

MONOGRAFÍA

CÁNCER DE MAMA BILATERAL SIMULTÁNEO Y SUCESIVO

Mariana Marrone

RESUMEN

El cáncer de mama bilateral es extremadamente raro a pesar de que los factores ambientales, genéticos y bioquímicos, afectan a ambas mamas por igual. Y como cada vez son más las mujeres tratadas por cáncer de mama, cada vez son más las mujeres que se encuentran en riesgo de desarrollar cáncer en la otra mama. Sin embargo, la comunidad médica todavía no ha demostrado con claridad cuál es el correcto manejo de ésta y persiste la confusión y el debate.

El carcinoma bilateral puede ser metastásico o "verdadero". Este último se divide a su vez en: 1) Simultáneo o sincrónico; afecta a ambas mamas al mismo tiempo o con intervalo de hasta un año. 2) Sucesivo, metacrónico o no simultáneo; se desarrolla en la otra mama tiempo después de aparecido el primero.

La incidencia del cáncer mamario bilateral difiere a lo largo de la literatura (4% al 10%). Lo más probable es que se deba, en parte, a la falta de acuerdo sobre la definición de simultaneidad.

Como factores de riesgo se describe la edad (más riesgo a menor edad), el antecedente familiar, mutación BRCA 1 y BRCA 2, irradiación, histología del primer tumor (multicéntrico, lobulillar). Y como factores protectores se describe al tamoxifeno y a la quimioterapia para el primer cáncer de mama.

Robbins y Berg determinaron los criterios de diagnóstico histológico para diferenciar el cáncer metastásico del bilateral verdadero. Si bien el subtipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante, la incidencia de carcinoma lobulillar infiltrante y el hallazgo de carcinoma lobulillar in situ, es más alta que en las mujeres que sólo desarrollan cáncer unilateral.

Las conductas que se pueden tomar para detectar esta patología son varias: expectante (examen físico, mamografía, ecografía, RMN), biopsia contralateral en el momento de la cirugía de la primera mama enferma, mastectomía profiláctica y conducta ecléctica (evaluar los riesgos y deseos de la paciente y combinar las posibilidades).

No hay ningún tipo de tratamiento quirúrgico establecido para las pacientes con cáncer bilateral. Por lo tanto, pueden realizarse los mismos que para el cáncer de mama primitivo.

Las opiniones están igualmente divididas con relación al pronóstico de las pacientes con cáncer de mama bilateral y mientras algunos avalan la ausencia de diferencias en la supervivencia entre la enfermedad bilateral y unilateral, otros reportan tasas de supervivencia más cortas para las pacientes con enfermedad bilateral.

Palabras clave

Cáncer de mama bilateral. Cáncer de mama contralateral. Segundo cáncer de mama. Simultáneo. Sucesivo. Biopsia contralateral. Mastectomía profiláctica.

SUMMARY

Contralateral breast cancer is very rare, although environmental, genetic and biochemical factors affect both breasts the same. Every time there are more women treated for breast cancer and there are more women at risk of developing cancer in the other breast. But, medical community haven't yet demonstrated the correct strategy and there remains confusion and debate.

Bilateral breast cancer can be metastatic and true bilateral. True bilateral breast cancer can be classified in: 1) Simultaneous or synchronous: affect both breasts at the same time or until one year time interval. 2) Consecutive, metachronous or asynchronous: appears in the other breast after while the first one.

The incidence of bilateral breast cancer varies throughout literature (4% to 10%) because there is more than one definition of simultaneousness.

The risk factors associated with bilateral breast cancer occurrence are: the age (more risk among young women), family history, BRCA 1 and BRCA 2 mutations, radiotherapy and histopathological type (lobular, multicentric). Tamoxifen and chemotherapy protect against second primary breast cancer.

Robbins and Berg specified histopathological diagnosis criteria to differentiate metastatic and true bilateral breast cancer. Although the histopathological subtype more frequent is the infiltrating ductal carcinoma, the incidence of infiltrating lobular carcinoma and lobular in situ carcinoma is higher in women with bilateral breast cancer.

The strategies developed to diagnose this pathology are several: expectant (clinical examination, mammography, ultrasonography, MRI), contralateral biopsy in the surgery of the first breast cancer, prophylactic mastectomy and eclectic strategy (to evaluate risks and wishes of the patient and to combine possibilities).

There is no specific therapeutic strategy for women with bilateral breast cancer. So, the same treatment for primary breast cancer can be done.

Opinions are equally divided in relation to the prognosis of patients with bilateral breast cancer. While some support the absence of differences in survival between unilateral and bilateral disease, others report shorter survival rates for patients with bilateral disease.

Key words

Second breast cancer. Bilateral breast cancer. Contralateral breast cancer. Simultaneous. Asynchronous. Contralateral biopsy. Prophylactic mastectomy.

INTRODUCCIÓN

Las células cancerígenas se originan de múltiples mutaciones genéticas y múltiples procesos de cambios celulares. El desarrollo y progresión

del cáncer de mama se cree que se debe a una acumulación de estos cambios.

El cáncer de mama bilateral, con excepción del cáncer local avanzado o la enfermedad metastásica diseminada, es extremadamente raro.

Sin embargo, los factores ambientales, genéticos y bioquímicos, afectan a ambas mamas por igual. Y como cada vez son más las mujeres tratadas por cáncer de mama, cada vez son más las mujeres que se encuentran en riesgo de desarrollar cáncer en la otra mama.

Debido a la baja frecuencia con que se presenta esta enfermedad, la comunidad médica todavía no ha demostrado con claridad cuál es el correcto manejo de ésta y persiste la confusión y el debate.

En la siguiente monografía se definirá, en primer lugar, al cáncer de mama bilateral, a la forma metastásica y verdadera, y al cáncer bilateral simultáneo y sucesivo. Y aquí es donde ya se encuentra el primer problema: no hay una única definición de cáncer de mama bilateral sucesivo o metacrónico.

En segundo lugar, se mencionará la incidencia de esta patología, que varía según las series reportadas por diferentes autores. Luego se describirán los factores de riesgo, algunos demostrados y otros no todavía, como la edad, el antecedente familiar, mutaciones en BRCA 1 y BRCA 2, la exposición a radiaciones, el tipo histológico, la presencia del HER-2 y mutaciones de la p53. También se mencionarán los factores protectores para el cáncer de mama bilateral: el tamoxifeno y la quimioterapia, utilizados como tratamiento del primer cáncer de mama.

A continuación se describirá la manera de realizar el diagnóstico de esta enfermedad, enumerando los criterios propuestos por varios autores. Luego se describirán los tipos histológicos que se presentan con más frecuencia, así como la incidencia de receptores hormonales y HER-2/neu.

También se desarrollarán las diferentes conductas sugeridas para la detección precoz del cáncer contralateral, en las pacientes con cáncer de mama y con riesgo de cáncer de mama bilateral. Se describen, básicamente, cuatro tipos de conductas: la expectante, la biopsia contralateral en el momento de la cirugía de la primera mama

enferma, la mastectomía profiláctica y la conducta ecléctica.

Posteriormente se mencionará el pronóstico de las pacientes con enfermedad bilateral y, por último, se hará una breve mención del cáncer de mama bilateral en el hombre.

DEFINICIÓN

El carcinoma bilateral puede ser:¹

- Metastásico o por invasión proveniente de la otra mama. La invasión se produce por permeación de los vasos linfáticos a través de la línea media, al bloquearse el drenaje hacia los ganglios axilares del lado del primer cáncer. La metástasis es sistémica, hematogena, concomitante con el compromiso de otros órganos.
- Verdadero, constituido por dos cánceres primitivos e independientes. Se lo denomina también "carcinoma primario de la otra mama". A principio de siglo se admitía como más probable que el cáncer bilateral era metastásico. Posteriormente se vio que con el tratamiento quirúrgico de la segunda mama se obtenía un alto porcentaje de supervivencia, algo imposible de obtener si fuera metastásico ya que habría otros órganos comprometidos.

Es decir, la corriente actual, lejos de considerar a la neoplasia que aparece en una mama luego de operada la otra, como una metástasis y calificarla de inoperable, la considera una nueva neoplasia e indica el tratamiento según el nuevo estadio de ésta.

El carcinoma bilateral verdadero se divide a su vez en:

- Simultáneo o sincrónico: afecta a ambas mamas al mismo tiempo o con intervalo de hasta un año (intervalo muy discutido) lo que hace suponer que el segundo cáncer existía ya en forma asintomática o subclínica junto con el primero. Para algunos auto-

res, como Haagensen y Crosby, se los considera simultáneos cuando el intervalo es menor a 6 meses.² Algunos consideran sólo un mes y otros hasta dos años.^{3,4}

- Sucesivo, metacrónico o no simultáneo: se desarrolla en la otra mama tiempo después de aparecido el primero (este intervalo también es discutido). El intervalo que utilizan distintos autores para determinar enfermedad sincrónica o metacrónica es muy variable, desde 3 meses hasta 5 años. La proporción de cáncer metacrónico varía en función de la selección de pacientes, el método de cribado, el tipo y el estadio del primer cáncer, y en especial el tiempo de seguimiento.⁵⁻⁷

INCIDENCIA

Para desarrollar un segundo cáncer de mama, la paciente debe sobrevivir al primero. Esto es un sesgo de supervivencia y podría influir en cualquier estudio que relacione la patología del primer cáncer con la incidencia de bilateralidad.

La incidencia del cáncer mamario bilateral difiere a lo largo de la literatura. Lo más probable es que se deba, en parte, a la falta de acuerdo sobre la definición de simultaneidad.³

En 1951 Pack estimó que el 7% de las pacientes operadas desarrollaría cáncer en la otra mama y consideró, entonces, la realización de una mastectomía bilateral profiláctica.

En 1977 Urban observó que después de 10 años de seguimiento de sus pacientes operadas por cáncer, el 9% presentaba un cáncer bilateral sucesivo, lo que correspondía al 16% de las pacientes vivas a los 10 años.

Según McDivitt,¹⁰ el riesgo de cáncer bilateral en la paciente tratada con mastectomía es cinco veces mayor que el de la población femenina general, por eso califica como de alto riesgo a la mujer que ha tenido cáncer.

Wanebo¹¹ realizó una reseña de 22.563 casos de cáncer de mama en la que 836 (3,7%)

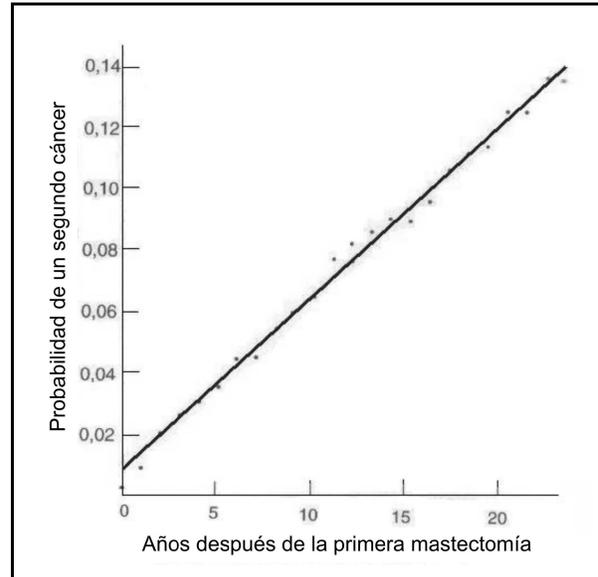


Figura 1. Probabilidad neta acumulativa de desarrollar un segundo cáncer de mama. Tomado de Robbins.¹³

eran bilaterales, un tercio sincrónicos y dos tercios metacrónicos. Estos resultados concuerdan con los de Takahashi, quien encontró cánceres sincrónicos en el 1,1% y metacrónicos en el 2,7% todos los casos de cáncer de mama.¹²

En el estudio de Robbins y Berg,¹³ sobre cáncer de mama bilateral, el riesgo de desarrollar cáncer contralateral fue del 0,7% por año de seguimiento (Figura 1) y el riesgo de muerte por cáncer de mama contralateral, tal vez sea el 0,2% por año (suponiendo un 70% a 80% de curación con el diagnóstico temprano).

Khairy⁴ describe una incidencia de cáncer de mama bilateral de 1,3 y considera que esta incidencia va a aumentar debido a las mejoras en los métodos complementarios de diagnóstico y a la mejora en la sobrevivencia de las pacientes. El 0,9% de sus pacientes tuvo cáncer sincrónico y el 0,4% metacrónico. La edad promedio fue de 47,4 años con un rango desde los 24 años a los 81 años.

Verkooijen describe, en una serie de 7.912 pacientes, que el 2% presentó cáncer simultáneo y el 2,8% sucesivo, con una media de segui-

Edad en el primer cáncer	Prior 1936-1964		Hankey 1935-1975		Haagensen 1936-1979	
	Número de casos	RR	Número de casos	RR	Número de casos	RR
<45	89	5,3	430	5,7	45	5,9
45-54	118	3,4	454	3,6	48	3,2
>54	103	1,3	660	2,4	45	2,3
TOTAL	310	2,4	1.544	3,2	138	3,3

Tabla I. Riesgo relativo de un segundo cáncer de mama según la edad en el momento del diagnóstico del primer cáncer. RR (riesgo relativo): relación entre el riesgo observado y el riesgo esperado. Tomado de Copeland.⁶

miento de casi 7 años.

Tousimis reporta una incidencia similar al resto de la literatura (0,3% al 12%) y un riesgo anual de desarrollar un cáncer bilateral del 0,5% al 0,8%.^{5,15}

Si bien, cuanto menos avanzado es el estadio del primer cáncer, más son las posibilidades de supervivencia y de obtener un mejor pronóstico, mayores son las posibilidades de desarrollar cáncer en la otra mama.¹⁶

FACTORES DE RIESGO

Los factores ambientales, genéticos, morfológicos y bioquímicos, afectan a ambas mamas por igual. Debido a que la cantidad de mujeres tratadas por cáncer de mama es creciente, cada vez son más las mujeres que se encuentran en riesgo de desarrollar cáncer de mama contralateral.^{17,18}

Edad

En 1945, Foote y Stewart¹⁹ afirmaron que "el antecedente más frecuente de cáncer de mama es el de haber padecido cáncer en la mama opuesta". El riesgo anual de desarrollar cáncer de mama contralateral es de 0,5-1,0%. El riesgo aumenta, entonces, con la menor edad de la paciente, ya que esto permite una mayor perspectiva de supervivencia y mayor posibilidad de cáncer contralateral.

Las mujeres entre 30 y 39 años tienen un

riesgo 15-25 veces mayor, entre 40-49 años tienen un riesgo 5 veces mayor y entre 50-59 años tienen el doble de riesgo.²¹ Robbins y Berg,¹³ encontraron que las mujeres menores de 50 años tenían una probabilidad de 10 a 14 veces mayor que la población en general, de desarrollar cáncer contralateral, mientras que en las mayores de 70 años era sólo 2 veces mayor.

En grandes estudios poblacionales realizados por Prior,²² Hankey²³ y Haagensen,⁶ se obtuvieron resultados muy similares, que muestran un mayor riesgo contralateral en pacientes más jóvenes (Tabla I).

Chaudary y col.,²⁴ demostraron un resultado similar y destacaron nuevamente la persistencia del riesgo de cáncer contralateral en el tiempo (Figura 2).

Adami²⁵ realizó un estudio poblacional de casos y controles, en el que se confirma el mayor riesgo de bilateralidad en las pacientes jóvenes, y en las mayores de 50 años se identifica un riesgo superior al informado en otros trabajos (Tabla II).

Bernstein²⁶ estudió una población estadounidense de 305.533 mujeres con cáncer de mama entre los años 1973 y 1998. Concluyó que la tasa de cáncer de mama se incrementa con la edad y con los años desde el diagnóstico. Entre las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama entre los 20 y 29 años, el riesgo de un segundo cáncer de mama fue 100 veces mayor.

La edad más temprana como factor de riesgo se explica por dos cosas: por la mayor expec-

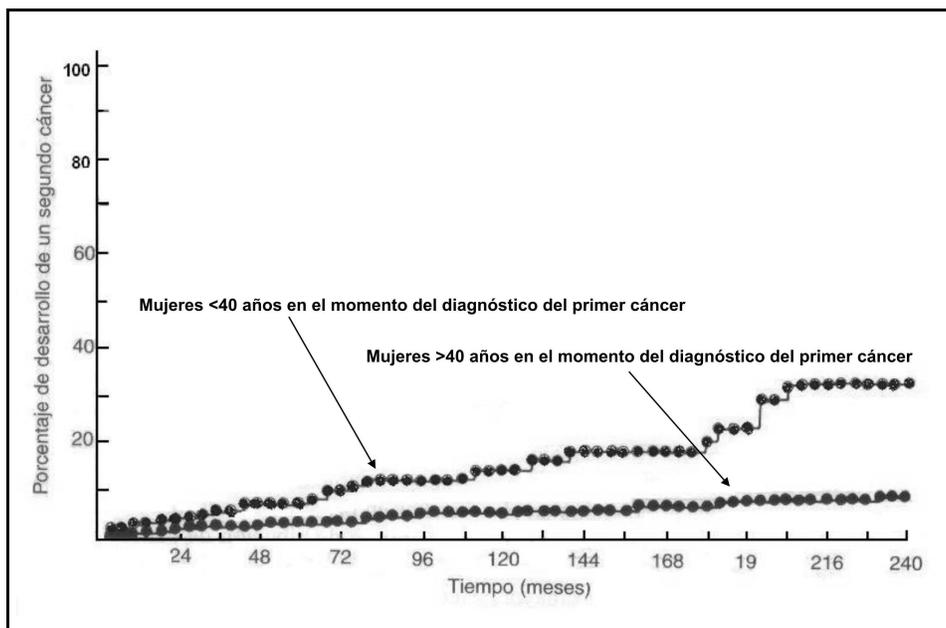


Figura 2. Desarrollo de segundos cánceres con relación a la edad en el momento del primer cáncer. Tomado de Chaudary.²⁴

Edad en el momento del diagnóstico del primer cáncer	Incidencia unilateral (n)	Incidencia bilateral (n)	Riesgo relativo unilateral / bilateral (%)
<40	52	5	9,6
40-49	166	24	14,5
50-59	243	10	4,1
60-69	347	16	4,6
70-79	319	8	2,5
>80	158	3	1,9
TOTAL	1.285	66	5,1

Tabla II. Riesgo acumulativo de cáncer de mama bilateral de acuerdo con la edad en el momento del diagnóstico del primer cáncer Tomado de Adami.²⁵

tativa de vida y por el hecho de que más frecuentemente estas pacientes pertenecen a familias de alto riesgo.¹⁴

Antecedentes familiares

Es difícil interpretar los estudios que relacionan los antecedentes familiares con la bilateralidad del cáncer de mama. Primero, debe existir una diferencia clara entre:

- el riesgo de desarrollar cáncer de mama en familiares de primer grado de pacientes con enfermedad bilateral (que tiene fuerte evidencia);
- el riesgo de cáncer de mama bilateral en pacientes con familiares de primer grado que tuvieron cáncer de mama unilateral (evidencia menos clara).

Luego del informe de Anderson en 1971

Series	n	RC (tiempo)
BRCA 1		
Verhoog y col.	49	19,0% (5 años)
Hamann y Sinn	36	24,0% (5 años) 42,0% (10 años)
BRCA 2		
Verhoog y col.	28	12,0% (5 años)
Loman y col.	54	22,0% (8 años)
BRCA 1 y BRCA 2 combinados		
Robson y col.	28	14,8% (5 años) 27,0% (10 años)

Tabla III. Riesgo de cáncer de mama contralateral luego de un cáncer de mama asociado a BRCA. RC: Riesgo contralateral. Modificado de Copeland.⁶

donde describió un aumento del riesgo de cáncer bilateral entre las pacientes con antecedentes familiares, algunos estudios confirmaron este incremento con antecedentes familiares de cáncer de mama temprano, bilateral o ambos, y otros no encuentran diferencias.^{4,27-29}

Bernstein³⁰ realizó un estudio poblacional prospectivo con 4.660 pacientes con cáncer de mama en el Cancer and Saterios Hormone Study, entre 1980 y 1982, a las que siguió por 4 a 6 años, y encontró que el riesgo de cáncer de mama contralateral era mucho mayor en casos con:

- antecedentes familiares de primer grado;
- edad de comienzo temprana en el familiar;
- enfermedad bilateral en la madre.

En el mismo estudio se encontró que la edad de comienzo del cáncer primario no era predictora de bilateralidad, tal vez debido al corto período de seguimiento y al rango de edad limitado en la población estudiada.⁷

Mutación BRCA 1 y BRCA 2

Los patrones de edad y antecedentes familiares, mencionados en el ítem anterior, coinci-

den con los primeros análisis de segregación que sugieren que entre el 4% y el 7% de todos los cánceres de mama se podrían atribuir a uno o más alelos de susceptibilidad dominantes que confieren un riesgo alto de la enfermedad.^{31,32} El riesgo de desarrollar cáncer de mama a los 70 años es del 46-87% para BRCA 1 y del 26-84% para el BRCA 2, en contraste con el 10% de la población general.³³

Las mutaciones hereditarias en los genes supresores de tumores BRCA 1 y BRCA 2 son responsables de la mayoría de los cánceres hereditarios, pero son poco frecuentes en la población general (4% a 7%). El antecedente de enfermedad en un familiar de primer grado, la edad de comienzo temprana, el cáncer de ovario y el origen judío askenazí, se asocian con una mayor probabilidad de mutaciones.

Las mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 hereditarias, se asocian con un aumento notable del riesgo de cáncer de mama y cáncer de mama bilateral a lo largo de la vida. La evidencia actual (Tabla III) sugiere un riesgo de cáncer contralateral en mutaciones BRCA 1 de 2,5% a 5,0% por año y en mutaciones BRCA 2 del 1,8% por año.^{6,35}

Sin embargo, como la prevalencia de muta-

	Portadoras de BRCA	No portadoras
Edad promedio (años)	42,00	49,43
Historia familiar positiva (%)	46,90	22,40
Edad al diagnóstico del cáncer sincrónico (años)	47,25	52,40
Edad al diagnóstico del cáncer metacrónico (años)	41,30	47,90
Histopatología (%)		
Carcinoma ductal	75,00	74,00
Carcinoma lobulillar	6,80	13,10
Carcinoma medular	13,60	1,70
Carcinoma tubular	0	5,30
CDIS	2,20	4,30
Carcinoma mixto tubular y lobulillar	0	1,70

Tabla IV. Características clínicas e histopatológicas de mujeres portadoras y no portadoras de mutaciones del BRCA. Tomado de Rogozinska.³³

ciones del BRCA 1 y BRCA 2 es baja, la mayoría de los cánceres bilaterales no son portadores de mutaciones BRCA 1 y BRCA 2.¹⁴

Rogozinska³³ realizó un trabajo comparativo con 108 mujeres con cáncer de mama bilateral, para analizar las diferencias entre las portadoras y las no portadoras de mutaciones del BRCA. El riesgo de desarrollar cáncer de mama bilateral en las portadoras de la mutación es del 53% versus el 2% de las no portadoras. Además, el cáncer se desarrolla a edades más tempranas y las pacientes presentan con más frecuencia antecedentes familiares. En cuanto a hallazgos histopatológicos, el carcinoma ductal sigue siendo el más frecuente, pero en las pacientes con mutaciones del BRCA es seguido por el carcinoma medular, mientras que en las no portadoras es seguido por el carcinoma lobulillar. De las 108 mujeres, 31 casos presentaron mutación del BRCA 1 y 1 caso del BRCA 2. Los principales resultados se muestran en la Tabla IV.

De todas maneras, es necesario realizar nuevos estudios en poblaciones de pacientes bien definidas, con mayor tiempo de seguimiento, para establecer si las mutaciones de BRCA 1 predicen la bilateralidad del cáncer de mama, independientemente de los antecedentes familiares.⁶

Exposición a radiaciones

Con el uso cada vez más difundido de la cirugía conservadora o luego de la mastectomía seguida de radioterapia, surgió la preocupación acerca de la posibilidad de cáncer de mama contralateral inducido por las radiaciones dispersas en bajas dosis.

En la gran serie de tratamiento conservador seguido de radioterapia de 1.232 pacientes, de Veronesi, se observó una tasa de cáncer contralateral no mayor que la del primer cáncer (0,7% o menos, por año).³⁶ Si bien podría esperarse que la irradiación difusa produzca una mayor proporción de cáncer contralateral en los cuadrantes internos, el grupo de Veronesi no encontró diferencias en pacientes irradiadas y no irradiadas.

Storm,³⁷ en una cohorte de 56.540 pacientes con cáncer de mama y 529 pacientes con cáncer bilateral, tampoco observó incrementos de la incidencia de cánceres contralaterales en las pacientes que recibieron radioterapia posoperatoria en la pared torácica. La dosis calculada que recibía la mama no irradiada fue de 2,52 Gy y el riesgo relativo de desarrollar cáncer fue de 1,04 [IC (95%): 0,74-1,46].

Stoval,³⁸ al contrario de los anteriores au-

tores, encontró que las mujeres menores de 40 años que reciben más de 1 Gy de dosis de radiación de la mama contralateral, tienen mayor riesgo de cáncer que las mujeres no expuestas a radioterapia [RR: 2,5; IC (95%): 1,4-4,5]. Este exceso de riesgo no fue observado en las mujeres mayores de 40 años.

Dado que el tratamiento conservador de la mama se difundió recién en las últimas décadas, será necesario un tiempo mayor de seguimiento, en especial en las pacientes más jóvenes, para establecer con certeza esta ausencia de riesgo aparente.

Por otra parte, la radioterapia administrada a mujeres jóvenes con enfermedad de Hodgkin aumenta el riesgo de cáncer de mama, según lo indican las publicaciones de Stanford y del Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. En la primera publicación demostraron riesgos relativos de 136 en las mujeres irradiadas antes de los 15 años, de 19 en las irradiadas entre los 15 y los 24 años, de 7 en las irradiadas entre los 24 y 29 años y un riesgo normal en las irradiadas a los 30 años o después. El riesgo fue máximo 15 años o más después del tratamiento, y el 95% de los cánceres de mama se desarrollaron 10 años después de la radioterapia. Los cánceres de mama que se desarrollaban después de la radioterapia aplicada por una enfermedad de Hodgkin mostraban una probabilidad significativamente mayor de aparecer a una edad menor, ser bilaterales (22%) y afectar los cuadrantes internos, que los cánceres de mama observados en las pacientes de la población general.

Características histopatológicas del primer cáncer

Las correlaciones con más evidencia sobre las características histopatológicas del tumor y de bilateralidad son las siguientes:

- Estadio de la enfermedad. Storm⁴⁰ y Hankey,²³ encontraron mayor bilateralidad en pacientes con tumores más avanzados.

Fisher demostró mayor bilateralidad en pacientes con un primer cáncer de más de 2 cm de diámetro. En cambio, Robbins y Berg,¹³ encontraron más bilateralidad en pacientes con ganglios axilares negativos, lo que tal vez refleja una mayor supervivencia en este grupo. Veerkooijen¹⁴ encontró que las pacientes en estadio II presentan un mayor riesgo de cáncer sincrónico que en estadio I [RR: 2,2; IC (95%): 1,4-3,5] y aquellas en estadio III tienen el triple de riesgo [RR: 2,9; IC (95%): 1,7-5,1].

- Multicentricidad. Muchos autores asocian la multicentricidad con la bilateralidad y ambas podrían reflejar el mismo fenómeno biológico. La multicentricidad de un tumor es difícil de definir y cuantificar, y su incidencia precisa se desconoce. En la actualidad cada vez más pacientes reciben tratamientos quirúrgicos conservadores, por lo que la asociación de multicentricidad con bilateralidad es menos clara que en la era de la mastectomía, cuando se podía estudiar la mama completa.^{13,28,41}
- Carcinoma lobulillar in situ (CLIS). La incidencia real de desarrollo de carcinoma invasor en cualquiera de las mamas, en el momento del diagnóstico de carcinoma lobulillar in situ, es de aproximadamente el 5%. Haagensen estima la incidencia del cáncer de mama invasor ulterior en cualquiera de las mamas en el 15%. Más de la mitad de estas lesiones invasoras se desarrollan después de más de 15 años del diagnóstico de carcinoma lobulillar in situ.¹⁶ Fisher encuentra que en los CLIS con grado histológico 2-3, es más frecuente encontrar carcinoma invasor ipsilateral. Haagensen¹⁶ y Rosen,⁴³ documentan un riesgo de cáncer invasor en pacientes con CLIS mayor que en la población en general y cercano al 30% a los 20-25 años de seguimiento, la mitad en la mama homolateral y la otra mitad en la contralateral. El riesgo relativo de

Años después del diagnóstico	Mama homolateral (n=20) Porcentaje acumulativo de cáncer	Mama contralateral (n=276) Porcentaje acumulativo de cáncer
5	4%	6%
10	8%	7%
15	12%	8%
20	18%	12%

Tabla V. Incidencia acumulativa de cáncer de mama según el intervalo desde el diagnóstico de un CLIS. Tomado de Haagensen.¹⁶

cáncer en el CLIS en el estudio de Haagensen fue de 7,2 (Tabla V) y en el de Rossen fue de 9.

- Carcinoma lobulillar invasor (CLI).^{44,45} Se asocia más con bilateralidad que el carcinoma ductal, aunque la incidencia informada de bilateralidad en pacientes con CLI está sujeta a un sesgo de determinación, pues la bilateralidad se identificó de diversas maneras: seguimiento clínico, *screening* con biopsia contralateral, biopsia contralateral selectiva, mastectomía profiláctica (MP) contralateral, y muchos autores definieron al CLIS como un resultado "positivo".³⁶ Cody⁴⁶ demostró que la bilateralidad sincrónica no era más frecuente en el CLI que en el carcinoma ductal invasor (5,2% vs. 2,9%), pero en el CLI es mayor el riesgo de cáncer contralateral metacrónico que sincrónico. Asimismo, Basker y Kuhajda informaron que el 65% de las pacientes que inicialmente tenían carcinoma lobulillar invasor, desarrollaron un cáncer ulterior en la mama contralateral. El carcinoma lobulillar in situ no fue un marcador confiable para predecir la presencia de cáncer invasor sincrónico o metacrónico en la mama opuesta, pero la combinación de carcinoma lobulillar invasor y carcinoma lobulillar in situ puede indicar un aumento significativo en la incidencia esperada de cáncer de mama contralateral.⁶
- Hiperplasia atípica. Los cambios proliferativos atípicos en la mama homolateral se asocian con un mayor riesgo de cáncer

contralateral, lo que sugiere (al igual que en la multicentricidad y el CLIS) un efecto de campo de todo el epitelio mamario.^{28,47}

- p53. Kinoshita demostró que las pacientes con anomalías genómicas en la p53 tenían más riesgo de desarrollar carcinoma bilateral.⁴⁸
- HER-2/neu. Safal⁴⁹ describió más riesgo y más mortalidad por cáncer de mama bilateral sincrónico en pacientes con sobreexpresión del HER-2/neu. Por otro lado, Crowe encontró que ninguno de los cánceres sincrónicos sobreexpresó el HER-2/neu (factor de mal pronóstico), mientras que las pacientes con tumores metacrónicos tenían al menos un tumor con sobreexpresión del HER-2/neu y con receptores hormonales negativos.⁵⁰

FACTORES PROTECTORES

Poco se sabe sobre los elementos que pueden disminuir el riesgo de cáncer de mama. Hasta la fecha sólo se reconocieron a la quimioterapia y al tamoxifeno, como protectores del desarrollo del cáncer de mama bilateral.

Quimioterapia

Hay relativamente pocos estudios acerca del impacto de la quimioterapia adyuvante sobre el riesgo de cáncer de mama contralateral. En el estudio prospectivo de cohortes de Bernstein⁵¹ con 4.660 pacientes, el tratamiento con quimioterapia disminuyó en gran medida el riesgo de

un segundo cáncer [RR: 0,56; IC(95%): 0,33 a 0,96].

En un informe sobre 4.748 pacientes del Instituto Curie, se demostró una disminución del riesgo muy similar con quimioterapia en cáncer de mama temprano [RR: 0,54; IC (95%): 0,36-0,81].⁵²

En un metaanálisis del Oxford Overview, se identificó una disminución del 20% de la tasa de cáncer de mama contralateral en mujeres tratadas con quimioterapia adyuvante. Esta reducción se observó tanto en mujeres menores de 50 años como en las mayores, pero su significado fue poco significativo ($p=0,05$) y correspondió a un beneficio anual absoluto de 1 cada 1.000 mujeres por año.⁵³

Contrario a lo descripto previamente, un trabajo de Hartman demuestra un efecto dual de la quimioterapia en los cánceres metacrónicos. Se observó que la incidencia de cáncer metacrónico disminuye con la edad y con el incremento del uso de la quimioterapia adyuvante; pero las mujeres que desarrollan un segundo cáncer de mama dentro de los primeros 5 años, antes de los 50 años, tienen 3,9 veces más riesgo de morir por el cáncer de mama que las pacientes con cáncer unilateral. La quimioterapia adyuvante utilizada en el primer cáncer resulta predictora de una pobre supervivencia, luego del diagnóstico temprano de un cáncer metacrónico.⁵⁴

Tamoxifeno

El metaanálisis del Early Breast Cancer Trialist observó 122 cánceres de mama contralaterales en 9.128 pacientes tratadas con tamoxifeno adyuvante (1,3%) y 184 cánceres en 9.135 pacientes (2%) sin tamoxifeno, lo que representa una reducción de la probabilidad altamente significativa (39%; $p<0,00001$), con una tendencia a una reducción máxima del riesgo (53%) en las pacientes tratadas con tamoxifeno durante más de 2 años.⁵³

En otro metaanálisis del Oxford Overview

se demostró una disminución proporcional del 47% del cáncer de mama contralateral entre mujeres que recibieron tratamiento adyuvante con tamoxifeno durante 5 años. Al igual que con la quimioterapia, este beneficio se observó tanto en mujeres jóvenes como en las mayores ($p<0,00001$) y correspondió a un beneficio anual absoluto de 3 casos cada 1.000 mujeres por año. Estos resultados coinciden con los del estudio P-1 del National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP)⁵⁶ de prevención con tamoxifeno, que demostró una disminución del 49% en la incidencia de un primer cáncer de mama en mujeres con alto riesgo, que recibieron tamoxifeno en forma aleatoria. Este beneficio se observó en todos los grupos etarios, pero se limitó a tumores con receptores positivos para estrógeno, lo que sugiere que el tamoxifeno actúa en el tratamiento de una enfermedad subclínica establecida y no en la prevención de un cáncer nuevo.

El Cancer Research Campaign (CRC) Adjuvant Breast Trial ha demostrado que la reducción significativa del cáncer contralateral observada en las pacientes tratadas con tamoxifeno desapareció después 7,8 años. El ensayo CRC demostró una tendencia persistente hacia el beneficio del tamoxifeno en las mujeres posmenopáusicas, pero en las mujeres premenopáusicas se observaron más cánceres contralaterales entre las pacientes tratadas con tamoxifeno que en los controles.⁵⁷

Por último, Verkooijen describe que las mujeres con tumores con receptores de estrógeno positivos tienen un riesgo menor de desarrollar cáncer bilateral [RR: 0,2; IC (95%): 0,1-0,7],¹⁴ probablemente porque la mayoría de las pacientes con receptores de estrógeno positivos reciben hormonoterapia, la cual, se demostró, reduce el riesgo de mama contralateral.

DIAGNÓSTICO

Para certificar que la bilateralidad es verda-

dera y no metastásica o invasora, se han propuesto varios criterios. El de Crosby exige las siguientes condiciones:

- Ambos tumores deben ser carcinomas comprobados.
- Ambos deben mostrar distinto tipo histológico.
- Ambos deben ser de origen intraductal.
- Preferentemente no debe haber recidiva o metástasis en otros órganos.
- No debe haber evidencias de propagación procontigüidad.

Robbins y Berg,¹³ consideran los siguientes elementos diagnósticos:

- El segundo primario es más frecuente en el cuadrante superior externo, mientras que los metastásicos suelen aparecer en la periferia del parénquima, a menudo en la línea media.
- Los metastásicos suelen ser múltiples y de crecimiento expansivo, en vez de tener la forma estrellada frecuente de los primarios.
- Los primarios suelen estar asociados a carcinoma in situ contiguo.

El segundo cáncer primario verdadero, según lo definen Chaudary y col.,²⁴ puede identificarse en forma absoluta por:

- La presencia de un componente de tumor in situ.

En forma relativa por la presencia de:

- Un patrón histológico diferente.
- Un mayor grado de diferenciación.
- La falta de evidencia de enfermedad local/regional o a distancia del primer cáncer.

En ausencia de otros sitios de enfermedad, el cáncer de mama contralateral debe tratarse siempre como una enfermedad primaria nueva.⁶

Leis⁵⁸ considera que si el carcinoma de una mama es histológicamente distinto del de la otra o si el de una es invasor y el otro no es invasor,

Características	n (%)
Histopatología	
Ambos ductal invasor	10 (71,5%)
Ambos lobulillar invasor	2 (14,2%)
Mixtos ductal/lobulillar	1 (7,1%)
CDIS	1 (7,1%)
Grado histológico	
I (bien diferenciado)	3 (21,4%)
II (moderadamente diferenciado)	2 (14,2%)
III (pobremente diferenciado)	9 (64,4%)
Receptores de estrógeno	
Positivos	8 (88,8%)
Negativos	1 (11,2%)
Receptores de progesterona	
Positivos	3 (60,0%)
Negativos	2 (40,0%)

Tabla VI. Hallazgos histológicos en el cáncer bilateral. Tomado de Khairy.⁴

se trata sin duda de verdaderos bilaterales. Además, utiliza los siguientes criterios:

- Diferenciación nuclear: si ésta es muy disímil, se trata de dos primitivos.
- Carcinomas in situ contiguos.
- Ubicación.
- Evidencia clínica: cuando no hay otras metástasis o el tumor bilateral aparece luego de más de 5 años, se trata de verdaderos bilaterales.

Hutter afirma que la imagen mamográfica del segundo primario es "expansiva", solitaria dentro de la mama y de forma estrellada. En cambio, la imagen del metastásico puede ser múltiple y suele encontrarse fuera del parénquima: en el tejido adiposo intraglandular, en el subcutáneo y en los ganglios.

HISTOPATOLOGÍA

El subtipo histológico más frecuente es el carcinoma ductal infiltrante. Sin embargo, la incidencia de carcinoma lobulillar infiltrante y el hallazgo de CLIS es más alta que en las mujeres que sólo desarrollan cáncer unilateral.⁵

	BRCA 1 (n=211)	BRCA 2 (n=75)
Edad del primer cáncer (años)	38,6	43,6
Edad del segundo cáncer (años)	43,7	48,6
Intervalo de tiempo (años)	5,1	5,2
Estatus menopáusico (%)		
Primero y segundo, premenopausia	54,9	31,8
Primero, premenopausia y segundo, posmenopausia	26,6	22,7
Primero y segundo, posmenopausia	18,5	45,5

Tabla VII. Características de las 286 mujeres con cáncer de mama bilateral y mutaciones del BRCA 1 y BRCA 2. Tomado de Weitze.³⁵

	Primer cáncer de mama	Segundo cáncer de mama
Edad al diagnóstico (años)	39,9	45,0
Grado histológico		
1	8,6	10,7
2	23,1	27,9
3	68,3	61,4
Estatus receptores hormonales (%)		
Negativos	66,3	64,7
Positivos	33,7	35,3
Tipo histológico (%)		
Ductal	83,2	87,7
Medular	10,4	5,9
Lobular	3,0	2,8
Otro	3,4	3,6

Tabla VIII. Diferencias clínicas e histopatológicas entre el primer y segundo cáncer de mama en mujeres con mutaciones BRCA 1 y BRCA 2. Tomado de Weitze.³⁵

En la serie de Khairy el tipo histológico más frecuente reportado es el carcinoma ductal invasor (71,5%), seguido del carcinoma lobulillar invasor (14,2%). En la Tabla VI se muestran otras características histológicas de los tumores bilaterales estudiados por Khair.⁴

Intra⁵⁹ encuentra que los tumores sincrónicos bilaterales tienden a presentar un grado histológico bajo y receptores positivos para estrógeno y progesterona.

Un estudio del National Surgical and Adjuvant Breast and Bowel Project Trials reveló que el grado de receptores positivos para estrógeno del primer cáncer se asociaba más al grado del segundo cáncer mamario, si la paciente no había recibido tamoxifeno [RR: 14,8; IC (95%): 3,8-

74,3] y disminuía esta asociación si la paciente lo había tomado [RR: 3,4%; IC (95%): 0,53-39,2].⁶⁰

Weitzel³⁵ analizó las características histológicas de los cánceres de mama bilaterales de 286 mujeres con mutaciones del BRCA 1 y BRCA 2, para evaluar las diferencias entre estas dos mutaciones (Tabla VII).

Weitzel encontró que las mujeres con mutación del BRCA 1 no presentan receptores para estrógeno a edades tempranas, pero el grado de condición positiva se incrementa con la edad (15% de receptores positivos antes de los 44 años y 66% luego de los 55 años). En las pacientes con receptores negativos, la posibilidad de que el cáncer contralateral sea negativo es

	Primer tumor Grado 1	Primer tumor Grado 2	Primer tumor Grado 3	Total
BRCA 1				
Segundo tumor grado 1	8	2	5	15
Segundo tumor grado 2	2	2	17	21
Segundo tumor grado 3	2	15	75	92
Total	12	19	97	128
BRCA 2				
Segundo tumor grado 1	3	4	0	7
Segundo tumor grado 2	0	14	13	27
Segundo tumor grado 3	1	7	7	15
Total	4	25	20	49

Tabla IX. Asociación entre el grado histológico del primero y segundo tumor en mujeres con mutaciones BRCA 1 y BRCA 2. Tomado de Weitze.³⁵

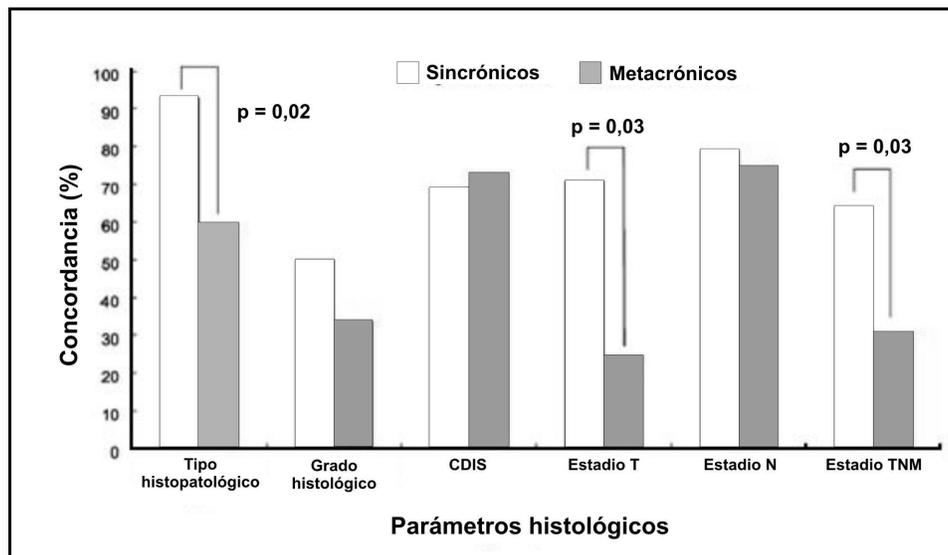


Figura 3. Tasas de concordancia de los parámetros histológicos entre las neoplasias de mama sincrónicas y metacrónicas. Tomado de Jung.¹⁷

del 88%, mientras que en los tumores con receptores positivos la posibilidad de que el contralateral sea negativo es del 54%.

En cambio, en las mujeres con mutaciones del BRCA 2 con receptores positivos, la posibilidad de que el cáncer contralateral sea positivo es del 83%, mientras que en los tumores con receptores negativos, la posibilidad de que el contralateral sea positivo es del 33%.

En esta serie de casos el uso de tamoxifeno

no se asoció con el grado de receptores hormonales en el cáncer contralateral, a diferencia de lo hallado en el estudio del National Surgical and Adjuvant Breast and Bowel Project Trials.

Weitzel, además, analizó las diferencias entre el primero y el segundo cáncer en este grupo de mujeres con mutaciones de BRCA; y se muestran en la Tabla VIII.

Los tumores subtipo medular resultaron más frecuentes que en la población general, pero no

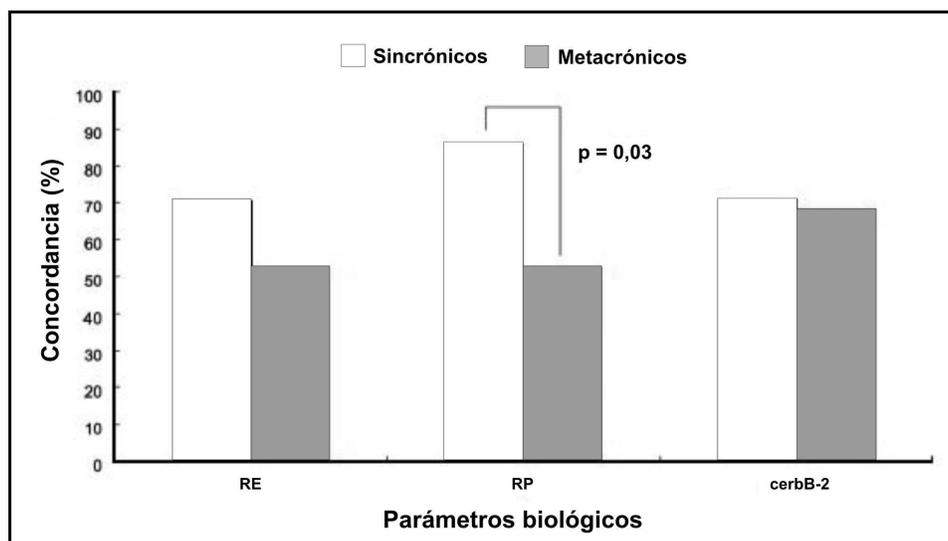


Figura 4. Tasa de concordancia de los parámetros biológicos de las neoplasias de mama sincrónicas y metacrónicas. Tomado de Jung.¹⁷

hubo concordancia con el cáncer contralateral. Además, la mayoría de los tumores de mama BRCA 1 son de tipo basal, tienden a ser negativos para receptores de estrógeno y presentan grado histológico 3, como se ve en la Tabla IX.

En cuanto a la concordancia de los tumores entre sí, Jung¹⁷ observó que ésta era más frecuente en los bilaterales sincrónicos que en los metacrónicos. El mismo tipo histológico se encontró en el 93% de los sincrónicos, mientras que sólo en el 59% de los metacrónicos; y el CDIS se encontró en el 20% de los sincrónicos y en el 16% de los metacrónicos. El grado histológico también coincidió en forma más frecuente entre los sincrónicos (50% vs. 33%). Otro parámetro analizado es el T, el N y el TNM, donde la concordancia en el cáncer sincrónico se presentó en el 71% para el T, 79% para el N, y 64% para el TNM; en el metacrónico la concordancia fue 24% para el T, 74% para el N, y 32% para el TNM (Figura 3).

En los cánceres sincrónicos la tasa de concordancia para los receptores de estrógeno fue del 71%, para los de progesterona fue del 86%, y el HER-2 fue concordante en el 71% (29%

ambos tumores positivos y 43% ambos negativos). En cambio para los cánceres metacrónicos la tasa de concordancia para los receptores de estrógeno y de progesterona fue del 52%, y en el HER-2 la concordancia fue del 63% (15% ambos tumores positivos y 48% ambos tumores negativos) (Figura 4).

CONDUCTA

El riesgo del cáncer de mama contralateral depende de la duración del seguimiento y del método de detección. La identificación aumenta con el control mamográfico, la biopsia contralateral, y es máxima con la mastectomía contralateral profiláctica.

Urban⁶² fue uno de los precursores de la biopsia contralateral, ya que en su momento los métodos de diagnóstico por imágenes no eran tantos, ni tenían la sensibilidad de hoy en día; y lo que se quería evitar era un segundo tumor o, al menos, detectarlo lo más precozmente posible. De esta forma, todas las pacientes con diagnóstico precoz eran pasibles de cirugía.

Uriburu demuestra que hay una gran pro-

Estadio	Cantidad	Porcentaje (%)
I	21	60,0
II	12	34,3
III	2	5,7

Tabla X. Estadio del cáncer en la mama contralateral. Tomado de Uriburu.¹

porción de pacientes en las que se descubre este cáncer en período temprano; las pacientes factibles de cirugía fueron el 94,3% (Tabla X).

Entonces, según las escuelas y tendencias, se recomienda el control clínico y mamográfico (conducta expectante), la biopsia contralateral de rutina, la mastectomía profiláctica o evaluar los riesgos y deseos de la paciente y combinar estas posibilidades (conducta ecléctica).

Conducta expectante

Hay autores que prefieren realizar a todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama un seguimiento estricto con examen clínico cada 4 a 6 meses y mamografía para descubrir el segundo cáncer en estadio temprano. Con la combinación del examen físico y la mamografía, entre el 4% y el 15% de las pacientes que sobreviven al cáncer de mama, desarrollan cáncer de mama primario contralateral, un riesgo de 2 a 6 veces mayor que el de la población general.⁶

Además, ahora no sólo se cuenta con la mamografía y el examen físico, sino que también se puede realizar mamografía digital, ecografía, resonancia magnética nuclear, etc., que aumentan la posibilidad de detección precoz del cáncer de mama contralateral.

Mamografía

El aumento del uso de la mamografía en las últimas décadas fue muy importante en el diagnóstico de un segundo cáncer de mama. Senofsky⁶³ examinó el estadio del cáncer de mama contralateral antes (1969-1975) y después

(1977-1985) de la instauración del control mamográfico. La proporción de enfermedad in situ contralateral aumentó de 5% a 33% y la proporción de enfermedad en estadios III a IV disminuyó de 35% a 4%.

Más recientemente, Mellink comparó dos poblaciones de pacientes con cáncer de mama en los Países Bajos, una con seguimiento mamográfico de la otra mama y otra población sin él. En los casos de seguimiento mamográfico, el 35% de los segundos cánceres fueron menores que 1 cm o in situ (contra un 7% en el grupo con seguimiento clínico solo) y el 7% presentó ganglios negativos (contra un 57%). Estos datos, como era esperable, son paralelos al impacto que tuvo la mamografía en los últimos años en el estadio de un primer cáncer de mama en el momento del diagnóstico.⁶⁵

En el grupo de pacientes estudiadas por Khairy,⁴ el primer cáncer fue detectado por mamografía en el 28,5% de las pacientes, mientras que el contralateral se detectó en el 71,5% de los casos por este método.

Los argumentos a favor de esta conducta son los siguientes:^{6,7}

- El riesgo del cáncer presente es mucho mayor que el riesgo posible de cáncer contralateral.
- El riesgo de cáncer contralateral del 0,7% por año es pequeño y el de muerte por cáncer contralateral, tal vez del 0,2% por año, aún menor, en especial en pacientes mayores.
- Se puede aumentar la sensibilidad del *screening* mamográfico si se agregan otros estudios, como ecografía y resonancia magnética, lo que permite un diagnóstico temprano, un tratamiento menos radical y una mayor probabilidad de curación del cáncer contralateral.
- El riesgo de un segundo cáncer de mama disminuye más aún, con el uso de la quimioterapia y el tamoxifeno.

	Tasa de detección (%)		
	Contralateral	Sincrónico (n=8)	Metacrónico (n=10)
Mamografía	50	75	30
Ecografía	67	88	50
Mamografía y ecografía	78	100	60
RMN	100	100	100

Tabla XI. Tasa de detección de la resonancia magnética.
Tomado de Ozaki.⁶⁸

Ecografía

Para evaluar la sensibilidad de la ecografía en detectar un segundo cáncer de mama, se realizó un estudio retrospectivo que comparó el estadio del tumor en 51 pacientes con cáncer de mama metacrónico. A un grupo de pacientes no se les había realizado *screening* con ultrasonido (grupo control) y al otro sí. El grupo con *screening* era el que dentro de los 12 meses previos a la biopsia, se les había realizado una ecografía y una mamografía. La sensibilidad de la ecografía para detectar un cáncer metacrónico fue del 94% y la de la mamografía del 80%. El estadio del tumor en el grupo con *screening* fue del 81% en estadio 0 y I, y en el grupo control fue del 71% en estadio II y III. La ecografía sola detecta el 14% de los cánceres metacrónicos, por lo que sería útil agregarla al control anual con mamografía.^{66,67}

Resonancia magnética

La resonancia magnética nuclear (RMN) de la mama cobró auge al demostrarse su sensibilidad para el diagnóstico de carcinomas, pero no se había evaluado la capacidad para detectar cánceres bilaterales. Ozaki⁶⁸ reunió 18 pacientes con cáncer de mama bilateral (8 sincrónicos y 10 metacrónicos). Se comparó la tasa de detección de la mamografía y/o la ecografía con la RMN, siendo los resultados los observados en la Tabla XI.

Escintimamografía

La escintimamografía ^{99m}Tc-tetrofosmin (SM) con una cámara gamma de alta resolución (DBC), es un método de diagnóstico utilizado para detectar lesiones en la mama, con una sensibilidad superior a la mamografía convencional. Su utilidad estaría destinada para pacientes con mamas densas, con mamografías con imágenes dudosas, y para lograr disminuir el número de biopsias innecesarias.⁶⁹

La Figura 5B pertenece a una escintimamografía de una mujer de 40 años con un carcinoma ductal infiltrante (dos focos) de 15 mm en la mama izquierda, asociado a un extenso CDIS y un CDIS multicéntrico en la mama derecha. La mamografía de esta paciente sólo mostraba el área de carcinoma.

Spanu⁶⁹ realizó un trabajo donde comparó este método de diagnóstico con la mamografía convencional, con el objetivo de determinar la utilidad de la escintimamografía para detectar carcinomas bilaterales sincrónicos. La muestra poblacional es muy pequeña, sólo 4 pacientes con cáncer de mama sincrónico. La sensibilidad de la escintimamografía con DBC fue del 100% y la de la mamografía del 75%. En estas 4 pacientes los tipos histológicos fueron :

- CDIS en ambas mamas en una paciente.
- Carcinoma invasor en ambas mamas en una paciente.
- CDIS en una mama e invasor CDIS extenso en la otra mama en dos pacientes.

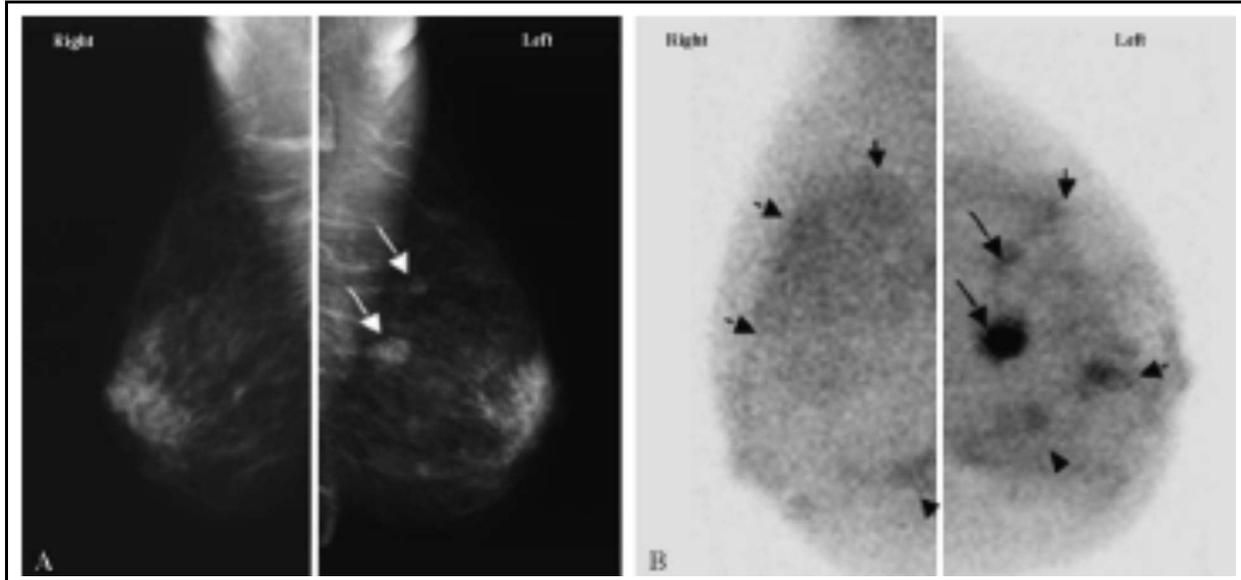


Figura 5. Mamografía (A) y escintimamografía 99mTc-tetrofosmin (SM) con DBC (B) de un carcinoma infiltrante (flechas largas) y un CDIS (flechas cortas). Tomado de Spanu.⁵⁸

Además, la escintimamografía tiene una alta especificidad, mayor a la de la mamografía (88,2% vs. 52,9%). La especificidad de la RMN no es mayor que la de la escintimamografía, según se demuestra en el trabajo de Brem (25% vs. 72%).⁷⁰

Biopsia contralateral

Con el fin de descubrir un cáncer de mama oculto asintomático, con clínica y mamografía normales, se ha ideado la biopsia en la mama contralateral en forma sistemática o selectiva.

Urban⁶² describe haber realizado durante 11 años biopsia contralateral en el 80% de las pacientes y encontrar cáncer infiltrante en el 12,5% de éstas y 19% si el cáncer es in situ. En el caso de haber hallado cáncer infiltrante, sólo el 8,5% de ellos presentaba ganglios axilares positivos.

Esta conducta puede hacerse en forma selectiva cuando existen factores de riesgo para cáncer bilateral; es decir, cuando se presenta alguno de los elementos mencionados más arriba

como factores de riesgo, o realizarlo en forma sistemática a todas las pacientes.

Nunca se realizó un estudio aleatorio sobre biopsia contralateral de mama (y probablemente nunca se haga) y las series existentes de biopsia contralateral presentan un sesgo de preselección sobre la base de la sospecha clínica, una mamografía anormal o el tipo del primer cáncer (con mayor atención en el CLIS y el CLI).

Analizando diez trabajos realizados desde 1975 hasta 1997, se encontró cáncer invasor no sospechado en el 2,2% y cáncer in situ en el 5,2% de las pacientes a las que se les realizó la biopsia. La definición del CLIS como un "cáncer in situ" aumenta la tasa de biopsias positivas; en series más recientes que separan el CLI y el CDIS, de 69 biopsias con resultado positivo "in situ", el 73% fueron CLIS.^{6,46,71}

De los estudios que involucran información de seguimiento, en ninguno se demostró en forma convincente que la biopsia contralateral disminuya la tasa de enfermedad contralateral metacrónica. Sin embargo, en el 3% de los casos la biopsia contralateral de rutina permitirá identi-

	Biopsia +, incluido CLIS (%)	Biopsia +, excluido CLIS (%)
Edad		
<50 años	4,5	1,0
>50 años	7,1 (p=0,13)	4,0 (p=0,0016)
Tamaño del tumor		
T1 (0-2,0 cm)	5,0	2,4
T2 (2,1-5,0 cm)	7,9	3,6
T3 (>5 cm)	6,8 (p=0,24)	2,3 (p=0,56)
Situación de los ganglios axilares		
Negativos	5,5	2,7
1-3 ganglios positivos	6,1	2,8
>3 ganglios positivos	9,3 (p=0,24)	4,3 (p=0,61)
Antecedentes familiares		
Negativos	5,3	2,2
Positivos	9,7 (p=0,03)	6,3 (p=0,004)
Patología del primer cáncer		
Ductal invasor	5,9	2,9
Lobulillar invasor	13,8 (p=0,018)	5,2 (p=0,32)
Cáncer invasor <i>versus</i> cáncer in situ		
Cáncer invasor	6,4	3,0
Cáncer in situ	3,8 (p=0,31)	2,5 (p=0,76)

Tabla XII. Biopsia de mama contralateral de rutina: predicción de resultados de 871 pacientes. Tomado de Cody.⁴⁸

ficar afecciones (cáncer invasor o CDIS) que requieren tratamiento y, sobre la base de esta información, muchas pacientes eligen este procedimiento.⁶

La biopsia contralateral selectiva basada en el riesgo conocido de bilateralidad (edad, antecedentes familiares, estadio del tumor, tipo lobulillar del tumor, etc.) no aumenta el número de casos diagnosticados mediante este procedimiento. Cody⁴⁶ demostró que la bilateralidad sincrónica (demostrada por biopsia contralateral de rutina) no se asoció en grado significativo con menor edad, el tamaño del tumor, el estadio de los ganglios linfáticos o la histología lobulillar, pero sí con antecedentes de cáncer de mama en un familiar de primer grado (Tabla XII). El mayor riesgo de enfermedad contralateral que se asocia con los factores precedentes, es el cáncer metacrónico y no el sincrónico.

Wanebo¹¹ realizó 62 biopsias electivas de la mama contralateral en espejo o del cuadrante superior externo. En 13 pacientes se halló carci-

noma: en 2 casos había sospecha clínica y en 11 casos el carcinoma era oculto (4 de éstos tenían sospecha mamográfica).⁷ De las 13 pacientes, 3 casos eran in situ y 10 casos eran invasores.

La biopsia contralateral también fue evaluada por otros autores que encontraron resultados dispares desde el 2,0% al 12,7% de hallazgos positivos. Estas variaciones pueden deberse a si se consideró como positiva una biopsia con carcinoma in situ, si la mamografía y la clínica eran normales o sospechosas.¹⁰

Salvo en las pacientes con antecedentes familiares firmes o en aquellas con riesgos inusuales, como los planteados por la radioterapia previa para una enfermedad de Hodgkin, la biopsia selectiva de la mama contralateral normal ofrecía pocos beneficios en comparación con el procedimiento habitual.

Urban describe que la biopsia contralateral se realiza mejor a través de una incisión circunareolar, con extirpación de una muestra de te-

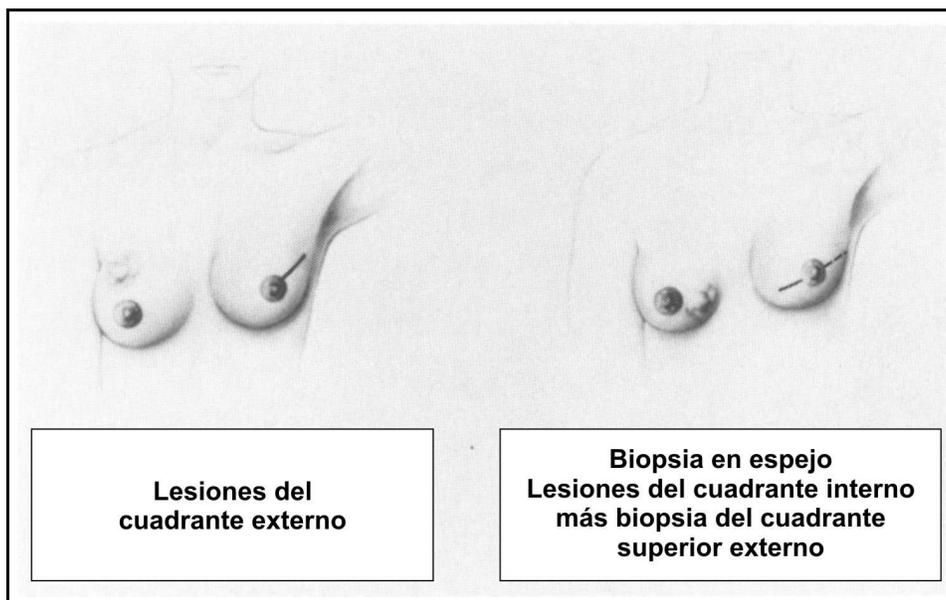


Figura 6. Para lesiones en el cuadrante superior externo, se realiza una biopsia en la mama contralateral (en espejo y en el cuadrante superior externo).
Tomado de Wanebo.¹¹

jido mamario del cuadrante superior externo, para asegurar los mejores resultados estéticos y una biopsia "en espejo" del sitio del cáncer primario. Los sitios de distribución del cáncer contralateral tienen la misma frecuencia que cualquier cáncer, son mayores en el cuadrante superior externo (Figura 6).⁴⁶

De todas formas, la biopsia de la mama contralateral de rutina aún es un tema controvertido; los argumentos a su favor son los siguientes:^{72,73}

- Es un procedimiento de bajo costo y poca morbilidad, si se realiza en el momento de la cirugía del primer cáncer.
- La detección de cáncer en una biopsia contralateral de rutina (cerca del 3%) es por lo menos diez veces mayor que en una mamografía (cerca del 0,2%).
- El resultado negativo permite tranquilizar a la paciente.
- Una proporción de pacientes con biopsias positivas se puede beneficiar con el diagnóstico temprano de cáncer contralateral.

En contra de su realización podemos mencionar que inclusive con la clínica y los métodos de diagnóstico complementario actuales, se puede detectar un cáncer de mama bilateral en forma precoz y que la mayoría de los carcinomas diagnosticados con la biopsia son in situ y casi los tres cuartos son carcinomas lobulillares in situ.

Mastectomía profiláctica

La mastectomía profiláctica (MP) es un procedimiento controvertido y es la opción menos utilizada para prevenir el cáncer de mama contralateral o para diagnosticarlo en forma precoz, subclínica. Su realización está descrita en el momento del tratamiento quirúrgico de la primera mama afectada o poco tiempo después, aunque todavía no hay consenso sobre su utilidad.

Hay casos de cancerofobia centrada en la mama restante, en los que la misma paciente solicita la mastectomía profiláctica.

Los argumentos a favor de este procedimiento son:^{6,74,75}

- La mastectomía profiláctica protege contra el cáncer de mama en mujeres de alto riesgo, sobre la base de sus antecedentes familiares y las mutaciones BRCA 1 y BRCA 2. La MP contralateral profiláctica evita un segundo cáncer de mama y toda la morbilidad relacionada con el tratamiento.
- La MP alivia la ansiedad de la paciente con respecto a los estudios de seguimiento, mamografía y los efectos secundarios del tratamiento de un segundo cáncer.
- En pacientes con mastectomía con reconstrucción, la mastectomía contralateral profiláctica (con reconstrucción) permite obtener un resultado más simétrico.

A estas opiniones se opone la mayor morbilidad de las mastectomías profilácticas y el poco beneficio relativo. En siete series, desde 1971 a 1998, se informaron los resultados de la MP contralateral y en ninguna se pudo establecer un beneficio preventivo o en la supervivencia. En todas las pacientes el porcentaje de cáncer invasor fue de alrededor del 5% de los casos, un valor levemente mayor al obtenido mediante la biopsia contralateral. En el 8% a 51% de las pacientes se encontró cáncer in situ, y el 35% a 70% de éstos fueron CLIS.^{45,76,77}

Al momento del diagnóstico del segundo cáncer primitivo, ya Uriburu demuestra que hay una gran proporción de pacientes en las que se descubre este cáncer en período temprano; las pacientes factibles de cirugía fueron el 94,3%. Este elevado número de pacientes en estadio precoz se convierte, entonces, en un fuerte argumento en contra de la mastectomía contralateral profiláctica.¹

El riesgo de muerte por el primer cáncer es mucho mayor que el de un segundo cáncer. Más del 95% de las muertes por cáncer de mama en los estudios de 20 años de Rosen,^{88,89} se relacionaron con el primer episodio y más pa-

cientes fallecieron a causa de un segundo tumor maligno no mamario que por un segundo cáncer de mama. Por último, la MP es una cirugía mayor que tiene secuelas psicológicas adversas importantes en una pequeña fracción de pacientes.⁷⁸

Es un tratamiento adecuado en un subgrupo definido y reducido con cáncer de mama, en especial con un antecedente familiar de muy alto riesgo, con mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 o con una ansiedad realmente discapacitante acerca de la mama opuesta. Ante el estrés de un nuevo cáncer de mama, muchas pacientes optan sin dudarlo por una MP contralateral, pensando erróneamente que la otra mama tiene el mismo riesgo que el primer cáncer.

En el Hospital Tenon de París se le realizó mastectomía bilateral al 38,7% de las pacientes y ésta se acompañó de la biopsia del ganglio centinela en el 33,9%.⁸⁰ Es mejor realizar la MP como mastectomía total a través de una incisión adecuada, extirpando todo el tejido mamario.⁸¹ La mastectomía con conservación de la piel (con reconstrucción)⁸² tiene una ventaja estética sobre la mastectomía total convencional y permite eliminar todo el tejido mamario, incluido el complejo areola-pezones. En el mismo acto operatorio se puede colocar un expansor o una prótesis subpectoral.⁷

La decisión de realizar una mastectomía profiláctica nunca es urgente y es mejor adoptarla:

- Después de que la paciente se haya recuperado totalmente del primer cáncer.
- Con el beneficio de varias opiniones diferentes.
- Después de una consideración muy seria por parte de la paciente.

Resulta paradójico tratar un carcinoma lobulillar in situ (el "cáncer" más frecuentemente encontrado en las piezas de mastectomía), una lesión precursora, con una mastectomía, cuando la conservación de la mama es una rutina en pacientes seleccionadas con cáncer invasor.

Conducta ecléctica

Es tomar la conducta acorde a cada paciente, pensar la situación, los antecedentes, deseos y miedos de cada mujer. Pero, al tomar cualquier decisión acerca de la mama contralateral normal se debe tener presente:^{1,6,7}

- El pronóstico del primer cáncer (que por lo general es de mucho mayor riesgo que en la otra mama).
- Los factores que predisponen a la bilateralidad (de los cuales la edad es el más documentado y el menos tenido en cuenta).
- La disminución del riesgo contralateral con el tratamiento adyuvante (quimioterapia, tamoxifeno o ambos).
- La ansiedad de la paciente acerca de la otra mama.
- La dificultad del examen físico y mamográfico.
- Los factores estéticos relacionados con la simetría de las mamas luego de la reconstrucción.

Entonces, podemos decir que:^{6,7}

- La observación de la mama contralateral mediante el examen físico cada 4 a 6 meses y mamografía anual, es adecuada en la mayoría de las pacientes con cáncer de mama, en especial en las de mayor edad (con menos años de riesgo), en mujeres con enfermedad avanzada (estadio II y III) en casos de mama blandas y radiolúcidas, en pacientes que no están demasiado preocupadas por la reconstrucción o la simetría mamaria.
- La biopsia contralateral es razonable en pacientes más jóvenes con cáncer de mama, en especial las que presentan enfermedad en estadios tempranos (estadio 0 y I), fuertes factores de riesgo (como antecedentes familiares o radioterapia previa por enfermedad de Hodgkin), dificultad para el examen físico y radiológico de la mama o an-

siedad acerca de la mama opuesta; además, se debe tomar en cuenta en pacientes que necesitan mastopexia contralateral para lograr simetría luego de la reconstrucción. Es, en este grupo, donde tiene mayor impacto el número relativamente bajo de casos que se descubren en una biopsia contralateral. Con los diagnósticos progresivamente más tempranos del cáncer de mama, el riesgo planteado por el cáncer contralateral es mayor que nunca y es, en esta circunstancia, donde la biopsia de *screening* contralateral merece una consideración mayor.

- La MP contralateral es un tratamiento razonable sólo en una pequeña proporción de pacientes, en especial las que presentan un cáncer primario altamente curable, antecedentes familiares de alto riesgo, mutaciones BRCA 1 y BRCA 2 comprobadas, gran ansiedad acerca de la mama opuesta o preocupación por la simetría luego de la reconstrucción mamaria. A pesar de la gran morbilidad y el poco beneficio marginal, la MP contralateral aún tiene un papel definido, aunque limitado, en el manejo de la mama opuesta.

TRATAMIENTO

No hay ningún tipo de tratamiento quirúrgico establecido para las pacientes con cáncer bilateral. Por lo tanto, pueden realizarse los mismos que para el cáncer de mama primitivo.

Tradicionalmente se pensaba que el cáncer bilateral era más agresivo, por lo que era más frecuente la realización de mastectomía bilateral como tratamiento. Sin embargo, varios estudios demostraron que el pronóstico no varía mucho del cáncer unilateral. Gollamundi⁸³ realizó una revisión retrospectiva y encontró que las pacientes con cáncer bilateral a las que se les realizaba una cirugía conservadora, no presentaban un peor pronóstico y tenían un buen resultado cos-

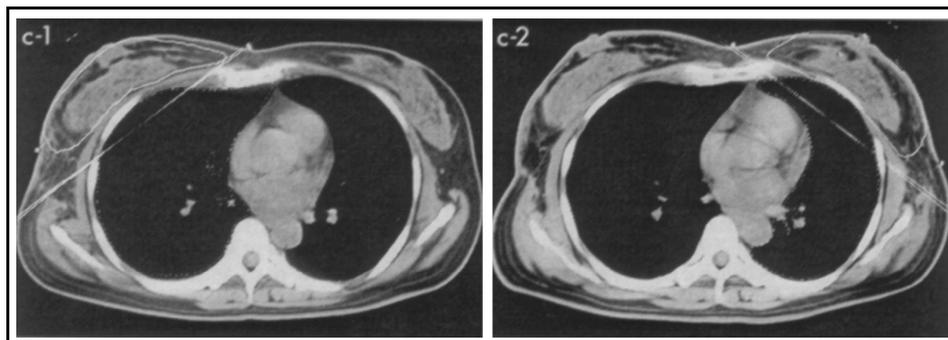


Figura 7. Paciente con cáncer metacrónico.
c-1 muestra el primer campo irradiado y c-2 el segundo campo.
Tomado de Yamauchi.⁸⁶

mético. Gilroy agrega que el tratamiento conservador seguido de radioterapia no compromete el futuro tratamiento con cirugía conservadora.

Veerkooyen¹⁴ y Jobsen,³ encuentran que las pacientes con cáncer bilateral son tratadas más frecuentemente con mastectomía (71% vs. 41%; $p < 0,001$) que con cirugía conservadora, que reciben con más frecuencia quimioterapia (36% vs. 28%; $p = 0,035$) y hormonoterapia (47% vs. 36%; $p = 0,001$).

La cirugía oncoplástica, que combina la cirugía estética con la conservadora, es una nueva arma que permite realizar amplias escisiones y evita las deformidades de la mama con la reconstrucción inmediata de la mama afectada, con una cirugía reductora o una pexia de la mama contralateral.⁸⁵

En caso de que se realice cirugía conservadora, debe indicarse la radioterapia en ambas mamas. La dosis es de 50 Gy para toda la mama, repartidos en 2 Gy cinco veces a la semana con la técnica tangencial. Esto es seguido de un *boost* en el lecho tumoral de 14 Gy repartidos en cinco dosis semanales de 2 Gy.³

Yamauchi considera que el tratamiento conservador es posible, ya que la radioterapia en ambas mamas puede ser realizada. Para comprobar esto realizó un estudio con 17 pacientes que recibieron tratamiento conservador bilateral seguido de radioterapia.⁸⁶ De las 17 pacientes, 7 casos tuvieron cáncer sincrónico y 10 casos

metacrónico (diagnosticados entre 4 y 70 meses, luego del tratamiento conservador del primer cáncer). El 65% eran estadio I y el 91% presentaba ganglios axilares negativos. Se administró una dosis de 50 Gy para toda la mama, repartidos en 2 Gy cinco veces a la semana con campos tangenciales opuestos y paralelos. Las 7 pacientes con cáncer simultáneo fueron tratadas con la técnica de la línea media con campos tangenciales bilaterales, usando la simulación con tomografía. En los casos de cáncer metacrónico se contaba con imágenes del primer tumor, para evitar la superposición de los campos a irradiar, en el momento de determinar los campos tangenciales para irradiar la segunda mama (Figura 7).

Los efectos adversos de la radioterapia fueron: una paciente presentó edema del miembro superior con 4 cm de diferencia en la circunferencia con respecto al otro brazo; y una paciente desarrolló fibrosis en el lugar donde no se pudo evitar la superposición de los campos a irradiar, pero sin producir alteraciones cosméticas.

PRONÓSTICO

Las opiniones están igualmente divididas con relación al pronóstico de las pacientes con cáncer de mama bilateral; y mientras algunos avalan la ausencia de diferencias en la supervivencia entre la enfermedad bilateral y unilateral,

	5 años	10 años
Cáncer bilateral	4,5%	9,1%
Cáncer unilateral	3,3%	7,6%

Tabla XIII. Tasa de recurrencia a 5 y 10 años para el cáncer de mama bilateral y unilateral. Tomado de Jobsen.³

	5 años	10 años
Cáncer bilateral	26,9%	50,7%
Cáncer unilateral	13,4%	21,1%

Tabla XIV. Tasa de metástasis a 5 y 10 años para el cáncer de mama bilateral y unilateral. Tomado de Jobsen.³

Estadio	Porcentaje (%)
I	82
II (ganglios + de un lado)	73
II (ganglios + de ambos lados)	40

Tabla XV. Supervivencia a 5 años del carcinoma simultáneo. Tomado de Uriburu.¹

Estadio	Porcentaje (%)
I	89
II	84

Tabla XVI. Supervivencia a 5 años del carcinoma sucesivo. Tomado de Uriburu.¹

otros reportan tasas de supervivencia más cortas para pacientes con enfermedad bilateral.⁴⁷

El pronóstico en el cáncer de mama bilateral refleja el estadio de una lesión más avanzada (sobre todo cuando una de las lesiones es in situ) y es peor en el caso de dos cánceres invasores del mismo estadio que en el cáncer unilateral.⁸⁷

Luego de 1.769 cirugías conservadoras, la tasa de recurrencia local fue del 6,8% para pacientes con cáncer de mama bilateral y 4,3% para el cáncer unilateral. La tasa de recurrencia local a 5 y a 10 años fue como se observa en la Tabla XIII.

Un segundo cáncer de mama contribuye muy poco a la mortalidad general por cáncer, como lo demuestran los estudios de 20 años de seguimiento de Rosen. Entre las pacientes que fallecieron por cáncer de mama, el 2,6% con tumores T1 N0-N1 y el 4,6% con tumores T2 N0, fallecieron por enfermedad contralateral. O sea, que luego de 20 años el riesgo del primer cáncer excedió al de un segundo cáncer primario en la otra mama.^{88,89}

La tasa de recidiva a 10 años en cáncer bilateral en estadio I fue del 29%, contra un 16% en la enfermedad unilateral en estadio I. Las pacientes con enfermedad in situ bilateral tuvieron la mejor supervivencia, seguidas por las mujeres con cáncer invasor y otro in situ (cuyo pronóstico fue idéntico al observado en las pacientes con enfermedad unilateral); seguidas a su vez por las pacientes con cánceres invasores bilaterales. Esta heterogeneidad en el pronóstico en el grupo de cáncer bilateral no fue similar en todos los estudios, y podría explicar los resultados contradictorios informados por otros autores.⁶

En los cánceres simultáneos se observó una sobrevida a 5 años del 57% y en los cánceres sucesivos una sobrevida a 5 años del 80% después de operado el primero, y del 47% luego de operado el segundo.

Jobsen demostró que las pacientes con cáncer bilateral tienen una tasa de metástasis más elevada que aquellas con cáncer unilateral (Tabla XIV) (30,8% vs. 15,1%; $p=0,028$). La naturaleza agresiva de estas lesiones también quedó demostrada por el doble riesgo de recurrencia del cáncer bilateral frente al unilateral (29% vs. 16%).

Se encontró una relación inversa entre la presencia de metástasis y la tasa de sobrevida por un lado y cáncer de mama bilateral, edad temprana, tipo histológico, gran tamaño tumoral, CIS, márgenes insuficientes en la tumorectomía, ganglios axilares positivos, receptores para estrógeno y/o progesterona negativos, terapia adyuvante sistémica y radioterapia por el otro.³

	5 años	10 años
Unilateral	78% [IC(95%): 77-79%]	66% [IC(95%): 65-67%]
Bilateral simultáneo	77% [IC(95%): 69-85%]	51% [IC(95%): 39-63%]
Bilateral sucesivo	80% [IC(95%): 74-86%]	66% [IC(95%): 58-74%]

Tabla XVII. Sobrevida a 5 y 10 años del cáncer mamario unilateral, bilateral simultáneo y sucesivo. Tomado de Uriburu.¹

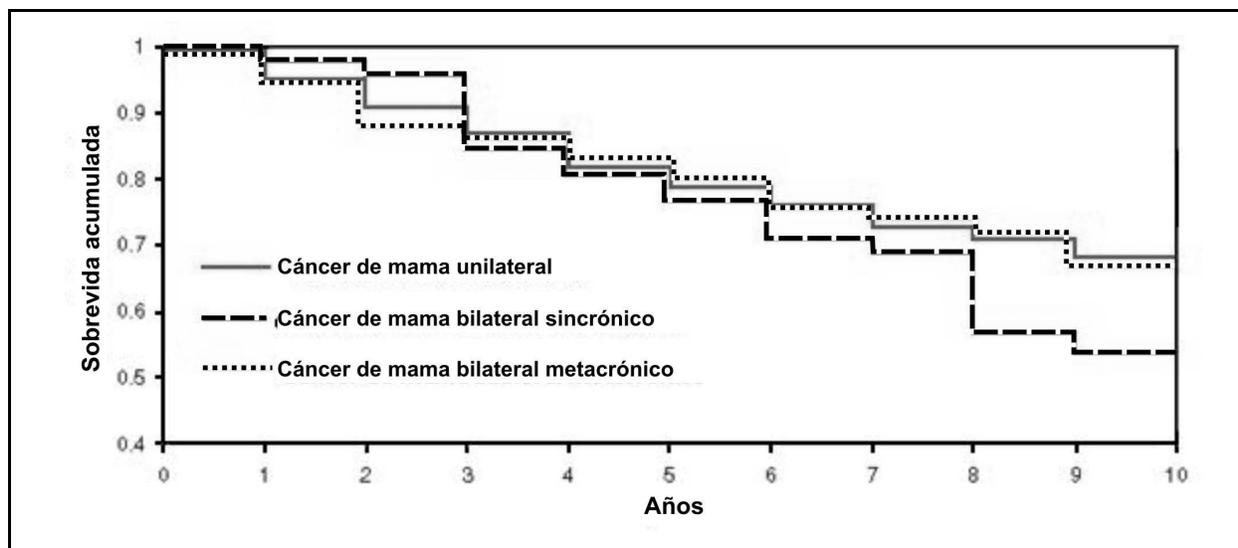


Figura 8. Sobrevida del cáncer de mama unilateral, bilateral simultáneo y sucesivo. Tomado de Verkooijen.¹⁴

La sobrevida libre de enfermedad reportada por Jobsen a 5 y 10 años fue de 73,1% y 49,3%, respectivamente, para el cáncer mamario bilateral, y del 85,3% y 74,6%, respectivamente, para el cáncer de mama unilateral.³

Crosby en 1971, encontró los datos de supervivencia a 5 años para el carcinoma simultáneo mostrados en la Tabla XV.¹ Y para los sucesivos los observados en la Tabla XVI.

La tasa de sobrevida a 5 y 10 años se indica en la Tabla XVII. Y se ilustra en la Figura 8.

Takahashi¹² considera que la diferencia de sobrevida del cáncer unilateral, bilateral sincrónico y metacrónico, publicada por diferentes autores, se debe a diferencias entre la población estudiada, al tratamiento adyuvante empleado después de la primera y segunda cirugía, al tra-

tamiento de las recurrencias, etc. Este autor encuentra que la sobrevida libre de enfermedad del cáncer bilateral es menor que el unilateral y los valores son: 77,9% y 72,1% para el unilateral; 85,7% y 64,3% para el sincrónico; 65% y 65% para el metacrónico; a 5 y 10 años, respectivamente.

En un estudio del M. D. Anderson Cancer Center de 11.234 mujeres con cáncer de mama, de las cuales 771 casos (6,9%) tenían cáncer bilateral, la sobrevida global a 5 años, basada en el estadio del segundo tumor, fue como se observa en la Tabla XVIII; lo que demuestra lo importante de diagnosticar en forma precoz el segundo tumor.

Las pacientes con cáncer bilateral simultáneo, tienen un 40% de exceso de riesgo de muerte.²¹

Estadio	Sobrevida global a 5 años (%)
0	87,7
I	87,7
II	69,6
III	45,1
IV	23,8

Tabla XVIII. Sobrevida global a 5 años del segundo tumor en pacientes con cáncer de mama. Tomado de Beinart.⁹⁰

CÁNCER DE MAMA BILATERAL EN EL HOMBRE

El cáncer de mama es una entidad muy rara en los hombres, y el bilateral más aún. Se considera que constituyen el 1% de los casos de cáncer de mama y que la bilateralidad es menos frecuente que en las mujeres, 1,4% de los casos.^{91,92}

Los factores de riesgo⁹³⁻⁹⁵ son el metabolismo del estrógeno alterado, hepatopatías, síndrome de Klinefelter, mutación del BRCA 2, hipogonadismo, fármacos, exposición a radiaciones, etc.

Ante la imposibilidad de reunir un buen número de pacientes para realizar estudios, se hizo necesario extrapolar los datos sobre tratamiento y pronóstico, establecidos para el cáncer bilateral en las mujeres. Se ha incorporando también la biopsia del ganglio centinela como parte del tratamiento quirúrgico.⁹²

CONCLUSIÓN

Debido a la heterogeneidad biológica del cáncer de mama, es muy difícil que el manejo de la mama contralateral esté alguna vez totalmente unificado en forma absoluta. Sin embargo, el número de pacientes tratadas y en seguimiento cada vez es mayor, lo que realmente hace necesario que los profesionales posean algún consenso sobre el manejo y control de esta patología.

Los avances en genética molecular, en es-

pecial la detección de mutaciones BRCA 1 y BRCA 2, permitirán una mayor precisión en la estimación del riesgo contralateral.

La quimioterapia y el tamoxifeno disminuyen la incidencia de cáncer contralateral y hay tanto una nueva generación de antiestrógenos, como nuevos esquemas quimioterápicos y drogas blanco-específicas que prometen ser eficaces en esto.

Los avances en los estudios por imágenes de la mama (en especial la ecografía y la resonancia magnética), permitirán un diagnóstico más temprano, junto con las mejoras en biopsia de mama guiada por imágenes que posibilitan, cada vez más, los procedimientos no quirúrgicos en anomalías detectadas por imágenes, muchas de las cuales resultan benignas.

En cuanto a la conducta y el tratamiento de la otra mama, la decisión debe ser tomada por la paciente junto a su médico, maximizando el beneficio y minimizando el riesgo. También se debe recordar la baja incidencia de esta patología, y todas las decisiones deben tomarse en base al riesgo de base del primer cáncer.

REFERENCIAS

1. Uriburu J. La Mama. Estructura, patología, diagnóstico y tratamiento. Libreros López Editores, 1983. 2ª Edición, Tomo 2, pp.375-389.
2. Haagensen CD. Disease of the breast. 2nd Edition. Saunders, Philadelphia, 1971.
3. Jobsen J, Van der Palen J, Ong F, Meerwaldt J. Synchronous, bilateral breast cancer: prognostic value and incidence. *The Breast* 2003; 12: 83-88.
4. Khairy G, Guraya S, Ahmend M, Ahmend A. Bilateral breast cancer. Incidence, diagnosis and histological patterns. *Saudi Med J* 2005; 26: 612-615.
5. Tousimi E. Synchronous bilateral invasive breast cancer. *Breast Cancer Online* (www.bco.org) 2005.
6. Bland K, Copeland E. La Mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 3ª Edición. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 2004; capítulo 74.
7. Bland K, Copeland E. La Mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas. 2ª Edición. Editorial Panamericana. Buenos Aires, 1998;

- capítulo 78.
8. Dupont W, Plumme R, et al. Understanding the relationship between relative and absolute risk. *Cancer* 1996; 77(11): 2193-9.
 9. Urban J, Papachristou D, Taylor J. Bilateral breast cancer: Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 1977; 40(4): 1968-73.
 10. McDivitt R. Bilateral breast cancer: Case history discussion. *J Dis Breast* 1976; 2: 37.
 11. Wanebo H, Senofsky G, Fechner R, Kaiser D, Lynn S, Paradies J. Bilateral breast cancer. Risk reduction by contralateral biopsy. *Ann Surg* 1985; 201(6): 667-77.
 12. Takahashi H, Watanabe K, Takahashi M, Taguchi K, Sasaki F, Todo S. The impact of bilateral breast cancer on the prognosis of breast cancer: a comparative study with unilateral breast cancer. *Breast Cancer* 2005; 12: 196-202.
 13. Robbins G, Berg S. Bilateral primary breast cancers: A prospective clinic-pathological study. *Cancer* 1964; 17: 1501-17.
 14. Verkooijen H, Chatelain V, Fioretta G, Vlastos G, Rappiti E, Sappino A, et al. Survival after bilateral breast cancer: results from a population-based study. *Breast Cancer Res Treat* 2007; 105: 347-357.
 15. Narabayashi M, Mitsumori M, Araki N, Yamauchi C, Kawamura S, Sakamoto T, et al. A case of metachronous bilateral breast cancer with bilateral radiation pneumonitis after breast-conserving therapy. *Breast Cancer* 2006; 13: 313-316.
 16. Peters G, Wolff M, Haagensen C. Tubular carcinoma of the breast. Clinical pathologic correlations based on 100 cases. *Ann Surg* 1981; 193(2): 138-49.
 17. Jung S, Young S, Jeung H, Kyung J, Ick W, Cheol H. Bilateral breast cancer: Differential diagnosis using histological and biological parameters. *Jpn J Clin Oncol* 2007; 37: 487-92.
 18. Park S, Hwang U, Ahn S, Gong G, Yoon H. Genetic changes in bilateral breast cancer by comparative genomic hybridization. *Clin Exp Med* 2007; 7: 1-5.
 19. Foote F, Stewart F. Comparative studies of cancerous versus noncancerous breast. *Ann Surg* 1945; 121: 197.
 20. De Vita V, Hellman S, et al. *Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 6th Edition. Lippincott Philadelphia, 2001; pp.1698-99.
 21. Filippakis G, Sync H. Synchronous bilateral breast cancer with different biological profile and estrogen-progesteron receptor status. *The Breast Journal* 2008; 14: 209- 21.
 22. Pior P, Waterhouse J. Incidence of bilateral tumours in a population-based series of breast-cancer patients. Two approaches to an epidemiological analysis. *Br J Cancer* 1978; 37(4): 620-34.
 23. Hankey B, Curtis R, Naughton M, Boice J, Flannery J. A retrospective cohort analysis of second breast cancer risk for primary breast cancer patients with an assessment of the effect of radiation therapy. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70(5): 797-804.
 24. Chaudry M, Millis R, Hoskins E, et al. Bilateral breast cancer: a prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984; 71(9): 711-14.
 25. Adami H, Bergström R, Hansen J. Age 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): 643-7.
 26. Bernstein J, Lapinski R, Thakore S, Doucette J, Thompson W. The descriptive epidemiology of second primary breast cancer. *Epidemiology* 2003; 14(5): 552-8.
 27. Chaudary M, Millis R, Bulbrook R, Hayward J. Family history and bilateral primary breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 5(2): 201-5.
 28. Hislop T, Elwood J, Coldman A, Spinelli J, Worth A, Ellison L. Second primary cancers of the breast: incidence and risk factors. *Br J Cancer* 1984; 49(1): 79-85.
 29. Wobbes T, Van de Wiel M, Van der Sluis R. The effect of familiarity on clinical presentation and survival in mammary carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1987; 13: 119-21.
 30. Bernstein J, Thompson W, Risch N, Holford T. The genetic epidemiology of second primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 937-48.
 31. Newman B, Austin M, Lee M, King C. Inheritance of human breast cancer: evidence for autosomal dominant transmission in high-risk families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85(9): 3044-8.
 32. Claus E, Schildkraut J, Thompson W, Risch N. The genetic attributable risk of breast and ovarian cancer. *Cancer* 1996; 77: 2318-24.
 33. Rogozinska J, Utraka B, Grzybowska E, Maka B, Nowicka E, Smok A, et al. BRCA 1 y BRCA 2 mutations as prognostic factors in bilateral breast cancer patients. *Annals of Oncology* 2004; 15: 1373-76.
 34. Robson M, Boyd J, Borgen P, Cody H. Hereditary breast cancer. *Curr Probl Surg* 2001; 38: 387-480.
 35. Weitzel J, Robson M, Pasini B, Manoukian S, Stoppa-Lyonnet D, Lynch H, et al. A comparison of bilateral breast cancers in BRCA carriers. *Cancer Epidemiology* 2005; 14: 1534-38.
 36. Veronesi U, Salvadori B, Luini A, Banfi A, Zucali R, Del Vecchio M, Saccozzi R, Beretta E, Boracchi P, Farante G. Conservative treatment of early breast cancer: long-term results of 1232 cases treated with quadrantectomy, axillary dissection, and radiotherapy. *Ann Surg* 1990; 211: 250-9.
 37. Storm H, Andersson M, Boice J, Blettner M, Stovall M, Mouridsen H, et al. Adjuvant radiotherapy and risk

- of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84(16): 1245-50.
38. Stovall M, Smith S, Langhloz, B, Boice J, Shore R, Andersson M, et al. Dose to the contralateral breast from radiotherapy and risk of second primary breast cancer in the WECARE study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 1: 1-10.
 39. Hancock S, Tucker M, Hoppe R. Breast cancer after treatment of Hodgkin's disease. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 25-31.
 40. Storm H, Jensen O. Risk of contralateral breast cancer in Denmark 1943-80. *Br J Cancer* 1986; 54(3): 483-92.
 41. Lesser M, Rosen P, Kinne D. Multicentricity and bilaterality in invasive breast carcinoma. *Surgery* 1982; 91(2): 234-40.
 42. Fisher E, Land S, Fisher S, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Am Cancer Society* 2003; pp.238-244.
 43. Rosen P. Lobular carcinoma in situ and intraductal carcinoma of the breast. *Monogr Pathol* 1984; 25: 59-105.
 44. Simkovich A, Sclafani M, Masri M, Kinne D. Role of contralateral breast biopsy in infiltrating lobular cancer. *Surgery* 1993; 114(3): 555-7.
 45. Lee J, Grant C, Donohue J, Crotty T, Harmsen W, Ilstrup D. Arguments against routine contralateral mastectomy or undirected biopsy for invasive lobular breast cancer. *Surgery* 1995; 118(4): 640-7.
 46. Cody H. Routine contralateral breast biopsy: helpful or irrelevant? Experience in 871 patients, 1979-1993. *Ann Surg* 1997; 225(4): 370-6.
 47. Fisher E, Land S, Fisher B, Mamounas E, Gilarski L, Wolmark N. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project: twelve-year observations concerning lobular carcinoma in situ. *Cancer* 2004; 100(2): 238-44.
 48. Kinoshita T, Ueda M, Enomoto K, Ikeda T, Kikuchi K, Ishii S, et al. Comparison of p53 gene abnormalities in bilateral and unilateral breast cancer. *Cancer* 1995; 76: 2504-2509.
 49. Safal N, Lower E, Hasselgren P, Gazder P, Aaron B, et al. Bilateral synchronous breast cancer and Her-2 neu overexpression. *Breast Cancer Res Treat* 2002; 72: 195-201.
 50. Crowe J, Patrick R, Rybicki L, Budd G, Escobar P, Tubbs R, et al. Her-2 status in bilateral breast cancer. *Int J Fertile Women Med* 2006; 51: 219-23.
 51. Bernstein J, Thompson W, Risch N, Holford T. Risk factors predicting the incidence of second primary breast cancer among women diagnosed with a first primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136(8): 925-36.
 52. Broët P, De la Rochefordière A, Scholl S, Fourquet A, Mosseri V, Durand J, Pouillart P, Asselain B. Contralateral breast cancer: annual incidence and risk parameters. *J Clin Oncol* 1995; 13(7): 1578-83.
 53. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Polychemotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 352: 930-42.
 54. Hartman M, Czene K, Reilly M, Adolfsson J, Bergh J, Adami H, et al. Incidence and prognosis of synchronous and metachronous bilateral breast cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4210-16.
 55. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group: Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet* 1998; 351(9114): 1451-67.
 56. Fisher B, Costantino J, Wickerham D, Redmond C, Kavanah M, Cronin W, 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): 1371-88.
 57. Cancer Research Campaign Breast Cancer Trials Group: The effect of adjuvant tamoxifeno: The latest result from the Cancer Research Campaign Breast Cancer Trial. *Eur J Cancer* 1992; 28: 904-907.
 58. Leis H. Bilateral breast cancer. *Breast* 1981; 58 (4): 833-41.
 59. Intra M, Rotmensz N, Viale G, Mariani L, Bonanni B, Mastropasua, M, et al. Clinico-pathologic characteristics of 143 patients with synchronous bilateral invasive breast carcinomas treated in a single institution. *Cancer* 2004; 101: 905-912.
 60. Swain S, Wilson J, Mamounas E, et al. Estrogen receptor status of primary breast cancer is predictive of estrogen receptor status of contralateral breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 516-23.
 61. Foulkes W, Stefansson I, Chappuis P, et al. Germine BRCA 1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1282-85.
 62. Urban J. Bilaterality of cancer of the breast. Biopsy of the opposite breast. *Cancer* 1967; 20: 1867.
 63. Senofsky G, Wanebo H, Wilhelm M, Pope T, Fechner R, Broadus W, et al. Has monitoring of the contralateral breast improved the prognosis in patients treated for primary breast cancer? *Cancer* 1986; 57(3): 597-602.
 64. Mellink W, Holland R, Hendriks J, Peeters P, Rutgers E, Van Daal W. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. *Cancer* 1991; 67(7): 1844-8.
 65. Cody H. The impact of mammography in 1096 consecutive patients with breast cancer, 1979-1993: equal value for patients younger and older than age 50 years. *Cancer* 1995; 76(9): 1579-84.

66. Kim M, Kim E, Kwak J, Park B, Kim S, Sohn J, et al. Role of sonography in the detection of contralateral metachronous breast cancer in an Asian population. *Am J Roentgenol* 2008; 190: 476-80.
67. Lou L, Cong X, Yu G, Li J, Ma Y. US findings of bilateral primary breast cancer: retrospective study. *Eur J Radiol* 2007; 61: 154-57.
68. Ozaki S, Tozaki M, Fukuma E, Kawano N, Suzuki T, Yamashiro N, et al. Bilateral breast RM imaging: is it superior to conventional methods for the detection of contralateral breast cancer? *Breast Cancer* 2008; 15: 169-174.
69. Spanu A, Chessa F, Meloni B, Sanna D, Cottu P, Manca A, et al. Scintimammography with high resolution dedicated breast camera and mammography in multifocal, multicentric and bilateral breast cancer detection: a comparative study. *Q J Nucl Mol Imaging* 2008; 52: 1-11.
70. Brem R, Petrovitch I, Rapelyea J, Young H, Teal C, Kelly T. Breast-specific gamma imaging with ^{99m}Tc-sestamibi and MRI in the diagnosis of breast cancer. A comparative study. *Breast* 2007; 13: 465-69.
71. Smith B, Bertagnolli M, Klein B, Batter S, Chang M, Douville L, et al. Evaluation of the contralateral breast: the role of biopsy at the time of treatment of primary breast cancer. *Ann Surg* 1992; 216(1): 17-21.
72. Cody H. Routine contralateral breast biopsy: helpful or irrelevant? Experience in 871 patients, 1979-1993. *Ann Surg* 1997; 225(4): 370-6.
73. Smart C. Highlights of the evidence of benefit for women aged 40-49 years from the 14-year follow-up of the Breast Cancer Detection Demonstration Project. *Cancer* 1994; 74: 296-300.
74. Hartmann L, Schaid D, Woods J, Crotty T, Myers J, Arnold P, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 77-84.
75. Hartmann L, Sellers T, Schaid D, Frank T, Soderberg C, Sitta D, et al. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in BRCA 1 and BRCA 2 gene mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(21): 1633-7.
76. Gershenwald J, Hunt K, Kroll S, Ross M, Baldwin B, Feig B, et al. Synchronous elective contralateral mastectomy and immediate bilateral breast reconstruction in women with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 1998; 5(6): 529-38.
77. Staren E, Robinson D, Witt T, Economou S. Synchronous bilateral mastectomy. *J Surg Oncol* 1995; 59(2): 75-9.
78. Frost M, Schaid D, Sellers T, Slezak J, Arnold P, Woods J, et al. Long-term satisfaction and psychological and social function following bilateral prophylactic mastectomy. *JAMA* 2000; 284(3): 319-24.
79. Scheufler O, Fritschen U. Prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: indications and options. *Handchir Mikrochir Plast Chir* 2008.
80. Marpeau O, Ancel P, Antoine M, Uzan S, Barranger E. Synchronous bilateral breast cancer: risk factors, diagnosis, histology and treatment. *Gynecol Obstet Fertile* 2008; 36: 35-44.
81. Robson M, Boyd J, Borgen P, Cody H. Hereditary breast cancer. *Curr Probl Surg* 2000; 38(6): 387-480.
82. Hidalgo D, Borgen P, Petrek J, Heerd A, Cody H, Disa J. Immediate reconstruction after complete skin-sparing mastectomy with autologous tissue. *J Am Coll Surg* 1998; 187(1): 17-21.
83. Gollamudi S, Gekman R, Peiro G, Schnitt S, Schneider L, Recht A, et al. Breast-conserving therapy for stage I - II synchronous bilateral breast carcinoma. *Cancer* 1997; 79: 1362-69.
84. Gilroy J, Morris C, Mendenhall N. Breast-conserving therapy in patients with bilateral breast cancer: do today's treatment choices burn bridges for tomorrow?. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62: 379-85.
85. Kuima Y, Yoshinaka H, Funasako Y, Natsugoe S, Aikou T. Oncoplastic surgery after mammary reduction and mastopexy for bilateral breast cancer lesions: report of a case. *Surg Today* 2008; 38: 335-339.
86. Yamauchi C, Mitsumori M, Nagata Y, Kokubo M, Inamoto T, Mise K, et al. Bilateral breast-conserving therapy for bilateral breast cancer: results and consideration of radiation technique. *Breast Cancer* 2005; 12: 135-139.
87. Fracchia A, Robinson D, Legaspi A, Greenall M, Kinne D, Groshen S. Survival in bilateral breast cancer. *Cancer* 1985; 55(6): 1414-21.
88. Rosen P, Groshen S, Kinne D, Hellman S. Contralateral breast carcinoma: an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patients with 20-year follow-up. *Surgery* 1989; 106(5): 904-10.
89. Rosen P, Groshen S, Kinne D. Prognosis in T2N0M0 stage I breast carcinoma: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol* 1991; 9(9): 1650-61.
90. Beinart G, González A, Broglio K, Mejía J, Ruggeri A, Miniberg E, et al. Clinical course of 771 patients with bilateral breast cancer: characteristics associated with overall and recurrence-free survival. *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 867-74.
91. Harimoto Y, Hino M, Saito M, Arakawa A, Matsumoto T, Kasumi, F. Bilateral nonsynchronous male breast cancer: two case report. *Breast Care* 2008; 3: 51-53.
92. Quereshi K, Athwal R, Cropp G, Basit A, Adjogatse J, Bhogal R. Bilateral synchronous ductal carcinoma in situ in a young man: case report and review of the literature. *Clin Breast Cancer* 2007; 7: 710-12.
93. Rubino A, Fissi S, Sereto, G. Bilateral breast cancer in a male patient with hepatocellular carcinoma. A case

- report. *Ann Ital Chir* 2008; 79: 117-19.
94. Mejenhorst J, Van Berio C, Nijhuis P. Simultaneous bilateral breast cancer in male: a case report and review of the literature. *Acta Chir Belg* 2005; 105: 531-32.
95. Franceschini G, D'Alba P, Constantini M, Magistrelli A, Belli P, Mulè A, et al. Synchronous bilateral breast carcinoma in a 50-year-old man with 45,X / 46, XY mosaic karyotype: report of a case. *Surg Today* 2006; 36: 71-75.
96. Sosnovskikh I, Naninato P, Gatti G, Caldarella P, Masullo M, De Brito I, et al. Synchronous bilateral breast cancer in men. A case report and a review of the literature. *Tumori* 2007; 93: 225-27.