

M. Morillo,
M. Cepeda,
E. López,
S. Carrasco

Carcinoma bilateral de mama. Factores de riesgo del cáncer metacrónico

Bilateral breast cancer. Metachronic carcinoma, risk factors

SUMMARY

We revise the bilateral breast cancer disease in 642 patients treated between 1980-1993.

We find 33 cases (2.3%) of bilateral breast cancer, 15 of them (2.3%) were metastatic contralateral carcinomas, 5 (0.8%) were synchronic carcinomas and 13 (2%) were metachronic carcinomas. Risk factors to the second successive cancers are the previous breast benign pathology (RR = 3.47), a familiar history of breast cancer (RR = 2.39) and the infiltrating lobulillar tumor in the first neoplasm (RR = 2.40).

Our data show that the patients with bilateral successive neoplasm have a similar survival compared with the patients with unilateral neoplasm.

Palabras clave

Cáncer bilateral de mama, Factores de riesgo, Supervivencia.

Key words

Bilateral breast cancer, Risks factors, Survival.

Servicio de Obstetricia
y Ginecología.
Hospital Universitario Reina Sofía.
Córdoba.

INTRODUCCION

Fueron Foote y Stewart¹ en 1945 los que señalaron «que el antecedente más frecuente del cáncer de mama es la presencia de un cáncer previo en la mama opuesta». Es lógico pensar, como ya señalaron Robbins y Berg,² que presuntamente ambas mamas se encuentran sometidas o expuestas al mismo estímulo carcinógeno.

Sin embargo, pese al incremento de este proceso en los últimos años,³ las cifras de cáncer bilateral no son tan elevadas como podría esperarse. La mortalidad por dicho cáncer u otra causa no permiten llegar a la confirmación del segundo tumor. Así, Lawson⁴ encuentra un 13% de carcinomas de la segunda mama no diagnosticados en las autopsias de pacientes mastectomizadas por un primer carcinoma y fallecidas por otra causa.

La frecuencia de esta patología (2-12%) varía dependiendo de los criterios que se utilicen para su clasificación. Nosotros hemos adoptado la interpretación menos restrictiva de Donegan y Spratt,⁵ en la que se considera como segundo cáncer primario en la mama contralateral aquel que aparece en cualquier momento de la evolución y cuando no existe evidencia de diseminación metastásica sistémica. Este segundo cáncer primario de la mama contralateral puede presentarse de 2 formas:

- a) Simultánea o sincrónica cuando el intervalo entre uno y otro es menor de 6 meses.
- b) Sucesiva o metacrónica cuando dicho intervalo es mayor de ese tiempo.

Se considera cáncer bilateral metastásico aquel que aparece de manera simultánea o sucesiva, existiendo ya una diseminación sistémica de la enfermedad.

TABLA I
EDAD MEDIA DE LAS DIFERENTES NEOPLASIAS

Tipos de neoplasias	N.º de casos	Edad media 1.ª neoplasia	Edad media 2.ª neoplasia
Unilateral	609	57,1 ± 12,6	
B. metastásico	15	52,8 ± 12,3	55,3 ± 12,8
B. sincrónico	5	62,2 ± 16,1	
B. metacrónico	13	55,0 ± 12,9	59,1 ± 13,3
Total	642	56,9 ± 12,6	

MATERIAL Y METODOS

Se estudian 642 pacientes con cáncer de mama que han tenido un seguimiento medio de 65,5 meses (rango: 2-233), de las cuales 33 (5,14%) han presentado afectación de ambas mamas.

De forma metastásica lo hicieron 15 pacientes (2,3%); de manera sincrónica, 5 (0,8%), y sucesiva o metacrónica, 13 (2%) pacientes.

El seguimiento medio de las segundas neoplasias ha sido para los carcinomas metacrónicos de 41,8 meses (rango: 4-134) y para los metastásicos, 6,7 meses (rango: 1-17). Los cánceres sincrónicos han tenido un seguimiento medio de 36 meses (rango: 14-73).

Analizamos la edad media de aparición de la primera neoplasia, el tiempo transcurrido hasta la segunda neoplasia, estadios observados y la supervivencia de cada grupo.

En los casos de cánceres metacrónicos comparamos la edad, factores obstétricos y ginecológicos, antecedentes familiares de cáncer de mama e histología del tumor con el resto de pacientes que no tuvieron neoplasia de la segunda mama.

Para el estudio estadístico hemos realizado la «t» de Student para las variables numéricas y el test de chi cuadrado para las cualitativas. El cálculo de la supervivencia se ha realizado por el método de Kaplan-Meier y comparado con la fórmula de Mantel-Haenszel. El riesgo relativo se ha calculado por la fórmula de Bayes.

Hemos considerado 2 casos como carcinomas metastásicos, pese a tener intervalos de 62 y 216 meses, por existir metástasis distantes al diagnóstico del segundo cáncer.

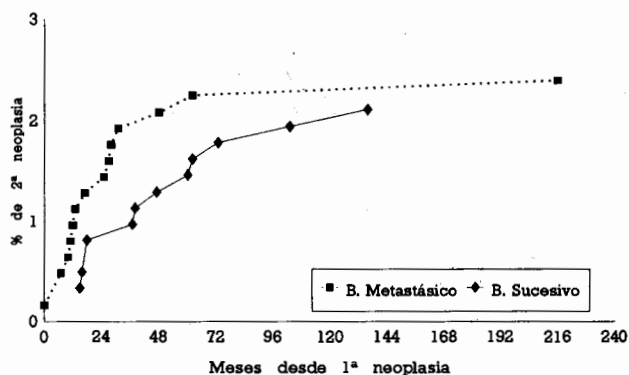


Fig. 1. Frecuencia acumulada del carcinoma bilateral sucesivo y metastásico.

RESULTADOS

La edad media de las que no han presentado una segunda neoplasia (609 casos) ha sido de 57,1 años, con un rango de 25 a 86 años. Las que presentaron un carcinoma bilateral sincrónico tenían una edad media de 62,2 años (rango: 43-84). Los carcinomas metacrónicos presentaron una edad media en la primera neoplasia de 55 años (rango: 31-75) y de 59,1 (rango: 34-77) en la segunda. Las que lo hicieron de forma metastásica la edad media de la primera neoplasia fue de 52,8 años (39-80) y de la segunda, 55,3 (rango: 40-80) (tabla I).

El intervalo medio de aparición del segundo cáncer sucesivo fue de 48,8 meses (rango: 15-136) y del metastásico 29,8 meses (rango: 0-216). Las frecuencias acumuladas de ambos se exponen en la figura 1.

Cáncer bilateral metacrónico

Analizamos seguidamente los posibles factores de riesgo de este tipo de cáncer, comparándolos con los de las pacientes que han tenido cáncer de una sola mama.

La edad de mayor riesgo de este segundo cáncer primario (tabla II) ha correspondido con las pacientes que tuvieron su primer carcinoma antes de los 40 años (3,8%). En las menores de 40 años hemos observado 3 casos sobre los 1,3 esperados y en las de 40 o más años 10 casos sobre los 11,7 esperados, aunque no resulta significativo (NS). El riesgo relativo (RR) para las menores de esta edad de padecer una segunda neoplasia de mama nos ha resultado de 1,84.

TABLA II
RIESGO ACUMULATIVO DE NEOPLASIA BILATERAL
SUCESIVA EN RELACION CON LA EDAD DEL PRIMER
DIAGNOSTICO

Edad primer diagnóstico	Frecuencia ca. unilateral	Frecuencia ca. sucesivo	Porcentaje riesgo acumulativo
< 40 años	52	2	3,8
40-49 años	139	3	2,2
50-59 años	153	2	1,3
60-69 años	165	4	2,4
70-79 años	98	2	2
≥ 80 años	15	0	0
Total	622	13	2,1

La persistencia de la actividad menstrual en el momento del diagnóstico de la primera neoplasia tampoco nos resulta significativo para padecer una segunda neoplasia (RR = 1,17).

Estudiada la lactancia prolongada (mayor de 36 meses) frente a las que no lactaron nunca, tampoco resulta significativo un mayor riesgo para estas últimas (RR = 1,27).

La nuliparidad presenta poco riesgo (RR = 1,30) en relación con las que tuvieron 1 o más hijos.

Analizando el tiempo de actividad ovárica (tiempo transcurrido entre menarquía-menopausia) observamos que aquellas con más de 35 años de actividad ovárica presentaron un RR = 1,43 frente a las que tuvieron menos tiempo (NS).

Un total de 380 pacientes del grupo control (cáncer unilateral) recibieron tratamiento adyuvante con tamoxifeno (solo o con otra terapia adyuvante) a una dosis de 20 mg diarios durante un tiempo que osciló entre 3 y 6 años. Ocho pacientes con cáncer metacrónico habían recibido similar tratamiento y a la misma dosis durante un tiempo de 1 a 6 años. No hemos encontrado diferencias significativas en la indicación o no de este tratamiento adyuvante para prevenir una segunda neoplasia (RR = 0,98), a pesar de obtener una disminución relativa de ésta del 3,5%. Entre las que la presentaron, en el 61,5% de los casos habían recibido dicho tratamiento frente al 62,4% de las que no tuvieron la segunda neoplasia.

Pese a ser pocos casos, hemos calculado el intervalo libre hasta la aparición de la segunda neoplasia según se hubieran tratado o no con tamoxifeno. Las que se trataron presentaron la segunda neoplasia a los 51,7 ± 48,3 meses y las que no se trataron a los 45,3 ± 23,4 (NS).

TABLA III
FACTORES DE RIESGO DE LA NEOPLASIA
BILATERAL SUCESIVA

Factor de riesgo	Riesgo relativo	Valor de p
Edad < 40 años	1,84	—
Nuliparidad	1,30	—
No menopausia	1,17	—
No lactancia	1,27	—
Actividad ovárica ≥ 35 años	1,43	—
Antecedentes familiares	2,39	0,05
Patología benigna previa	3,47	0,001
Car. lobulillar 1. ^a neoplasia	2,40	0,05
Radiot. en 1. ^a neoplasia	1,52	—
No tamoxifeno en 1. ^a neoplasia	1,02	—

La radioterapia locorregional utilizada como tratamiento adyuvante a la cirugía de la primera neoplasia o como tratamiento de su recidiva locorregional (de la que desconocemos en la mayoría de los casos dosis y técnica empleada, ya que nuestras pacientes son remitidas a distintos centros) ha supuesto un RR = 1,52 para padecer la segunda. En los casos que se nos ha comunicado, el tratamiento adyuvante generalmente ha consistido en Co-60 en pared costal a dosis total de 5.000 rad. Una de las pacientes con cáncer metacrónico había sido tratada hacía 29 meses de una recidiva local con Co-60, 5.000 rad en pared costal y 6.000 rad en axila.

Las enfermas que no padecieron el segundo cáncer mamario contralateral habían recibido radioterapia en el 20,3% de los casos frente al 30,8% de las que sí lo tuvieron (NS).

El intervalo de tiempo transcurrido entre el primer y segundo cáncer de las pacientes sometidas a radioterapia ha sido de 33,1 ± 20,6 meses y en las que no la recibieron de 55,8 ± 42,1, sin valor estadístico.

Sí que hemos encontrado significativo 3 situaciones con un mayor riesgo de padecer una segunda neoplasia sucesiva. Aquellas pacientes que presentaban antecedentes familiares de carcinoma de mama (RR = 2,39) con una significación de p < 0,05, las que habían sufrido previamente un proceso mamario benigno (RR = 3,47) con una significación estadística de p < 0,001 y las que tuvieron un carcinoma lobulillar infiltrante en la primera neoplasia, con un RR = 2,40 (p < 0,05) (tabla III).

En cuanto a los estadios observados en las segundas neoplasias (tabla IV) destaca el mayor porcentaje de casos menores avanzados (un 92% de casos

TABLA IV
CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS Y ESTADIOS
DE LOS CARCINOMAS METACRÓNICOS

	Bilateral 1.ª neoplasia (%)	Bilateral 2.ª neoplasia (%)	Neoplasia unilateral (%)
Estadio I	7,7	23,1	10,5
Estadio II	38,5	69,2	50,2
Estadio III	38,5	7,7	32,4
Desconocido	15,3	0	0
Ductal inf. NOS	69,2	61,5	73,2
Lobulillar inf.	23,1	7,7	9,6
Medular	7,7	0	3,9
Coloide	0	23,1	1,8
Tubular	0	7,7	0,8

entre estadios I y II) al compararlos con las primeras neoplasias y el resto de las pacientes posiblemente por un correcto seguimiento. (En 2 casos desconocemos el estadio de la primera neoplasia.)

Entre los tipos histológicos (tabla IV) encontramos el carcinoma ductal infiltrante sin otra tipificación (NOS) en la mayoría de los casos, aunque hay que señalar el alto porcentaje de carcinomas coloides en la segunda neoplasia y del lobulillar infiltrante en la primera.

Los tratamientos efectuados en las segundas neoplasias sucesivas han correspondido a los indicados por su estadiaje, aunque en algunos casos, dada la edad de las pacientes, no se ha utilizado la quimioterapia adyuvante. Se ha realizado cirugía radical (Patey) en 11 pacientes y en 2 cirugía conservadora.

Realizado el cálculo de supervivencia (Kaplan-Meier) en las pacientes con segundo carcinoma (fig. 2) obtenemos resultados muy similares al de las pa-

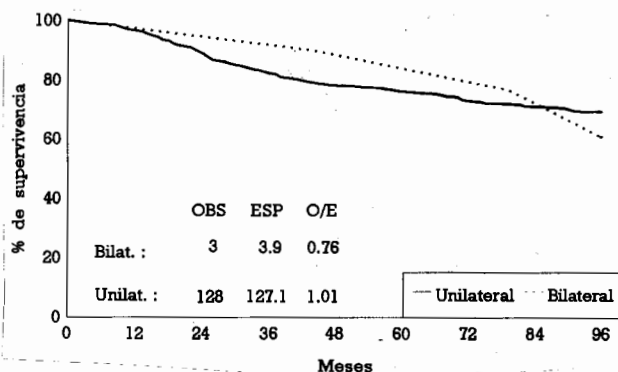


Fig. 2. Análisis de la supervivencia en pacientes con carcinoma unilateral y carcinoma bilateral sucesivo.

TABLA V
ESTADO ACTUAL DE TODAS LAS PACIENTES

	Bilateral sincrónico (%)	Bilateral metacrónico (%)	Bilateral metastásico (%)	Unilateral (%)
R. completa	60,0	61,5	—	59,6
Vivas con enfermedad ..	20,0	15,4	6,7	7,3
Fallecidas	20,0	23,1	86,7	21,2
Desconocidas	—	—	6,6	11,9

cientes con carcinoma en una sola mama. Comparados por el método de Mantel-Haenszel encontramos en los bilaterales 3 casos observados por los 3,9 esperados y en los unilaterales de 128 observados por los 127,1 esperados (NS). Al finalizar este estudio las cifras de pacientes en remisión completa y fallecidas eran muy similares en todos los grupos, a excepción del carcinoma bilateral metastásico (tabla V).

DISCUSION Y COMENTARIOS

Ya hemos señalado la variabilidad de la incidencia del carcinoma bilateral dependiendo de los distintos criterios y autores. Para nosotros, excluyendo el carcinoma metastásico, la neoplasia bilateral ha tenido una incidencia de un 2,8%, cifra inferior a la señalada por Adami et al.⁶ de un 5,1%, Haagensen⁷ de un 5,8% y del 3,7% en la serie de más de 22.000 cánceres señalada por Donovan.⁸

Es lógico que a mayor tiempo de seguimiento mayor será el número de casos observados. En un estudio de la SEER⁹ sobre 4.660 pacientes encuentran un 2,9% de casos a los 6 años de seguimiento.

De estos 18 casos bilaterales, el 27,8% han sido sincrónicos y el 72,2% metacrónicos, cifras similares a las aportadas por Donovan (29 y 71%, respectivamente). McLean et al.,¹⁰ en su serie de 161 carcinomas bilaterales, encuentran un 30,4% de simultáneos y un 69,6% de sucesivos.

Entre los autores españoles^{11, 12, 13, 14} encontramos cifras que oscilan entre el 3,8 y el 5,8% de carcinomas bilaterales, coincidiendo con Díez et al.¹³ en las frecuencias de los modos de presentación (sincrónicos un 27% y metacrónicos un 73%).

La edad media de nuestras pacientes con neoplasia bilateral sincrónica (62,2 años) ha sido algo superior a la del carcinoma unilateral (57,1 años) y mayor

que la edad media (55 años) de la primera neoplasia del cáncer metacrónico, sin ser significativo en ninguno de los casos. Las pacientes más jóvenes (52,8 años de edad media en la primera neoplasia), aunque también sin significado estadístico, fueron las que presentaron un carcinoma metastásico.

Haagensen⁷ en sus 36 cánceres metacrónicos encuentra para la primera neoplasia una edad media de 47,1 años y para la segunda de 58,7, siendo la edad media del total (626) de las pacientes de 51,9 años. Señala este autor que las mujeres que padecen un cáncer de mama antes de los 50 años tienen 3 veces más posibilidades de padecer una segunda neoplasia en la otra mama. Chaudary et al.¹⁵ señalan este mismo riesgo para las mujeres menores de 40 años.

Para nosotros el mayor riesgo acumulativo de cáncer sucesivo lo han presentado las mujeres que tenían menos de 40 años cuando se les diagnosticó la primera neoplasia (3,8%). Adami et al.,⁶ en su serie de 66 casos, encuentran el máximo riesgo entre las de 40-49 años (14,5%), seguido por las menores de 40 años (9,6%).

Vista la frecuencia acumulada del carcinoma sucesivo (fig. 1) encontramos que en los 18 primeros meses tras el tratamiento inicial se produce el 38,5% de los sucesos. Fisher et al.¹⁶ estiman que la mayor incidencia se corresponde con el primer año postratamiento.

Entre los posibles factores de riesgo para padecer la segunda neoplasia, ya hemos señalado la importancia de la patología benigna previa, los antecedentes familiares y el tipo histológico de la primera neoplasia. Para McLean et al.,¹⁰ además de éstos, la nuliparidad supone un importante riesgo. Otros autores⁹ encuentran que el riesgo (RR = 1,9) que presentan las que poseen antecedentes familiares de primer grado aumenta (RR = 3,36) cuando la edad de la paciente en la primera neoplasia es menor de 46 años. Estudios recientes^{17, 18} ponen de manifiesto la importancia de los factores genéticos en esta patología.

La radioterapia adyuvante en la primera neoplasia como posible factor de riesgo para un segundo cáncer sucesivo ha sido estudiado en amplio grupo de pacientes,¹⁹ encontrando a los 10 años de seguimiento un RR = 1,33; sin embargo, para aquellas mujeres que recibieron el tratamiento actínico cuando tenían menos de 45 años el RR aumentó a 1,59.

El papel protector del tamoxifeno para una segunda neoplasia contralateral es discutido. Osborne y

Telang²⁰ comunican que solamente 3 de 876 mujeres con dicho tratamiento desarrollaron un segundo cáncer sucesivo frente a los 12 de 892 controles. Nayfield et al.,²¹ en una revisión de varios ensayos clínicos publicados, encuentran resultados similares: la frecuencia acumulada de carcinoma de mama contralateral en 4.975 pacientes tratadas con tamoxifeno (20 mg/día de 2 a 5 años) fue del 1,6%, frente al 2,4% del grupo control formado por 4.971 pacientes. Otros estudios²² no han encontrado este efecto protector.

Posiblemente la mayor eficacia del tamoxifeno radice en su capacidad de antagonizar todos los estrógenos (tanto los ováricos como los procedentes de la aromatización periférica de los andrógenos adrenales) por acción competitiva a nivel de sus receptores. Sin embargo, en aquellas pacientes con receptores estrogénicos negativos puede ejercer una acción inhibitoria de diferentes estirpes celulares. Recientes trabajos²³ demuestran una disminución de los niveles tumorales del factor estimulante del crecimiento TGFalfa.

Estas propiedades han conseguido que su utilización como tratamiento adyuvante del cáncer de mama mejore sensiblemente la supervivencia libre de recidiva. Sin embargo, estudios aleatorios amplios sobre prevención del carcinoma mamario aún no han sido publicados. El ensayo piloto iniciado en 1986 por el Royal Marsden Hospital en mujeres de alto riesgo a recibir tamoxifeno 20 mg/día durante 8 años o placebo aún no ha terminado.

Tal vez sea lógico suponer que la suspensión del tratamiento ponga de nuevo en marcha los mecanismos de carcinogénesis que se encontraban larvados hasta entonces. La experiencia clínica acumulada hasta la fecha podrá pronto permitir una terapia continuada durante 10 o más años.

Para nosotros, como ya hemos señalado, el RR disminuyó en las que se trataron (RR = 0,98, no significativo), logrando una disminución relativa de la bilateralidad del 3,5%. El intervalo de aparición de la segunda neoplasia ha sido ligeramente superior en las pacientes que tomaron tamoxifeno, pero sería necesario un mayor volumen de casos y un análisis multivariante para valorar correctamente el beneficio de este tratamiento.

Dado que carecemos de estudios de receptores hormonales no hemos podido valorar los resultados según el estado de los mismo ni el hecho observado

por Rutqvist et al.²⁴ de que algunos cánceres contralaterales desarrollados en pacientes tratadas con tamoxifeno son receptor negativo.

El control clínico de estas pacientes debería conseguir un estadiaje mínimo del segundo tumor, pues como refiere Spitalier:²⁵ «Toda mujer tratada de cáncer de mama tiene derecho a una verdadera búsqueda del cáncer esperado en la otra mama.» Nosotros hemos observado estadios más bajos comparados con los de la primera neoplasia y con el grupo de pacientes con afectación unilateral, pero sin lograr el objetivo deseado.

La mortalidad observada en nuestras pacientes es ligeramente superior, sin llegar a ser significativo, a la de las que presentaron una neoplasia unilateral, aunque el tiempo de seguimiento de las primeras es bastante menor. La mayoría de los autores citados^{3, 8, 10, 16} señalan que la bilateralidad es signo de mal pronóstico en los casos de enfermedad avanzada, pero no en aquellos en los que el cáncer de ambas mamas es diagnosticado en sus etapas clínicas iniciales.

En el estudio del NSABP¹⁶ se observó una supervivencia global similar para los 2 tipos de pacientes, si bien para aquellas en que el segundo cáncer tuvo un intervalo de aparición menor de 2 años la supervivencia se redujo a la mitad. Nosotros debido al pequeño número de casos no encontramos valores significativos, así entre las 5 pacientes que presentaron su segunda neoplasia antes de los 2 años observamos un fallecimiento de los 0,8 esperados y del grupo posterior a los 2 años (8 casos) observamos 2 éxitos frente a los 2,2 esperados (ratios de mortalidad de 1,2 y 0,9, respectivamente).

Consideramos finalmente que la neoplasia de la segunda mama será un suceso a esperar con el aumento de la supervivencia de las pacientes y que su diagnóstico temprano debe permitir tratamientos conservadores que no alteren dicha supervivencia.

RESUMEN

Revisamos la presencia de carcinoma de mama bilateral en 642 pacientes tratadas de cáncer de mama entre 1980-1993.

Encontramos 33 casos de carcinoma bilateral, de los cuales 15 casos (2,3%) eran metastásicos, 5 (0,8%) carcinomas sincrónicos o simultáneos y 13 (2%) metacrónicos o sucesivos.

Como factores de riesgo para un segundo cáncer sucesivo encontramos la patología benigna previa (RR = 3,47), el antecedente familiar (RR = 2,39) y el carcinoma lobulillar infiltrante en la primera neoplasia (RR = 2,40).

La supervivencia global de las pacientes con neoplasia bilateral sucesiva nos ha resultado similar a la de las que padecieron una sola neoplasia.

REFERENCIAS

1. Foot FW, Jr., Stewart FW. Comparative studies of cancerous versus noncancerous breasts. *Ann Surg* 1945; 121: 197-222.
2. Robbins GF, Berg JW. Bilateral primary breast cancers. A prospective clinicopathological study. *Cancer* 1964; 17: 1501-1527.
3. McLean LH, Greco M, Sacchini V. Cáncer bilateral de mama. En: Veronesi U (ed.). *Avances en oncología*, vol. II. P. Literatira. Buenos Aires, 1991; 168-176.
4. Lawson R. Mammary cancer, the other breast. *Canad Med Ass J* 1955; 73: 676-677.
5. Donegan WL, Spratt JS. Cáncer de mama. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1982; 332-334.
6. Adami HO, Bergstron R, Hansen J. Age at first primary as a determinant of the incidence of bilateral breast cancer. *Cancer* 1985; 55: 643-647.
7. Haagensen CD. *Enfermedades de la mama*. Editorial Beta. Buenos Aires, 1979; 485-495.
8. Donovan AJ. Carcinoma mamario bilateral. En: De Bland KI, Copeland EM (eds.). *La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1993; 1232-1249.
9. Bernstein JL, Thompson WD, Risch N, Holford TR. The genetic epidemiology of second primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 937-948.
10. McLean LH, Díaz-Faes J, Santillán FB, Williams A, Bernabo O. Cáncer bilateral de mama. En: Díaz-Faes J (ed.). *Cáncer de mama. Avances en diagnóstico y tratamiento*. S. García. León, 1990; 243-253.
11. Olsina JJ, Lequerica MA, Alcaide A, González-Vinagre S et al. Carcinoma de mama bilateral. Evolución diagnóstica. Libro XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, 1994; 66.
12. Gómez A, Dueñas B, Martínez M, Quesada C et al. Cáncer de mama bilateral. Libro del XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, 1994; 120.
13. Díez A, Torramadé FJ, Regueira FM, Sierra A et al. Cáncer bilateral de mama. Libro del XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Senología y Patología Mamaria, 1994; 126.
14. De Cózar J, Estol N, Sala F, Roca J, Verge J. Carcinoma bilateral de mama. *Rev Senología y Patol Mam* 1993; 6: 137-140.
15. Chaudary MA, Millis RR, Hoskins EOL, Halder M et al. Bilateral primary breast cancer: A prospective study of disease incidence. *Br J Surg* 1984; 71: 711-714.
16. Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L. Pathologic findings from the National Surgical Adjuvant Breast Project. Bilateral breast cancer. *Cancer* 1984; 54: 3002-3011.

CARCINOMA BILATERAL DE MAMA.
FACTORES DE RIESGO DEL CANCER METACRONICO

17. Tulinius H, Sigvaldason H, Olafsdottir G, Tryggvadottir L. Epidemiology of breast cancer in families in Iceland. *J Med Genet* 1992; 29: 158-164.
18. Cortessis V, Ingles S, Millikan R, Diep A et al. Linkage analysis of DRD2, a marker linked to the ataxia-telangiectasia gene, in 64 families with premenopausal bilateral breast cancer. *Cancer Res* 1993; 53: 5083-5086.
19. Boice JD, Jr, Harvey EB, Blettner M, Stovall M, Flannery JT. Cancer in the contralateral breast after radio-therapy for breast cancer. *N Engl J Med* 1992; 326: 781-785.
20. Osborne MP, Telang NT. Prevención primaria del cáncer de mama. En: De Bland KI, Copeland EM (eds.). *La mama. Manejo multidisciplinario de las enfermedades benignas y malignas*. Ed. Panamericana. Buenos Aires, 1993; 323-341.
21. Nayfield SG, Karp JE, Ford LG, Dorr FA, Kramer BS. Potential role of tamoxifen in prevention of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1450-1559.
22. Anderson M, Storm HH, Mouridsen HT. Incidence of new primary cancers after adjuvant tamoxifen therapy and radiotherapy for early breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1013-1017.
23. Craig Jordan V. ¿Se pueden beneficiar del tratamiento con tamoxifeno todas las mujeres postmenopáusicas con diagnóstico de cáncer de mama? *Revisiones Cáncer Endocrinodependiente* 1993; 43: 27-36.
24. Rutqvist LE, Cedermark B, Glas U, Mattson A, Skoog L et al. Contralateral primary tumours in breast cancer patients in a randomised trial of adjuvant tamoxifen therapy. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 1299-1306.
25. Spitalier JM, citado por McLean LH, Díaz-Faes J, Santillán FB, Williams A, Bernabo O. Cáncer bilateral de mama. *Cáncer de mama. Avances en diagnóstico y tratamiento*. J Díaz-Faes (ed.). S. García. León, 1990; 243-253.