

Cáncer de la segunda mama: ¿primario o metastásico?

J. Díaz-Faes*,
F. Santillán**,
A. Williams**,
L. McLean

SUMMARY

The importance of differentiating second primary cancer and metastatic in bilateral cancer of the breast, depends on the different prognosis and different therapeutic action taken.

The authors, carry out a revision of the characteristics most frequently invoked in literature in order to consider cancer of the second breast as second primary or metastatic. Straightaway they make a study to see in what measure its series of 91 bilateral carcinomas complied with the said characteristics.

They conclude by pointing out, that no data exists that permits them to establish with precision the diagnosis of second primary or metastatic. And, in the face of doubt which might cause serious harm to the patient, they prefer to be less restrictive and consider primary cancer of the second breast to any non-inflammatory carcinoma of the breast, at any moment in its evolution, without an exhaustive study of extension it doesn't show a spreading of the disease.

Key words

Primary breast cancer, Metastatic breast cancer, Bilateral breast cancer.

** Servicio de Cirugía. Hospital Virgen Blanca. Altos de Nava s/n. León. España.

** Servicio de Patología Mamaria. Hospital Británico de Buenos Aires. Perdriel, 74. 1280 Buenos Aires. Argentina.

Palabras clave

Cáncer primario de mama, Cáncer metastásico de mama, Cáncer bilateral de mama.

INTRODUCCION

Anatómicamente, la mama es un órgano par, pero, biológicamente, es preciso considerar una única glándula mamaria distribuida, más o menos equitativamente, a ambos lados de la línea media. Las causas etiológicas, todavía no bien conocidas, capaces de originar un cáncer en el 50 % de esta «única glándula», pueden, a la vez o en el tiempo, originar cáncer en el otro 50 %. Estaríamos así ante un segundo cáncer de mama primario.

La evolución del cáncer de la primera mama puede cursar hacia la aparición de metástasis en cualquier otro órgano de la economía. Su asiento en la otra mama daría lugar a un cáncer de mama metastásico. Y, por supuesto, la mama puede ser asiento de metástasis de tumores localizados primitivamente en otro órgano.

La importancia del problema no es tanto el diagnósti-

co formal de primario o metastásico, como de las implicaciones que conlleva este diagnóstico desde el punto de vista terapéutico y pronóstico.

MATERIAL Y METODOS

Se utilizaron para este estudio los cánceres de mama diagnosticados en el Servicio de Patología Mamaria del Hospital Británico de Buenos Aires, durante el período 1965-1984 y los del Servicio de Cirugía del Hospital Virgen Blanca de León, entre 1968 y 1987. El total de casos fue de 2.133; de ellos, 125 bilaterales (5,68%). Se excluyeron 34 casos: 14 por falta de datos para el estadiaje TNM; 12 por menos de un año de seguimiento; 6 por presencia de metástasis en el momento del diagnóstico del cáncer de la segunda mama y 2 casos de cáncer bilateral del varón. El grupo de es-

tudio quedó constituido por 91 cánceres bilaterales: 31 fueron considerados simultáneos y 60 sucesivos. Se incluyeron 5 lobulillares «in situ», aunque actualmente ya no los consideramos como carcinomas, sino como neoplasias lobulillares, siguiendo los criterios de Haagensen¹. En los casos simultáneos se entendió como cáncer de la segunda mama aquel que no refería la paciente y fue diagnosticado durante el estudio del que fue motivo de la consulta.

Robbins y Berg² publican en 1964 sus condiciones para considerar primario al segundo cáncer. Son éstas: 1. Diferente tipo histológico. 2. Características infiltrantes y no expansivas. 3. Localización en el espesor de la glándula y no en su periferia. 4. Presencia de áreas de carcinoma «in situ» en la mama portadora del segundo cáncer. En 1971, Haagensen¹ añade, además, la no afectación de los linfáticos de la línea media y, en 1978, Leis³, un mayor grado de diferenciación nuclear del segundo cáncer respecto del primero y más de 5 años de intervalo libre.

Hemos publicado con anterioridad datos epidemiológicos, tratamiento y resultados de una serie de 70 casos de cáncer de mama bilateral^{4, 5}. En el presente trabajo analizamos en qué medida nuestros actuales 91 casos de cáncer bilateral bien documentados cumplen con los requisitos de segundo primario más frecuentemente invocados en la literatura⁶.

RESULTADOS

El tipo histológico de nuestros casos queda reflejado en la tabla I. Puede observarse cómo el 60,4% de nuestros bilaterales fueron carcinomas ductales infiltrantes NOS («not otherwise specified»). De los 60 bilaterales sucesivos, el cáncer de la primera mama fue invasor en 55 ocasiones y no invasor en 5. En todos los casos fue invasor en la segunda mama. El tamaño medio fue de 2,81 cm para el primer cáncer y de 1,78 para el segundo (tabla II). Ni clínica ni mamográficamente pudimos determinar con precisión si el cáncer de la segunda mama se localizó en el espesor de la glándula o en la grasa perimamaria. Tampoco el informe anatomopatológico reflejó nunca esta consideración.

Solamente en 17 ocasiones hemos visto áreas de carcinoma «in situ» en torno a nuestros 82 segundos cánceres infiltrantes (20,7%). En 37 casos (45%), el segundo cáncer asentó en mamas fibroquísticas, con un mayor o menor grado de displasia proliferativa, con o sin atipia. En los 28 casos restantes (34%) no se evidenciaron alteraciones histológicas significativas.

TABLA I
CANCER BILATERAL DE MAMA (n = 91). TIPO HISTOLOGICO

Ductal infiltrante bilateral		80
NOS + NOS	55	
NOS + Tubular	5	
Tubular + NOS	9	
NOS + Medular	1	
Medular + NOS	3	
NOS + Papilar	2	
Papilar + NOS	4	
Coloide + Coloide	1	
Intraductal bilateral		3
NOS + Intraductal		4
Lobulillar «i.s.» bilateral		2
Lobulillar «i.s.» + Lobulillar infiltrante		1
Lobulillar infiltrante bilateral		1

Uno de nuestros 125 casos de cáncer bilateral presentó afectación de los linfáticos de la línea media. Se trató de un inflamatorio bilateral con metástasis óseas múltiples desde el diagnóstico inicial y no se incluye en este estudio.

Conocemos el grado histológico de los 91 cánceres de la segunda mama, pero únicamente de 65 de la primera. Se evaluó dicho grado histológico siguiendo la clasificación de Scarff, Bloom y Richardson⁷: tendencia del tumor a formar túbulos, grado de desigualdad nuclear y actividad mitótica. Los datos se indican en la tabla III. De los 35 casos en los que el índice fue I para el cáncer de la primera mama, solamente 25 lo mantuvieron para el de la segunda; en 6 casos el segundo cáncer fue grado II y en 4 grado III. De los 21 grado II en la primera mama, 8 mantuvieron el mismo grado y 9 segundos cánceres fueron grado I, pero 4 fueron grado III. Por último, de los 9 grado III del primer cáncer, en el segundo 2 fueron grado I, 4 grado II y los 3 restantes fueron de igual grado.

Veinte enfermas acudieron a la consulta presentando un cáncer de mama bilateral; en 11 el diagnóstico del segundo cáncer se efectuó entre 2 y 11 meses de realizada la primera intervención. Unos y otros fueron

TABLA II
CANCER BILATERAL SUCESIVO (n = 60)

	Ca 1.ª mama	Ca 2.ª mama
Invasor	55	60
No invasor	5	0
Tamaño	2,81 cm	1,78 cm

TABLA III
GRADO HISTOPRONOSTICO (n = 91)
Scarff, Bloom y Richardson⁷

Ca 1.ª mama			Ca 2.ª mama		
G I	G II	G III	G I	G II	G III
35			25	6	4
	21		9	8	4
		9	2	4	3
GX:	26		20	3	3

considerados simultáneos. Sesenta enfermas presentaron cáncer en la segunda mama entre 15 y 252 meses después de ser intervenidas de la primera (media de 72,3 meses), pero sólo 43 (71,6%) tuvieron intervalo libre superior a 5 años.

COMENTARIOS

La diferencia histológica entre 2 cánceres para establecer el diagnóstico de segundo primario, en el caso del cáncer bilateral de mama, es difícil de admitir si consideramos que más de la mitad de estos carcinomas son de igual tipo histológico. De los 1.000 cánceres de mama incluidos en el Protocolo B-04 del NSABP⁸, el 52,6% fueron lesiones ductales infiltrantes puras (NOS). En nuestra serie hubo 55 casos de carcinomas ductales infiltrantes sin otras tipificación (60,4%), pero, además, hubo otros 7 casos en los que los cánceres de las 2 mamas fueron del mismo tipo histológico y tipificación. No cumplieron, por tanto, los criterios clásicos 62 de nuestros casos (68%).

Dice Spitalier⁹, que toda mujer tratada de cáncer de mama tiene derecho a una verdadera búsqueda del cáncer esperado del otro lado. Ese segundo cáncer debería siempre ser TONO o, a lo sumo, T1NO. Efectivamente, en nuestra serie hemos observado 47% de estadios I para el cáncer de la primera mama y 66,6% para el de la segunda⁴, con tumores significativamente más pequeños en las segundas mamas. Sin embargo, como para otros autores¹⁰, el seguimiento estricto no ha aportado beneficio en el descubrimiento de segundos cánceres en una fase histológica más temprana. Los datos de nuestro estudio no han podido relacionar tamaño tumoral y estado axilar con unas características histológicas determinadas.

La ubicación periférica, clínica y/o mamográfica, dentro de la glándula, para diferenciar un segundo primario de un metastásico, bien sea de la mama opuesta bien

de cualquier otro órgano, es un dato que se recoge con frecuencia en la literatura^{11,12,13}, pero no hemos podido comprobarlo en nuestra experiencia. Si hemos observado multicentricidad en los dos casos que hemos visto de cáncer metastásico: uno procedente de un carcinoma de pulmón y otro, iterativo, de un sarcoma de muslo, pero, en estos casos, incluso el diagnóstico histológico ofrece muchas veces serias dificultades¹³.

La exigencia que se encuentren presentes áreas de carcinoma «in situ» en la mama portadora del segundo cáncer, para poder considerar a éste como segundo primario, nos lleva a la tradicional polémica de qué es lo que se considera carcinoma «in situ». Para algunos autores^{14,15}, zonas de displasia proliferativa con mayor o menor grado de atipia son interpretadas como carcinoma «in situ»; para nosotros, son signo de mastopatía de alto riesgo, pero no de carcinoma. Por otra parte, nunca se encuentran lesiones «in situ» en torno al carcinoma medular.

No consideramos como primitivo al carcinoma inflamatorio coincidiendo simultáneamente con carcinoma de la otra mama. Tampoco aceptamos la forma inflamatoria como presentación de un segundo primario sucesivo, porque pensamos que el carcinoma inflamatorio es sistémico desde su inicio, aun cuando no puedan demostrarse signos de enfermedad diseminada¹⁶.

Es un hecho comprobado que la evolución del cáncer de mama está estrechamente relacionada con su grado de anaplasia. Cabría pensar que pacientes con tumores de un grado histológico más favorable tendrían más probabilidad de supervivencia y con ella más probabilidad de desarrollar cáncer en la mama opuesta. Pero pensar que el cáncer de la segunda mama aún debe tener un menor grado histológico que el de la primera es tratar de correlacionar estricto seguimiento y menor tamaño tumoral con mejor diferenciación, lo cual es claro que no guarda relación. Si hemos observado predominio de tumores con buena diferenciación en ambas mamas: para el cáncer de la primera mama el grado I estuvo presente en el 54% y para el de la segunda en el 61,5%. Pero cuando se analiza la relación entre el grado del primero y del segundo cáncer del mismo paciente, en los 65 casos en los que hemos podido hacerlo, se comprueba que no existe un comportamiento concreto, de tal manera que 22 casos entre 56 empeoraron su grado histopronóstico. Por tanto, un mayor grado de diferenciación nuclear del segundo cáncer respecto del primero es un criterio que no cumplió el 39% de nuestros casos.

¿Qué periodo de tiempo debe transcurrir desde que

se efectúa el tratamiento del cáncer de la primera mama hasta que aparece el de la segunda, para determinar si éste es primario o metastásico? El cáncer de mama es un tumor de crecimiento lento. Desde que se establece en el organismo la primera célula tumoral autónoma, hasta que se llega a formar una estructura de un milímetro (un millón de células), pasan 20 tiempos de duplicación, y 10 tiempos más hasta alcanzar el tamaño de un centímetro (1.000 millones de células), momento en el que el tumor puede ser descubierto por los medios diagnósticos habituales. La medición de los tiempos de duplicación tumoral del cáncer de mama ha sido investigada por muchos autores y varía según los métodos de estudio. Gershon-Cohen y cols.¹⁷, mediante mamografía, observaron tiempos que fluctuaron entre 23 y 209 días: podían existir células tumorales de 2 a 17 años antes del diagnóstico. Estudios de medición de crecimiento efectuados por Malaise y cols.¹⁸, marcando DNA con timidina tritiada, obtuvieron tiempos medios de duplicación real de 83 días; es decir, el cáncer existía desde 7 años antes del diagnóstico. Kusama y cols.¹⁹ encontraron un tumor que tardaba 500 días en duplicarse: 41 años desde la primera célula hasta alcanzar el tamaño de un centímetro. Por todo ello, hablar de un intervalo concreto de tiempo para diferenciar segundo primario de metastásico nos parece carente de fundamento científico. Nosotros al tiempo lo involucramos únicamente para diferenciar simultáneo o sincrónico de sucesivo o metacrónico y de una forma más o menos convencional, siguiendo a Uriburu²⁰, consideramos simultáneos aquellos cuyas manifestaciones clínicas y/o mamográficas están separadas por hasta un año de diferencia.

Por todo lo expuesto concluimos que no existen características científicamente demostradas que permitan establecer con seguridad la diferencia entre prima-

rio y metastásico para el cáncer de la segunda mama. Nuestro proceder en este sentido es ciertamente optimista, por las implicaciones negativas que pueden derivarse de considerar como metastásicos tumores que no lo son y actuar de forma inadecuada frente a ellos. En consecuencia, hemos considerado cáncer primario de la segunda mama a cualquier cáncer de mama no inflamatorio, en cualquier momento de la evolución, si un exhaustivo estudio de extensión no demuestra diseminación de la enfermedad.

Nuestros resultados con este proceder parecen indicar que estamos en el camino correcto: 76,2% de supervivencia a los 5 años y 65,6 a los 10⁴.

RESUMEN

La importancia de diferenciar segundo cáncer primario y metastásico en el cáncer de mama bilateral estriba en el diferente pronóstico y en la diferente actitud terapéutica a seguir.

Los autores efectúan una revisión de las características más frecuentemente invocadas en la literatura para considerar al cáncer de la segunda mama como segundo primario o metastásico. Seguidamente, hacen un estudio de en qué medida su serie de 91 carcinomas bilaterales cumplió dichas características.

Concluyen señalando que no existen datos que permitan establecer con rigor el diagnóstico de segundo primario o metastásico. Y, ante una duda que puede acarrear graves perjuicios para la paciente, prefieren ser menos restrictivos y considerar cáncer primario de la segunda mama a cualquier carcinoma de mama no inflamatorio, en cualquier momento de la evolución, si un exhaustivo estudio de extensión no demuestra diseminación de la enfermedad.

REFERENCIAS

1. Haagensen CD. Enfermedades de la mama. Tercera edición en español. Buenos Aires. Editorial Médica Panamericana, 1987; 215-264.
2. Robbins GF, Berg SW. Bilateral primary breast cancer. A clinicopathological study. *Cancer* 1964; 17: 1501-1527.
3. Leis HP. Cáncer de mama bilateral. Clínicas quirúrgicas de Norteamérica. Edición en español, 1978; 4: 833-841.
4. Díaz-Faes J, Santillán FB, McLean LH. Cáncer bilateral de mama. Estudio de una serie de 70 casos. *Cirug Esp* 1987; 42: 513-519.
5. Díaz-Faes J, Santillán FB, Bernabó O, McLean LH. Cáncer bilateral de mama. *Rev Arg Cirug* 1987; 53: 167-172.
6. Díaz-Faes J. La otra mama. Libro de resúmenes. Abstract MR 18/2. V Congreso Internacional de Mastología. Buenos Aires 1988.
7. Scarff RW, Torloni H. Histological typing of breast tumors. (International Histological Classification of Tumours, n.º 2). WHO 1968.
8. Fisher ER, Gregorio RM, Fisher B & Coop. Invest. The Pathology of invasive breast cancer: A syllabus derived from findings of the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 4). *Cancer* 1975; 36: 1-85.
9. Spitalier JM, Amalric R. Tratamientos curativos con esperanza conservadora en los cánceres de mama operables en general. En «La mama». Patología maligna, por JV Uriburu. Libreros López 1983; 927. Buenos Aires.
10. Leis HP, Urban JA. The other breast. In Gallagher HS, Leis HP, Snyderman RK, Urban JA, (ed.). «The Breast». The CV Mosby Co. 1978; 487-496. St. Louis.

CANCER DE LA SEGUNDA MAMA:
¿PRIMARIO O METASTASICO?

11. Leis HP, Mersheimer WL, Black MM, De Chabon A. The second breast. *J Med* 1965, 65: 2460-2468. New York.
12. Berg T, Ostberg G. Bilateral carcinoma of the female breast. *Acta Chir Scand* 1974; 140: 27-33.
13. Hajdu SI, Urban JA. Cancer metastatic to the breast. *Cancer* 1972; 29: 1691-1696.
14. Wellings SR, Jensen HM, Marcum RG. An atlas of subgross pathology of the human breast with special reference to possible precancerous lesions. *J Nat Can Inst* 1975; 55: 231-273.
15. Page DL, Zwaag RV, Rogers LW, Williams LT, Walker WE, Hartmann WH. Relation between component parts of fibrocystic disease complex and breast cancer. *J Nat Can Inst* 1978, 61: 1055-1063.
16. Díaz-Faes J. Carcinoma inflamatorio de mama. El papel de la cirugía dentro de un protocolo de tratamiento multidisciplinario. *Cirug Esp* 1989, 45: 228-234.
17. Gershon-Cohen J, Berger SM, Klicstein HS. Roentgenography of breast cancer moderating concept of «biologic predeterminism». *Cancer* 1963, 16: 961-964.
18. Malaise EP, Chavaudra N, Tubiana M. The relationship between growth rate labelling index and histological type of human solid tumors. *Europ J Cancer* 1973; 9: 305-312.
19. Kusama S, Spratt JS, Donegan WL. The gross rates of growth of human mammary carcinoma. *Cancer* 1972; 30: 594-599.
20. Uriburu JV. La mama. Patología maligna. Libreros López 1983; 375-389. Buenos Aires.