueron estadios III en el diagnóstico del primer tumor; con una reducción del 23,2 % de mastectomías radicales y un moderado incremento de preservación mamaria de 24,8 % a 34,5 % cuando nos referimos a la segunda neoplasia; cabe destacar que solo el 15 % de las pacientes se le realizó linfadenectomía

selectiva de ganglio centinela, a pesar que 29 pacientes fueron estadios I solo a 7 se les realizó dicho procedimiento. Recordemos que el mismo comenzó en nuestro hospital en el año 2000 y que el mayor porcentaje de pacientes diagnosticados en el segundo tumor fueron estadios II, seguidos de estadio III. El promedio de ganglios disecados para el primer tumor fue de 12,01 con un rango que varió de 0 a 40 ganglios, con un promedio de ganglios positivos de 2,44, mientras que para el segundo cáncer fue 6,75 promedio de ganglios disecados con un rango de 0 a 22, y un promedio de ganglios positivos de 1,47.

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario, por lo cual las pacientes que recibieron quimioterapia primaria y/o adyuvante, siguieron los parámetros establecidos dependiendo del estadio del tumor, si la paciente era un estadio III se incluía en el protocolo de cáncer de mama localmente avanzado, igualmente se siguieron los criterios para preservación mamaria; las pacientes recibieron radioterapia posoperatoria en un 49,6 % y 45,1 % para el primer y segundo cáncer respectivamente; sin embargo, debemos reconocer que no todas las pacientes cumplieron el 100 % del tratamiento indicado las pacientes que fueron sometidas a cirugía conservadora del primer tumor solo 17(15 %) de 28(24,8 %) pacientes recibieron radioterapia posoperatoria, algunas causas están reportadas como domicilio lejano, edad de la paciente, referencias a otro centro o simplemente no regresaron; de la misma manera observamos la evolución de los esquemas de quimioterapia que incluyeron ciclofosfamidias, metrotexate, fluoracilo, adriamicina, taxanos, hasta la utilización de anticuerpos monoclonales.

Al evaluar las recurrencias locorregionales se pudo constatar que 11 pacientes (9,7 %) tuvieron recurrencia: 7 pacientes a la mama, 2 a la pared y 2 axila, 6 de esas pacientes con recurrencia local se les practicó una mastectomía total, dos de ellas con reconstrucción inmediata, el resto recibió

radioterapia y/o quimioterapia; 2 pacientes de las que tuvieron recurrencia presentaron metástasis a hueso.

La incidencia de metástasis a distancia fue de 23,9 % (27 pacientes) siendo los órganos más afectados hueso y pulmón. Se incluyó una paciente con diagnóstico de cáncer de mama estadio IV en el segundo tumor porque esta paciente debuta su primer tumor en el año 1992 cáncer ductal infiltrante estadio IIIC y en el año 2004 debuta con un cáncer de mama derecha cuya anatomía patológica reporta un carcinoma lobulillar con metástasis cutánea, ósea, pulmón. Dos pacientes metastizan a peritoneo (carcinomatosis) una de estas pacientes ingresó por emergencia con una obstrucción intestinal que posteriormente fallece. Veinte y uno (18,6 %) pacientes tenían metástasis a un solo órgano, bien sea hueso, pulmón, cutánea, El 6,2 % desarrollaron metástasis a múltiples órganos. El estadio clínico de la enfermedad determina el enfoque terapéutico, con un intervalo entre el primer y segundo tumor de 0 a 336 meses con promedio de 47,12 meses y sobrevida global de 2 a 372 meses con promedio de 93,30 meses.

DISCUSIÓN

Los registros acerca de la incidencia de CMB son variables. Los estudios mamográficos de la mama contralateral al momento del diagnóstico del primer cáncer, así como el seguimiento una vez diagnosticado el mismo, explican la incidencia variable como también el diagnóstico precoz del CMB; este último es reportado en la mayoría de las series con una frecuencia que varía entre 0,2 % y 12 %, siendo más frecuente el cáncer de mama metacrónico; como lo observamos en nuestra serie⁽¹⁻⁵⁾. En nuestro servicio definimos como CMBS aquel diagnosticado en ambas mamas al mismo tiempo o en un período de 1 año del diagnóstico del primer tumor.

Cuando el diagnóstico es efectuado a edad temprana y si la supervivencia libre de enfermedad es prolongada, la paciente estará expuesta a los mismos factores responsables del primer cáncer de mama; por ello a medida que aumenta la supervivencia aumenta de manera directamente proporcional el riesgo de desarrollar un cáncer contralateral; razón por la cual pareciera lógico pensar que cuando hacemos un diagnóstico de cáncer de mama en una paciente joven esto se convierte un factor de riesgo para desarrollar un bilateral, aunado a esto, el estado premenopáusico para algunos autores constituye un factor de riesgo adicional⁽⁹⁻¹¹⁾; otros lo describen como un aumento de la susceptibilidad, en nuestro estudio solo el 31 % eran pacientes premenopáusicas. Adami y col., y Chaudary y col.,^(1,9,10,12) demostraron que el riesgo de CMB es mayor en mujeres cuando el primer cáncer se desarrolla antes de los 50 años. La historia familiar, la histología lobular, edad joven del primer diagnóstico aumentan el riesgo de CMB^(11,13-17). Algunos autores como Vuoto y col.⁽¹⁸⁾ no encontraron relación con la historia familiar como en nuestra revisión donde solo el 8 % tuvieron familiares en primer y segundo grado con cáncer de mama. Newman, Schwentner y^(5,11,19) afirman que las pacientes con diagnóstico de cáncer de histología lobular desarrollan un segundo primario más frecuente que el de las células ductales; así como la multicentricidad se convierte en un riesgo añadido para las neoplasias metacrónicas incrementando el riesgo de un segundo tumor; sin embargo, en nuestra revisión solo el 19,5 % presentaron histología lobular y de estos solo 10 pacientes presentaron un carcinoma metacrónico.

Es difícil dejar de mencionar los criterios diagnósticos que ya fueron definidos por Chaudary, Robbins y Berg como: tipo histológico diferente, presencia de carcinoma *in situ* en el segundo tumor, ausencia de metástasis, menor grado de diferenciación, para definir CMB de

un cáncer metastásico^(10,12). En la mayoría de los trabajos se observa que el diagnóstico del segundo tumor, se realiza en un estadio menor de la enfermedad, como lo observado en nuestras pacientes donde el 31 % fue un estadio II en el segundo tumor esto podría interpretarse sobre todo cuando nos referimos a neoplasias metacrónicas, donde muchas de estas pacientes son diagnosticadas durante el seguimiento clínico-mamográfico del primer tumor. Beckmann⁽¹¹⁾ reporta que las mujeres de la área metropolitana tuvieron más diagnóstico de CMB, sugiriendo que estas pacientes tienen mayor acceso a la pesquisa y servicios diagnósticos, pero otros llegan atribuirlo a que esto refleja una respuesta inmunológica activa contra el primer cáncer, incluso se ha descrito que el tratamiento realizado al primer tumor actuara sobre un segundo tumor incipiente retrasando o evitando su aparición^(1,20-21). Lo que si tenemos que tener claro es que mujeres cuyo cáncer sea diagnosticado en menores de 40 años y si se agrega un antecedente familiar o con histología lobulillar su riesgo de desarrollar un CMB aumenta, para algunas personas debería aumentar la vigilancia e incluso ser más intensa, sin embargo, de ser cierto que el seguimiento debe ser meticuloso, no cambiaría el seguimiento de un cáncer de mama unilateral, salvo en mujeres que se clasifiquen de alto riesgo y donde exista consejo genético, donde su manejo será de acuerdo a las pautas que se manejen en el centro en que se atiende.

Nosotros evaluamos las diferencias entre el primer y segundo tumor, el tiempo entre el diagnóstico este fue de 0 a 336 meses con un tiempo promedio de 47,2 meses. No podemos dejar de mencionar el importante porcentaje de pacientes con diagnóstico de estadios avanzados de la enfermedad (III) que acuden a nuestros hospitales; de un 41 % a un 30 % respectivamente para el primer y segundo cáncer, si bien es cierto que hubo una reducción de 11 %, de ese 41 %

solo 16 % fueron estadios III en el segundo y de ellos 8 % metacrónicos.

El tratamiento con intento curativo de ambos cánceres de mama dependerá del estadio tumoral, hace más de 20 años se consideraba que si existía un diagnóstico CMBS el tratamiento debía ser más agresivo, incluso se llegaba a considerar imposible la conservación mamaria; varias series^(4,11,22-23) han demostrado alta incidencia de mastectomía bilateral como la de nuestro hospital donde se reportó un 40,7 % del total de historias de pacientes revisadas. En la época actual está más que demostrado que la terapia conservadora en el cáncer de mama es un tratamiento eficaz y racional para CMBS y CMBM, incluso al compararlo con CMU⁽¹¹⁾ siempre y cuando esta última este indicada.

Schwentner, Fracchia y otros^(5,24-29) describen una reducción en la sobrevida de las pacientes que presentan CMB al compararlos con el cáncer de mama unilateral; sin embargo, varios estudios han demostrado que el pronóstico entre ambos es el mismo^(5,18,28). Newman⁽¹⁹⁾ reporta que las tasas de sobrevida son similares y que además el pronóstico viene determinado por el primer cáncer, varios autores entre ellos Gollamudi y col.,^(5,22,23,30-32); demostraron en una revisión retrospectiva, que además de no tener un peor pronóstico pueden ser tratadas con tratamiento preservador; las indicaciones para conservar la mama son las mismas que se aplican para pacientes con CMU, que en nuestra revisión fue de un 34,51 %.

El mayor número de ganglios positivos en el primer y segundo cáncer, un mayor T (tamaño) del segundo cáncer y un menor intervalo entre los dos primarios son factores que reducen la sobrevida libre de enfermedad⁽⁷⁾, sin embargo, cuando nos referimos a la sobrevida global en pacientes con CMB, la inconsistencia de los trabajos, aunado a la dificultad de interpretar las diferentes conceptos en cuanto al tiempo de intervalo entre un sincrónico y metacrónicos resultan variables

entre los diferentes estudios^(5,11,17,23,30,33,34), puntos de corte de 3, 6 meses, 1 año incluso 2. Por ejemplo, cálculos de sobrevida libre de enfermedad o sobrevida global desde el primer tumor y no del segundo primario puede tener un impacto significativo en las tasas de reportes de la misma. En este estudio de CMB la sobrevida se determinó desde el diagnóstico del primer tumor.

El aumento significativo de riesgo muerte de CMB ha sido reportado por varios grupos^(11,35,36) de estudio que buscan las diferencias en los patrones de expresión genética entre unilateral y CMB que puedan ayudar a resolver esto; no obstante el pronóstico entre sincrónico y metacrónico para algunos autores todavía es incierto, para algunos el CMBS tiene peor pronóstico que metacrónicos, para otros es similar, la inconsistencia de estos resultados puede ser causada por la pérdida de consenso en el criterio de diagnóstico entre un sincrónico y metacrónicos como ya mencionamos anteriormente.

En la época actual donde las características fenotípicas y genotípicas del tumor adquieren mayor relevancia no se puede dejar de mencionar los RE, progesterona y expresión de Cerb2neu. En las guías de seguimiento en relación al tratamiento adyuvante con terapia endocrina en el tratamiento del cáncer de mama se convierte en una importante estrategia en reducirla incidencia de CMB. Kheirleisid y otros autores^(34,37,38) han indicado la reducción de riesgo con terapia endocrina, los tumores con RE y RP negativos son reportados como un factor de riesgo para CMB, no reciben tamoxifen, que ya está demostrado que reduce el riesgo de cáncer de mama contralateral en RE positivos mientras no hay efecto en pacientes con cáncer de mama RE negativos.

En el estudio multicéntrico realizado por Schwentner y col.⁽⁵⁾ donde se incluyen 5 292 pacientes con CMU y de ellos 229 pacientes con CMB; además de las limitaciones como la mayoría de los trabajos, son los puntos de corte que definían el tumor sincrónico de un

metacrónico; ellos midieron la adherencia a las guías de consenso de manejo de cáncer de mama y observaron que solo el 15,7 % de los pacientes con diagnóstico del primer tumor fueron tratadas 100 % cumpliendo dichas guías y del segundo tumor solo un 31 %; sin embargo, a pesar que en pocos pacientes se cumplieron las guías consenso del manejo del cáncer de mama en un 100 %, donde las violaciones más frecuentes fueron: la ausencia de radioterapia y quimioterapia adyuvante, como lo observado en nuestro estudio donde solo el 22 % del 39 % de las pacientes sometidas a mastectomía parcial oncológica recibió radioterapia posoperatoria en el segundo cáncer; no hubo diferencias significativas en cuanto a los parámetros de sobrevida cuando los compararon con los pacientes de CMU.

Esto nos reitera una vez más la importancia del manejo multidisciplinario de los pacientes con cáncer de mama. Para algunos autores el pronóstico del CMB viene determinado por el primer cáncer, otros hablan que la biología del primer tumor determina el pronóstico y al parecer no empeora el pronóstico del segundo cáncer, esto sería cierto porque en la mayoría de los casos el segundo tumor su estadio es menor, no obstante nada es absoluto cuando nos referimos a cáncer mama, y vemos que en nuestra serie un porcentaje no despreciable sigue siendo cáncer localmente avanzado, incluso cuando son tumores metacrónicos, es la biología del tumor, aunado a las herramientas actuales para el tratamiento multidisciplinario del cáncer de mama las que determinaran el pronóstico y comportamiento del mismo

El CMB es una presentación infrecuente del cáncer de mama que en nuestra serie representó 3,7 % en este estudio, los segundos carcinomas se presentaron en un estadio menor que el primero. El tratamiento con intento curativo de ambos cánceres de mama dependerá del estadio tumoral, el mayor número de ganglios positivos en el primer y segundo cáncer, un mayor T del

segundo cáncer y un menor intervalo entre los dos primarios, las características fenotípicas, genotípicas y el cumplimiento del tratamiento indicado, así como el seguimiento son factores que influyen en la sobrevida. Nuestra revisión tiene limitaciones, en contexto que no contamos con un registro de tumores digital, este se inició en el año 2000; algunas historia se encuentran en archivo muerto, a donde no podemos acceder, por lo que no se descarta un sub-registro, a pesar que muchas pacientes tienen seguimiento superior a 24 meses, una sobrevida promedio de 94,94 meses, algunas de ellas no han acudido más, el tiempo, la edad de las pacientes, los diagnósticos de hace más de 20 años pueden influir en estos resultados. Sin embargo, consideramos que es una casuística importante a nivel nacional e incluso comparable con estudios internacionales.

REFERENCIAS

1. Rebase P, Vallverdú H, Lerma E, Alonso M.C, Gómez A, Fuentes J, et al. Cáncer bilateral de mama. Revisión de las características clínicas e histológicas. *Cir Esp.* 2001;70(2):65-68.
2. Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF, Whitworth PW Jr. Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg.* 1994;178(4):390-396.
3. Borrego Alzaga F, Pérez García M, Pérez García A. Cáncer bilateral de mama. *Cir Esp.* 1986;40:1368-1373.
4. Val Gil JM, Utrillas A, Rebollo F, López M, Zapatero A, Gómez M. Cáncer de mama bilateral. *Cir Esp.* 2003;73:347-350.
5. Schwentner, L, Wolters R, Wischnewsky M, Kreienberg R, Wöckel A. Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline adherent adjuvant treatment: A multi-center cohort study of 5292 patients. *Breast.* 2012;21(2):171-177.
6. Kilgore Ar, Bell Hg, Ahlquist Re Jr. Cancer in the second breast. *Am J Surg.* 1956;92(2):156-161
7. Haagensen CD. The physiology of the breast as it concerns the clinician. *Am J Obstet Gynecol.* 1971;109(2):206-209.

8. American Joint Committee on Cancer. Cancer Staging Manual. EE.UU. AJCC Cancer Staging Manual. 2010.
9. Mariani L, Coradini D, Biganzoli E, Boracchi P, Marubini E, Pilotti S, et al. Prognostic factors for metachronous contralateral breast cancer: A comparison of the linear Cox regression model and its artificial neural network extension. *Breast Cancer Res Treat.* 1997;44(2):167-178.
10. 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(9):711-714.
11. Beckman KR, Buckingham J, Craft P, Dahlstrom JE, Zhang J, Roder D, et al. Clinical characteristics and outcomes of bilateral breast cancer in an Australian cohort. *The Breast.* 2011;20(2):158-164.
12. 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(3):643-647.
13. Dawson LA, Chow E, Goss PE. Evolving perspectives in contralateral breast cancer. *Eur J Cancer.* 1998;34(13):2000-2009.
14. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999;8(10):855-861.
15. Hartman M, Hall P, Edgren G, Reilly M, Lindstrom L, Lichtenstein P, et al. Breast cancer onset in twins and women with bilateral disease. *J Clin Oncol.* 2008;26(25):4086-4091.
16. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1384-1392.
17. Hartman M, Czene K, Reilly M, Bergh J, Lagiou P, Trichopoulos D, et al. Genetic implications of bilateral breast cancer: A population based cohort study. *Lancet Oncol.* 2005;6(6):377-382.
18. Vuoto HD, García AM, Candás GB, Zimmermann AG, Uriburu JL, Isetta JA, et al. Bilateral breast carcinoma: Clinical characteristics and its impact on survival. *Breast J.* 2010;16(6):625-632.
19. Newman LA, Sahin AA, Cunningham JE, Bondy ML, Mirza NQ, Vlastos GS, et al. A case control study of unilateral and bilateral breast carcinoma patients. *Cancer.* 2001;91(10):1845-1853.
20. Singletary SE, Taylor SH, Guinee VF, Whitworth PW Jr. Occurrence and prognosis of contralateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg.* 1994;178(4):390-396.
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(3):596-599.
22. Gollamudi S, Gelman R, Peiro G, Schneider L, Schnitt S, Recht A, et al. Breast-conserving therapy for stage I-II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer.* 1997;79(7):1362-1369.
23. Tousimis E. Synchronous bilateral invasive breast cancer. *Breast Cancer Online.* 2005;8(4):e20.
24. Fracchia AA, Robinson D, Legaspi A, Greenall MJ, Kinne DW, Groshen S. Survival in bilateral breast cancer. *Cancer.* 1985;55(6):1414-1421.
25. Mansfield CM, Komarnicky LT, Schwartz GF, Rosenberg AL, Krishnan L, Jewell WR, et al. Ten-year results in 1 070 patients with stages I and II breast cancer treated by conservative surgery and radiation therapy. *Cancer.* 1995;75(9):2328-2336.
26. Gustafsson A, Tartter PI, Brower ST, Lesnick G. Prognosis of patients with bilateral carcinoma of the breast. *J Am Coll Surg.* 1994;178(2):111-116.
27. Holmberg L, Adami HO, Bergstroem R, Sandstroem A, Lindgren A. Prognosis in bilateral breast cancer: Effect of time interval between first and second primary tumors. *Br J Cancer.* 1988;58(2):191-194.
27. Kuo WH, Yen AM, Lee PH, Chen KM, Wang J, Chang KJ, et al. Cumulative survival in early-onset unilateral and bilateral breast cancer: An analysis of 1 907 Taiwanese women. *Br J Cancer.* 2009;100(4):563-570.
28. Lee MM, Chen LM, Heimann R, Powers C, Weichselbaum RR. Efficacy of breast conservation therapy in early stage bilateral breast cancer. *Breast J.* 1999;5(1):36-41.
29. Heron DE, Komarnicky L, Hyslop T, Schwartz G, Mansfield C. Bilateral breast carcinoma: Risk factors and outcomes for patients with synchronous and metachronous disease. *Cancer.* 2000;88(12):2739-2750.
30. McLean LH, Díaz Faes J, Santillan FB, Williams A, Bernabo O. Cáncer de mama bilateral. En: García S, editor. *Cáncer de mama: Avances en diagnóstico y tratamiento.* León: Editorial J. Díaz Faes; 1990.p.243-254.
31. Heaton KM, Peoples GE, Singletary SE, Feig BW, Ross MI, Ames FC, et al. Feasibility of breast conservation therapy in metachronous or synchronous bilateral

- breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 1999;6(1):102-108.
32. Diaz R, Munárriz B, Santaballa A, Palomar L, Montalar J. Synchronous and metachronous bilateral breast cancer: A long-term single-institution experience. *Med Oncol*. 2012;29(1):16-24.
33. Kheirleisid EA, Jumustafa H, Miller N, Curran C, Sweeney K, Malone C, et al. Bilateral breast cancer: Analysis of incidence, outcome, survival and disease characteristics. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;126(1):131-140.
34. Black MM, Zachrau RE, Hankey BF, Feuer EJ. Prognostic significance of in situ carcinoma associated with invasive breast carcinoma. A natural experiment in cancer immunology? *Cancer*. 1996;78(4):778-788.
35. Polednak AP. Bilateral synchronous breast cancer: A population-based study of characteristics, method of detection, and survival. *Surgery*. 2003;133(4):383-389.
36. Chen Y, Thompson W, Semenciw R, Mao Y. Epidemiology of contralateral breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1999;8(10):855-861.
37. Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: Report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. *J Natl Cancer Inst*. 1998;90(18):1371-1388.